

SOFFOET

17/06/2016

Anomalies du corps calleux: quels diagnostics peut-on faire en foetopathologie ?

Tania ATTIE-BITACH

Bettina BESSIÈRES, Maryse BONNIÈRE
Charlotte MECHLER, J. MARTINOVIC
Hôpital Necker – Enfants Malades

Marie GONZALES

Anne HEITZMAN

Nicole LAURENT

Yuri MUSIZZANO

Carmen PETCU

Alexandre VASILJEVIC

Trousseau

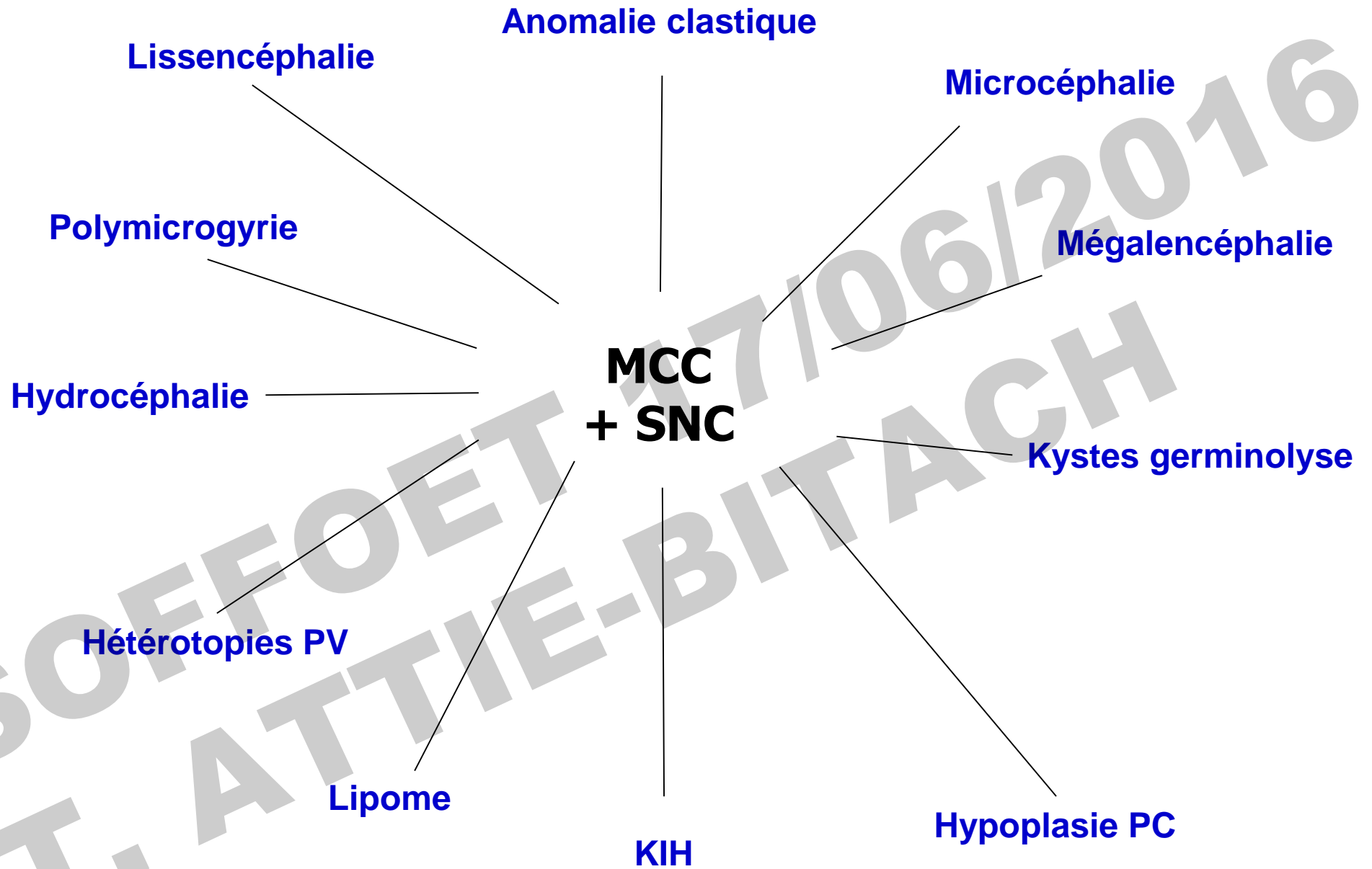
Orléans

Dijon

Montpellier

Saint-Etienne

Lyon



RCIU / Nanisme

Hernie diaphragmatique

Microcéphalie

Oeil

Génitale

MCC

+ extra SNC

Pierre-Robin

Cardiomyopathie

Hirschsprung

Surdité

Polydactylie

Paraplégie spastique

Craniosténose

SOFFOET 17/06/2016
T. ATTIE-BITACH

- Lissencéphalies
- Microcéphalies

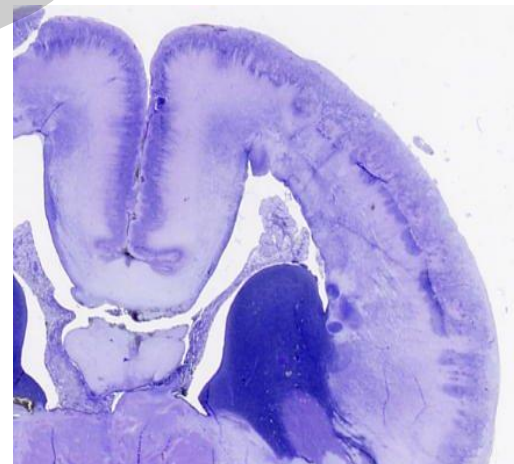
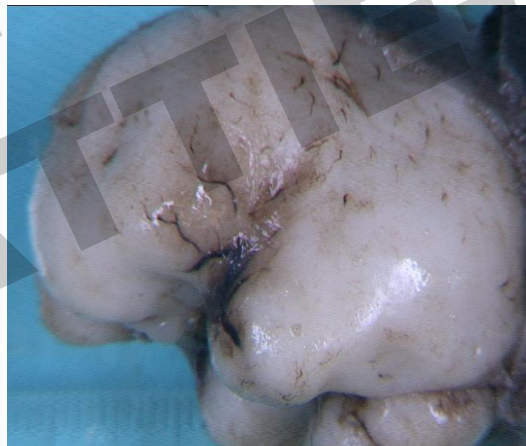
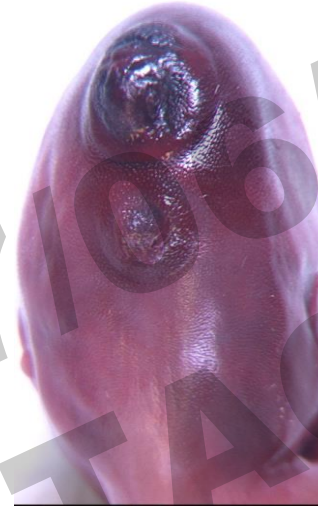
SNC

ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT CORTICAL

Walker-Warburg: anomalies du SNC

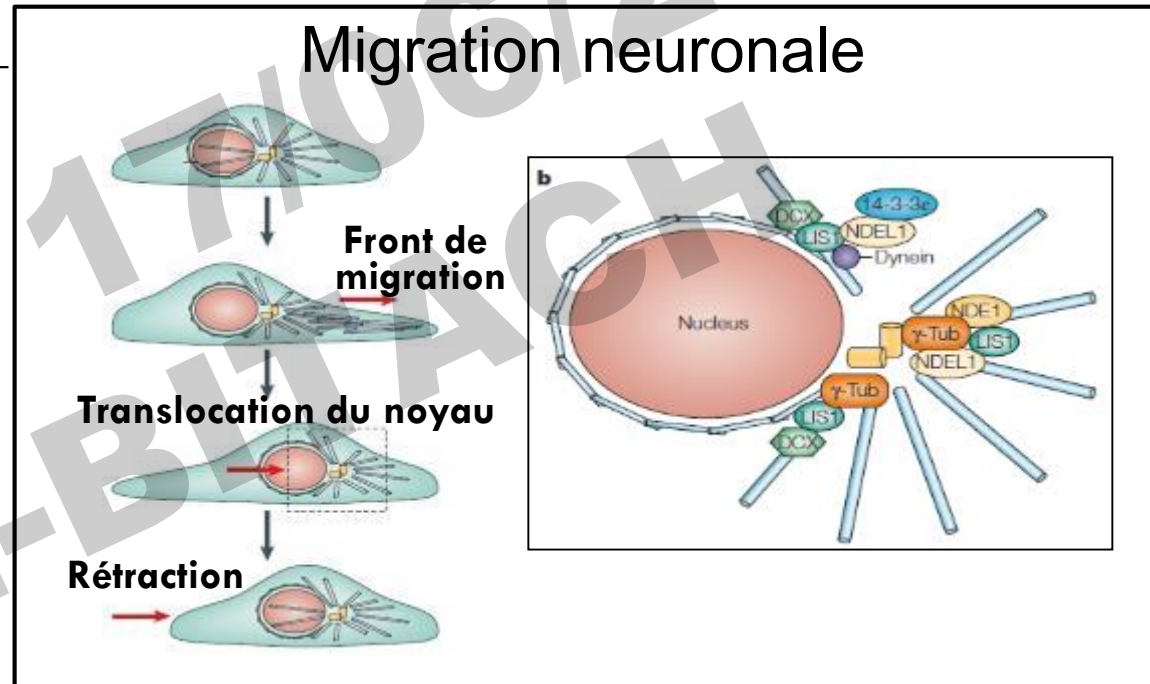
- Lissencéphalie de type II (cobblestone)
- Malformations cervelet
- Malformations rétinienne
- Microphthalmie
- Fente P
- Contractures congénitales

- Macrocéphalie ou microcéphalie
- Agénésie du corps calleux
- Dilatation ventriculaire
- Méningocèle occipitale
- Polymicrogyrie



ACC et anomalies corticales

- Lissencéphalies
- Microlissencéphalies
- Polymicrogyries / Pachygyrie
 - Aicardi RLX
 - FG syndrome RLX
 - Majewski AR
 - Thanathophore AD
 - Weaver AD
 - Acidurie glutarique II AR
 - Zellweger AR
 - Etc...



Anomalie du corps calleux peut être le signe d'appel échographique d'une anomalie corticale

IRM 28/30 SA

SNC

**HÉTÉROTOPIES NODULAIRES
PERIVENTRICULAIRES**

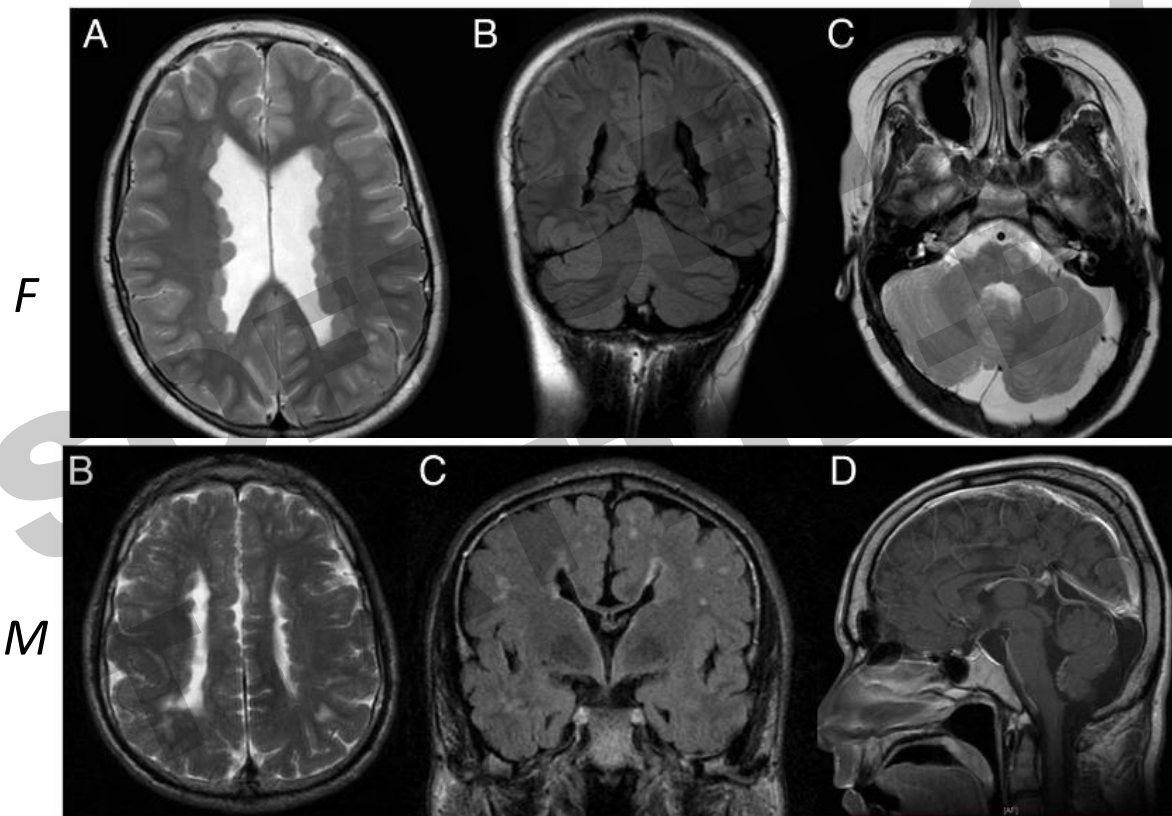
FLNA, HNPV :
60% signes additionnels

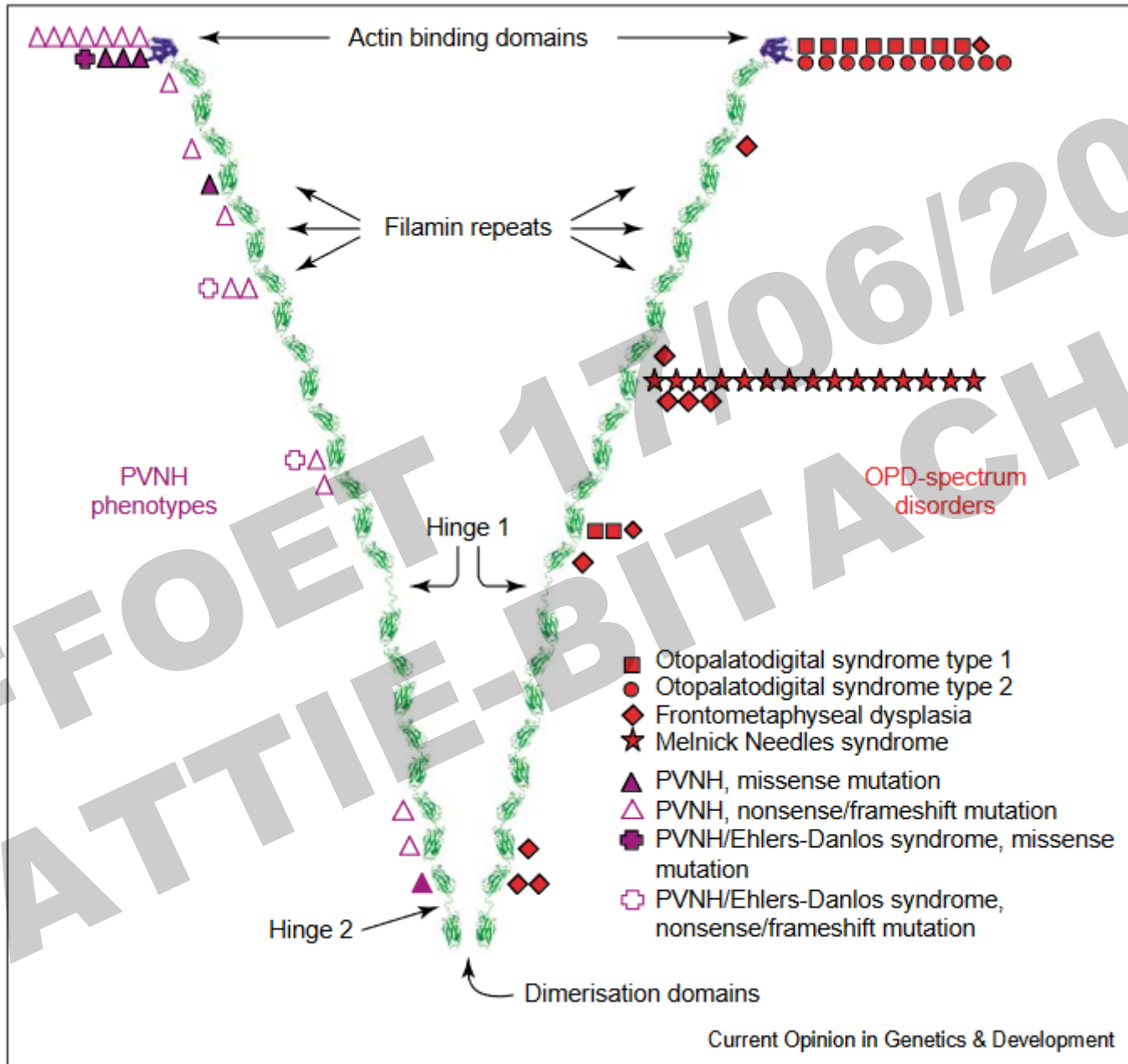
Table 3 Neuroimaging findings

Associated imaging findings (AIF):	Secondary imaging findings:
- Mega cisterna magna (14/15)	- Dilated ventricles (2/15)
- Deformation anterior horns lateral ventricles (8/12)	- "Cortical thinning" (0/12)
- White matter lesions (7/12)	- Intracranial aneurysms (0/12)
- Corpus callosum hypoplasia (6/15)	
- Abnormal cortical gyration (1/12)	

Table 2 Associated clinical findings (ACF)

Cardiovascular	Total (%)
Aortic valve insufficiency	8 (23.5)
Aortic dilation	1 (2.9)
Mitral valve insufficiency	1 (2.9)
Persistent ductus arteriosus	6 (17.6)
Cerebral aneurysm	2 (5.9)
Internal findings	
Gastrointestinal dysfunction	2 (5.9)
Liability to hematoma	2 (5.9)
Obstructive lung disease	2 (5.9)
Dysmorphism/physical handicaps	
Joint hypermobility	5 (14.7)
Musclular hypotonia	1 (2.9)
Talipes	1 (2.9)
Skin hyperextensible	2 (5.9)
Craniofacial dysmorphism	3 (8.8)





Robertson et al, 2005

FLNA:

Phenotypic features of disorders associated with mutations in FLNA.

Diagnosis	OMIM	Sex	PVNH	Cerebellar hypoplasia	Joint dislocation	Vascular defects	Skin fragility	Prenatal lethality	Neonatal lethality	Skeletal dysplasia	Cardiac malformations	Intestinal malformations	Urological malformations	Cleft palate	Craniofacial anomalies
Periventricular nodular heterotopia	300049	F	+++	++	+/-	+	-	-	-	-	+/-	-	-	-	-
		M	+++	++	-	++	-	+++	++	-	+/-	+/-	-	-	-
Periventricular nodular heterotopia with Ehlers-Danlos syndrome	-	F	+++	++	+++	+++	+++	-	-	-	+	-	-	-	-
Otopalatodigital syndrome type 1	311300	F	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+/-	++
		M	-	-	-	-	-	-	-	+++	+	-	-	+	+++
Otopalatodigital syndrome type 2	304120	F	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	+	++
		M	-	+	+/-	-	-	-	++	+++	++	++	++	++	++
Frontometaphyseal dysplasia	305620	F	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	++
		M	-	-	-	-	-	-	+	+++	+	+	+++	-	+++
Melnick Needles syndrome	309350	F	-	-	-	-	-	-	-	+++	+/-	-	++	-	+++
		M	-	-	+/-	-	-	-	+++	+++	+++	++	+++	+++	++

Symbols indicate the frequency with which features are associated with the listed diagnoses. The scale extends from anomalies that are not associated or only rarely observed (- or +/-) to common or invariant constituents of the listed phenotypes (++ or +++). Abbreviations: F, female; M, male; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>).

SNC

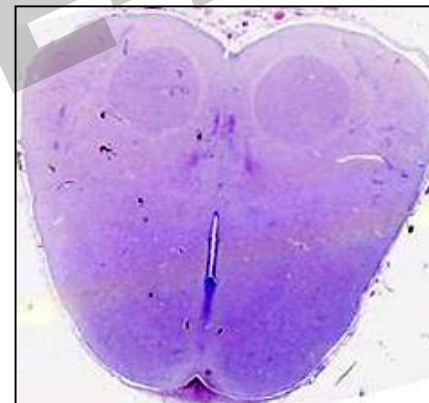
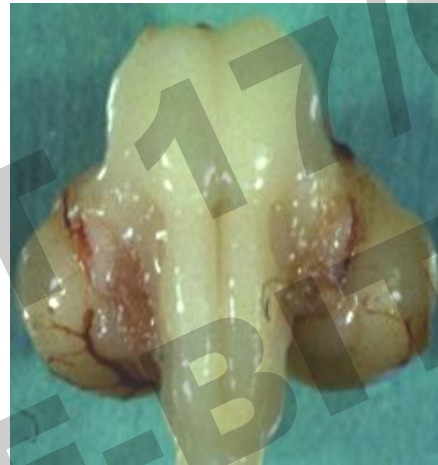
HYDROCEPHALIE

SOFFOET 17/06/2016
T. ATYME-BITACH

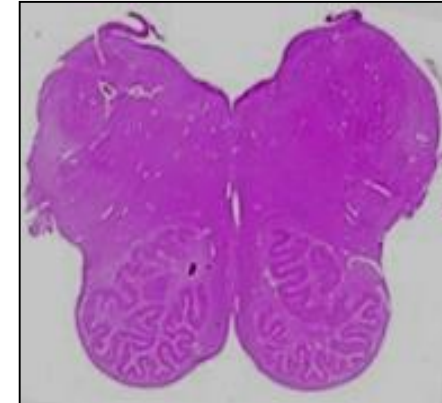
Bicker Adams, Xq28, L1CAM

IMG à 30SA pour hydrocéphalie majeure
Foetus de sexe masculin

ACC, hydrocéphalie
Pouces adductus
Sténose de l'aqueduc
Absence de pyramides



EFP0900237



Témoin

Bicker Adams

Hydrocéphalie liée à l'X

▪ OMIM	30350, 30700, 304100
▪ Hérité	RLX
▪ Gène	L1CAM
▪ Locus	Xq28

Entités cliniques

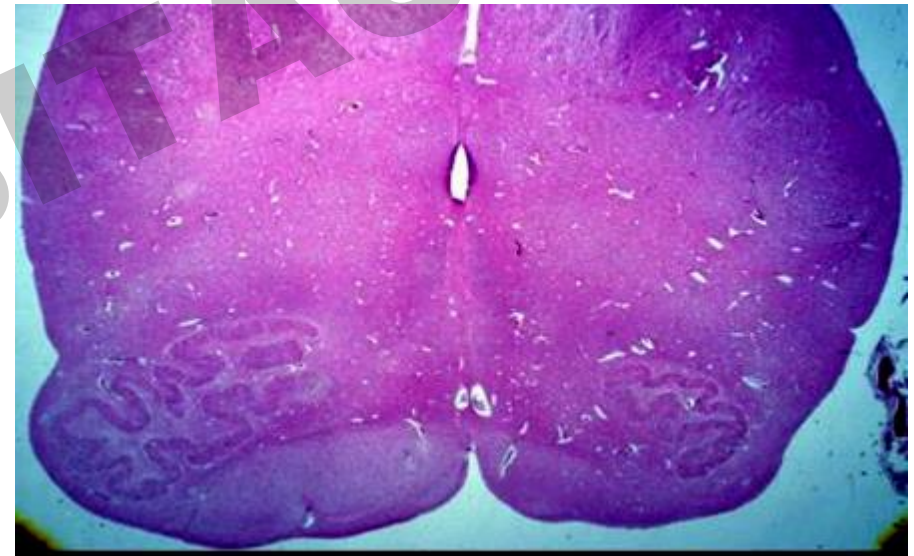
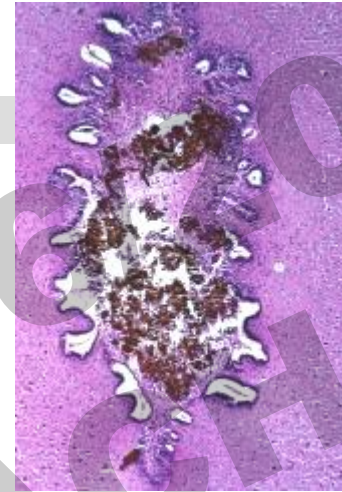
- **M**ental retardation
- **A**phasia
- **S**huffling gait
- **A**dducted thumbs
- **H**ydrocephaly
- **S**tenosis of Aqueduct of Sylvius
- **C**orpus callosum
- **R**etardation
- **A**dducted thumbs
- **S**pastic paraplegia
- **H**ydrocephalus

Agénésie partielle du corps calleux liée à l'X

L1

Spectre phénotypique variable
Importance de l'examen foetopathologique
Agénésie du corps calleux

Hydrocéphalie triventriculaire : post hémorragique



SOFFOET 17/06/2016
T. ANNE-BITACH

DYSPLASIES CRANIO-FACIALES
LIPOMES CALLEUX

Dysplasies cranio-faciales

Dysplasie FrontoNasale

AR, ALX3

- Hypertélorisme, racine du nez large ++
- **Anomalies oculaires: colobome, microphthalmie..**
- **Fente médiane du nez**, lèvre supérieure/palais
- Défaut de formation de la pointe du nez, ailes
- Implantation frontale des cheveux en V
- **Lipome calleux / ACC**

Dysplasie CranioFrontoNasale (CFNS)

DLX (filles), EFNB1

- Dysplasie frontonasale, **craniosténose**
- **Asymétrie craniofaciale**
- **Pointe du nez bifide**
- **Ongles rainurées, cheveux raides**
- **ACC**

(garçon : hypertélorisme uniquement)

Dysplasie OculoAuriculoFrontoNasale (OAFNS)

- **Microtie / tags**
- **Dermoides épibulbaires**
- Hypoplasie mandibulaire avec **asymétrie faciale**
- Fente LP
- **Pointe du nez bifide**
- Encéphalocèle
- Anomalies vertébrales
- **Lipome calleux / ACC**

Syndrome Pai

- Hypertélorisme modéré
- **Fente labiale médiane**
- **Polypes nez et face, face**
- Anomalies oculaires
- **Lipome péricalleux / ACC**



LMDB, CFNS

- Simpson Golabi Behmel
- Perlman
- Donnai Barrow

Extra-SNC

CROISSANCE EXCESSIVE

Simpson-Golabi-Behmel

▪ OMIM	312870
▪ Hérité	RLX
▪ Gène	GPC3
▪ Locus	Xq26.2

Caractéristiques

- ❑ **Macrosomie, macrocéphalie**
- ❑ **Facies grossier**
- ❑ **Cardiopathie**
- ❑ **Organomégalie** (foie, rate, reins)
- ❑ **Cryptorchidie, Hypospadias**
- ❑ **Mamelons surnuméraires**
- ❑ **Polydactylie (rare)**

Autres

- ❑ Hernie diaphragmatique
- ❑ Hernie ombilicale
- ❑ Anomalies cérébrales (rares)
ACC, hypoplasie vermis cérébelleux, hydrocéphalie
- ❑ Anomalie des extrémités
(syndactylies 2-3, hypoplasie phalanges distales...)
- ❑ Anomalies vertébrales
- ❑ Hypertrophie ilots Langerhans
- ❑ Tumeurs embryonnaires: 10 %
(NB, hépatoblastome Wilms)

Mortalité prime enfance élevée (cardiopathies)

Déficit intellectuel variable

Surveillance tumeurs

Syndrome de Simpson-Golabi



- Mutations de *GPC3*
- Délétions

- Macrosomie néonatale avec macrocéphalie et organomégalie
- Malformations congénitales
- Dysmorphie: visage aux traits épais évocateur, devient moins caractéristique à l'âge adulte:
 - grande mandibule proéminente
 - racine du nez large
 - fente palatine



Cotterau et al., AJMG, 2013



Anomalies du SNC : 5/42

ACC partielle

CC fin

Arhinencéphalie

Lipome plancher V3

Ventriculomégalie

Hydrocéphalie

Perlman

▪ OMIM	267000
▪ Hérité	AR
▪ Gène	<i>DIS3L2</i>
▪ Locus	2q37.1

Caractéristiques

- ❑ **Polyhydramnios**
- ❑ **Macrosomie, macrocéphalie**
- ❑ **Tumeurs rénales**
- ❑ **Organomégalie** (foie, reins, cœur, thymus)

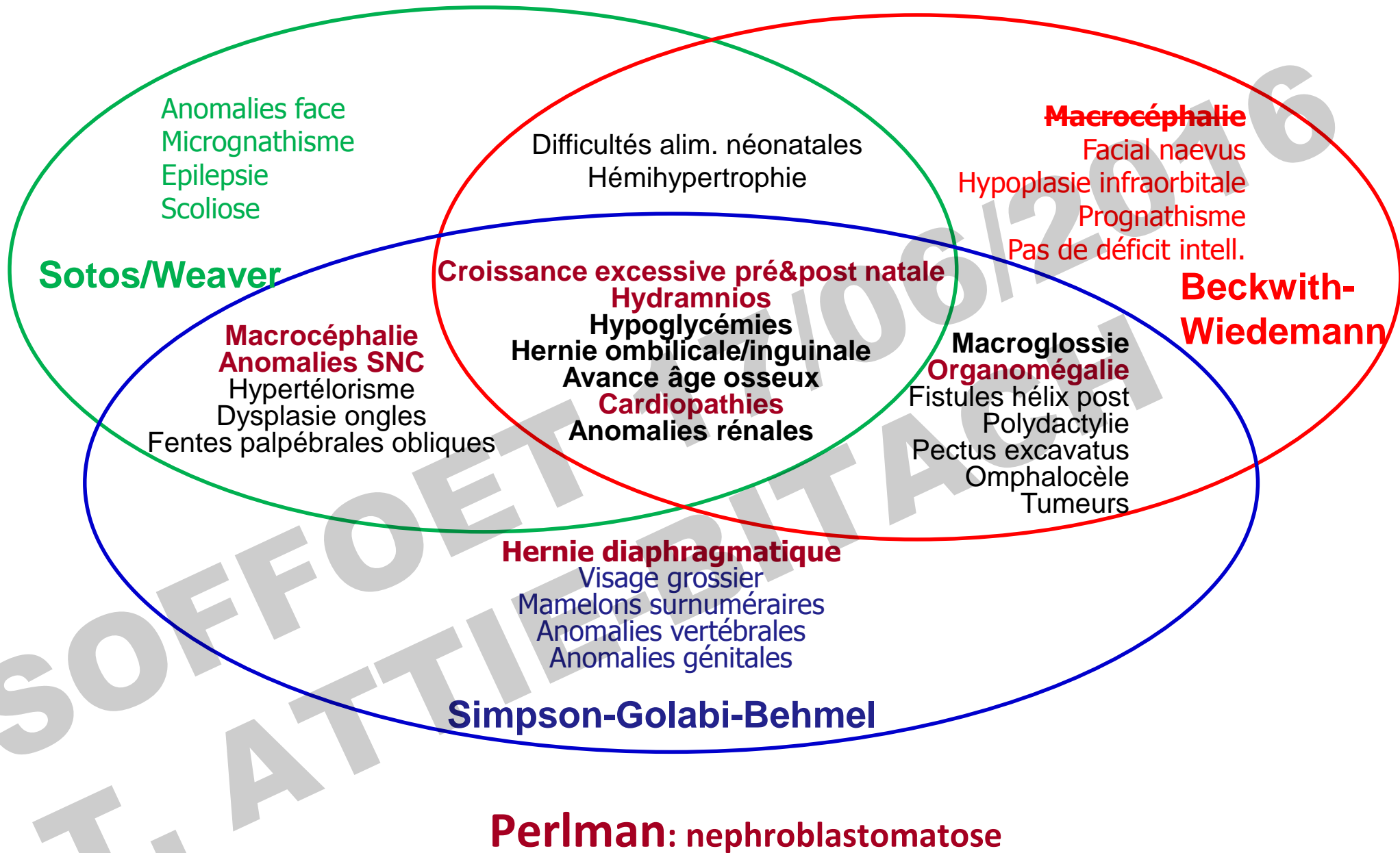
Autres

- ❑ Anomalies cérébrales
 - kystes plexus choroïdes
 - agénésie du corps calleux
- ❑ Fente palatine
- ❑ Dextroposition cardiaque, interruption de l'arc aortique,
- ❑ Hernie diaphragmatique
- ❑ Hypertrophie ilots Langerhans
- ❑ Hamartomes +/-
néphroblastomatose, Wilms

Mauvais pronostic, mortalité néonatale ++

Wilms: 64% des survies

Hypotonie, Hyperinsulinisme



- Simpson Golabi Behmel
- Perlman
- Donnai Barrow

Extra-SNC

HERNIE DIAPHRAGMATIQUE

Donnai-Barrow

syndrome hernie diaphragmatique -
omphalocèle - agénésie du corps calleux

▪ OMIM	222448
▪ Hérité	AR
▪ Gène	LRP2
▪ Locus	2q31.1

Caractéristiques

- **Pdn- 50-97° p, macrocéphalie**
- **Hernie diaphragmatique**
- **Hernie ombilicale, omphalocèle**
- **Hypertélorisme**
- **Agénésie du corps calleux**
- **Surdité neurosensorielle sévère**
- **Myopie importante**

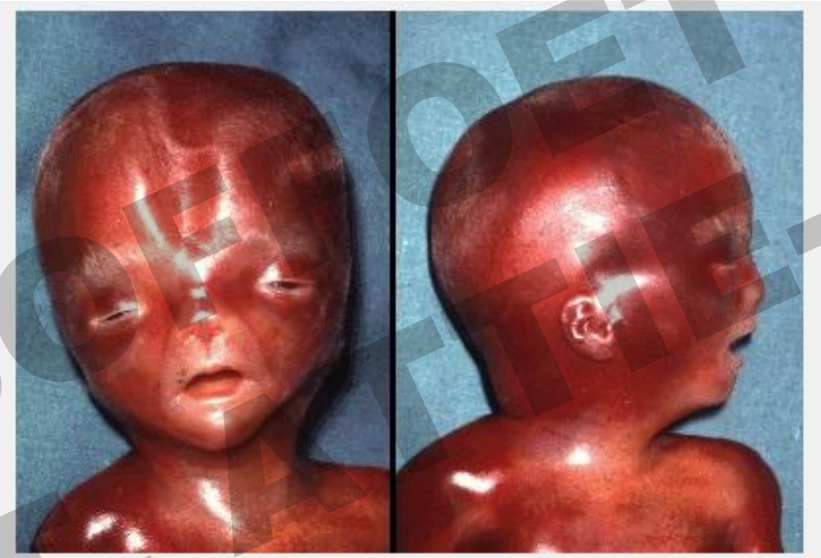
- **Déficit intellectuel variable**

Autres

- ❑ Colobome irien, décollement de rétine, cataracte
- ❑ Malrotation intestinale
- ❑ Protéinurie

- ❑ Pas d'anomalie squelettique

Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein 2, Glycoprotein 330
Megalin
Système de transport maternel-foetal des lipoprotéines



LMDB, Donnai & Barrow, AJMG 1993

SNC

MEGALENCEPHALIE

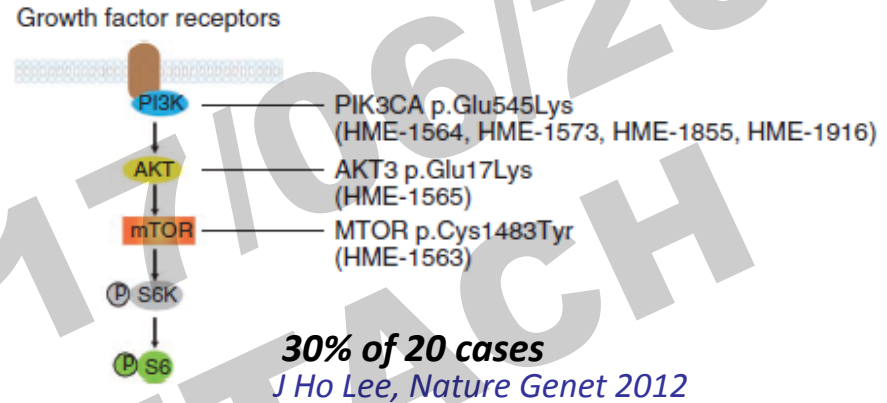
SOFFOET 17/06/2016
T. ATME-BITACH

Mégalencéphalie +/- macrosomie

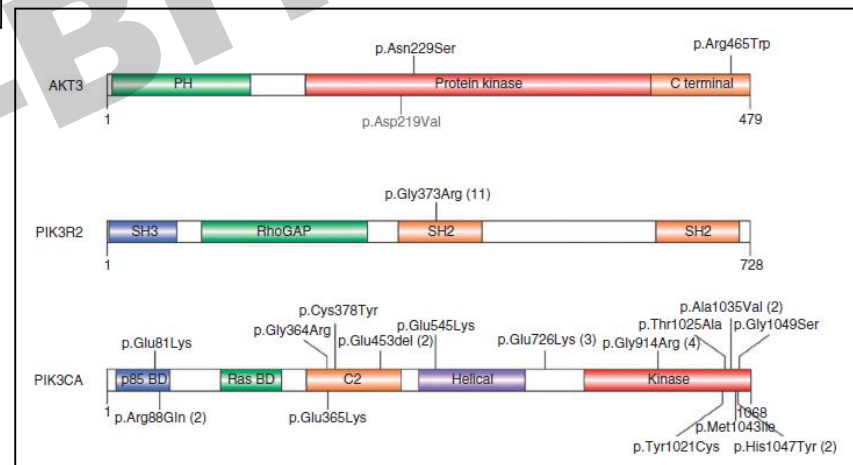
▪ Mégalencéphalie / hémimégalencéphalie

- **P**olymicrogyrie
- **P**olydactylies, syndactylies
- **H**ydrocéphalie
- Malformations vasculaires **cap**illaires
- **M**acrosomie

HEMIMEGALENCEPHALY



MEGALENCEPHALY



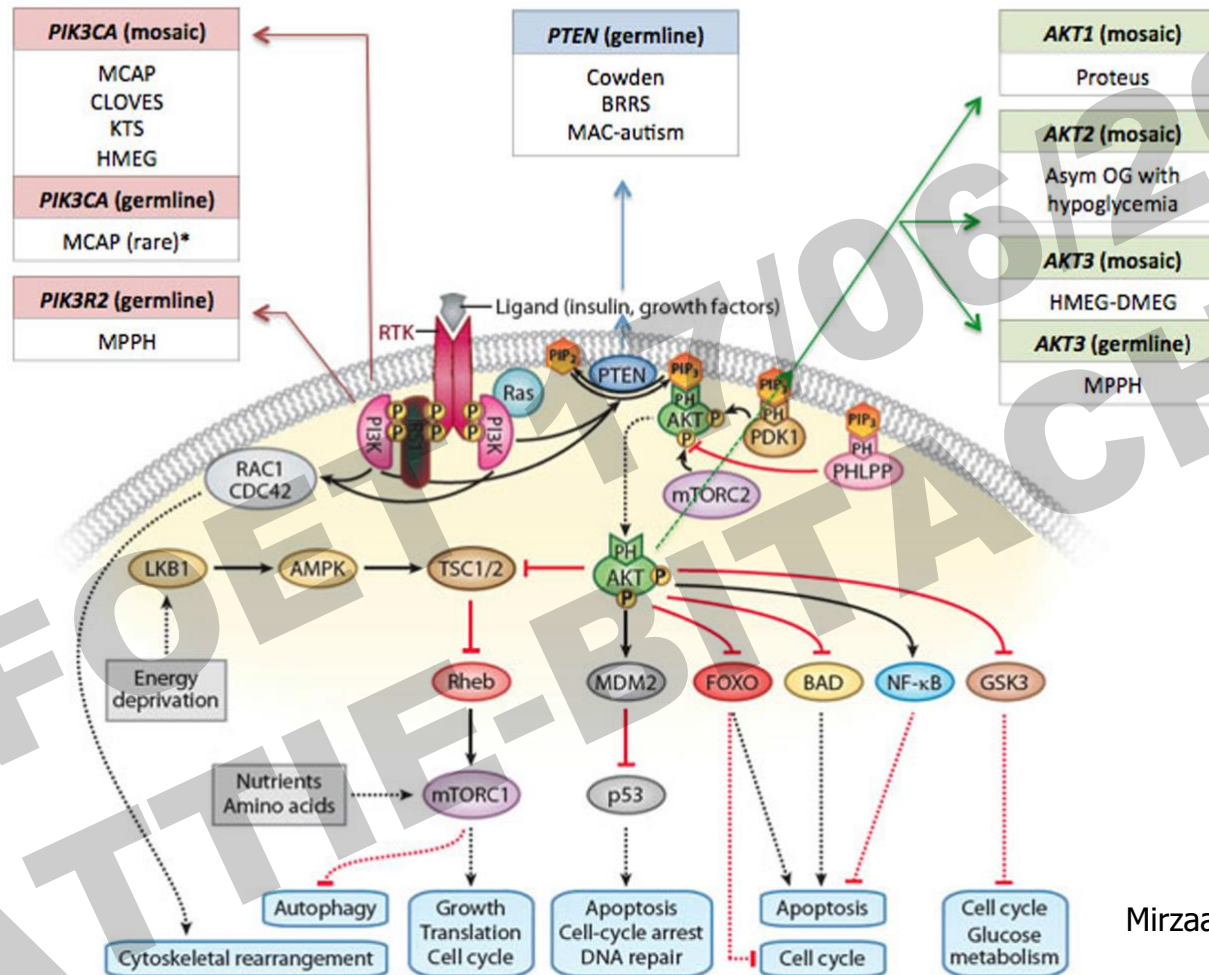
MPPH

MPPH

MCAP

Rivière et al, Nat Genet 2012

Syndromes avec croissance excessive



Mirzaa et al. *AJMG* 2013

Mutations gain de fonction de *PIK3CA-PIK3R2-AKT3-mTor*
germinales ou somatiques

Extra-SNC

ANOMALIES ORALES

SOFFOET 17/06/2016
T. ATTE-BITACH

SOFFOET 17/06/2016
T. ATTIE-BITACH

Marie Gonzales
OFD1

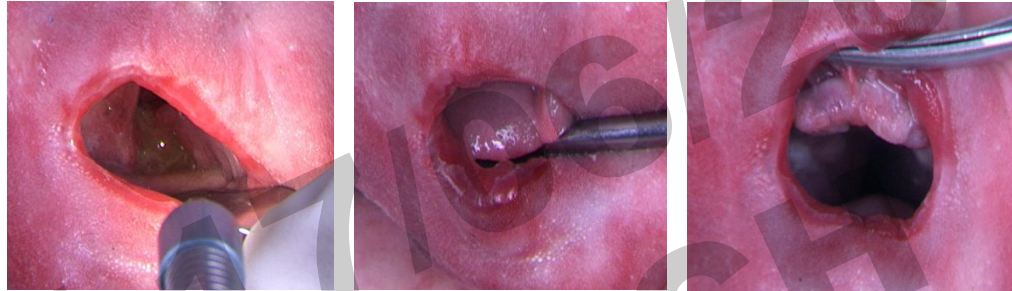
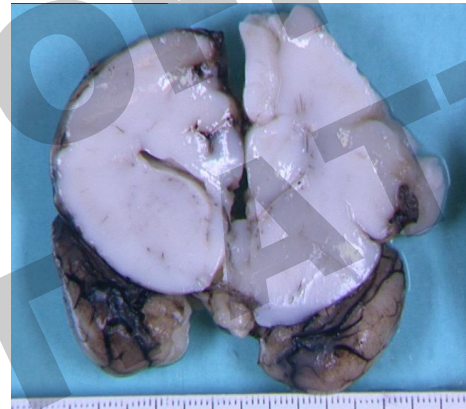
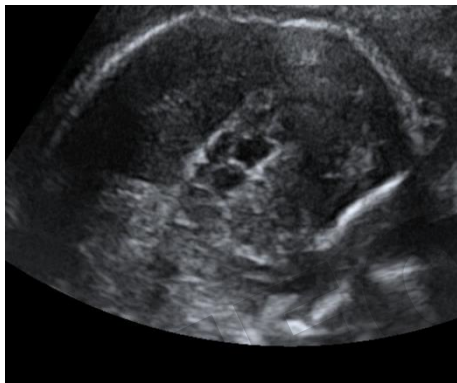
Syndrome OFDI

T2: ACC

Petit cervelet ?

IMG à 28 SA

Foetus de sexe féminin



Microstomie, Fente palatine, langue bifide, gencives crénelées

Oro



Asymétrie du visage
Fentes palpébrales
obliques

Facio



Duplication
Hallux droit

Digital

*OFD1: c.710del, p.Lys237SerfsX6
De novo*







Hypoplasie tectale du
mésencéphale
(aqueduc en fente)





Anomalies corticales de type polymicrogyrie avec nombreux nodules d'hétérotopie en regard des formations kystiques de l'arachnoïde, épaissie.

hétérotopie majeure de cellules de Purkinje

Syndromes orofaciodigitaux



AJMG Part A 143A:3314–3323 (2007)

OFD1

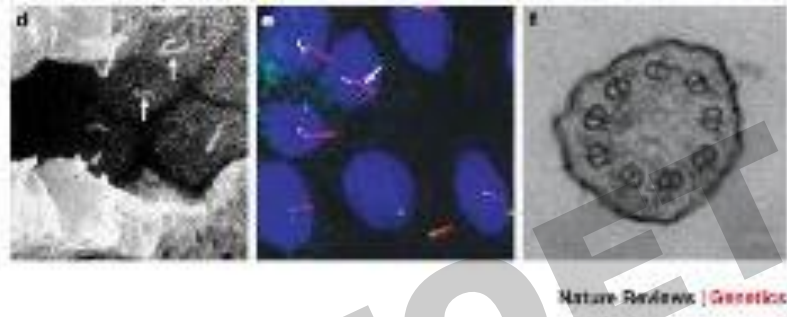
Dominant lié à l'X
Létalité chez le
garçon

Atteinte rénale

Anomalies du SNC

- **Agénésie du corps calleux**
- Kystes intracérébraux multiples
- Hypoplasie vermienne du cervelet
- Hamartome hypothalamique **40 %**
- Hydrocéphalie, hydranencéphalie, porencéphalie
- Retard mental

Ciliopathies et anomalies du corps calleux



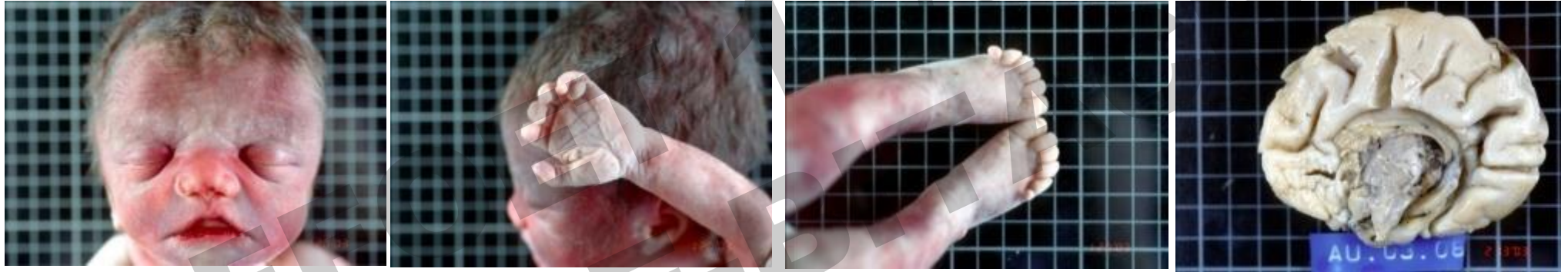
17/06/2016

Kartagener
Senior Loken
Bardet-Biedl
OFD 1
Joubert
Meckel
Acrocallosal
Hydrolethalus
Cotes courtes polydactylie
Greig

<i>Situs inversus</i>	✓		✓		✓	✓			✓	
PCD	✓									
Cystic kidneys		✓	✓	✓	✓	✓			✓	
Retinitis		✓	✓		✓					
Polydactyly			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Obesity			✓							
Liver			✓		✓	✓				
Cleft				✓		✓		✓		
Vermis				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Corps calleux				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Macrocephaly				✓			✓	✓		✓
NTD					✓	✓		✓		
Skeletal						✓		✓	✓	

SOFFOET 17/06/2016
T. AT THE-BITACH

POLYDACTYLIE



Nicole Laurent, Dijon

Acrocalleux

▪ OMIM	200990
▪ Hérité	AR
▪ Gène	<i>KIF7</i>
▪ Locus	15q26.1

Caractéristiques

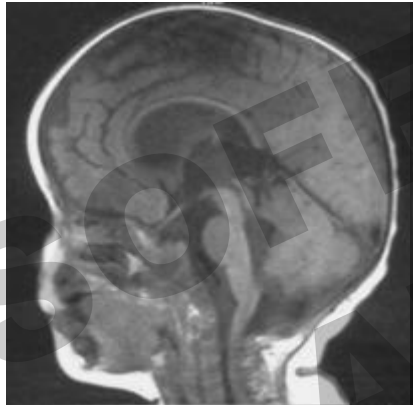
- ❑ **Macrocéphalie**
- ❑ **Grand front, bosses frontales**
- ❑ **Hypertélorisme**
- ❑ **A/Hypoplasie corps calleux**
- ❑ **Polydactylie postaxiale MS**
- ❑ **Polydactylie préaxiale MI**

Autres

- ❑ **Agénésie/hypoplasie vermienne (dent molaire)**

Diagnostic **différentiel**: syndrome de Greig (*GLI3*, AD)
Phénotype extrême: hydrocéphalie / anencéphalie

Syndrome acrocalleux, AR, *KIF7*



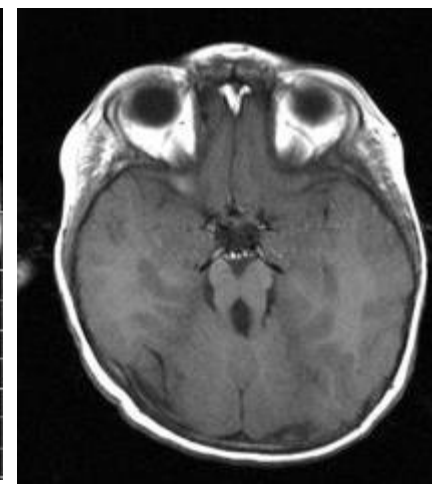
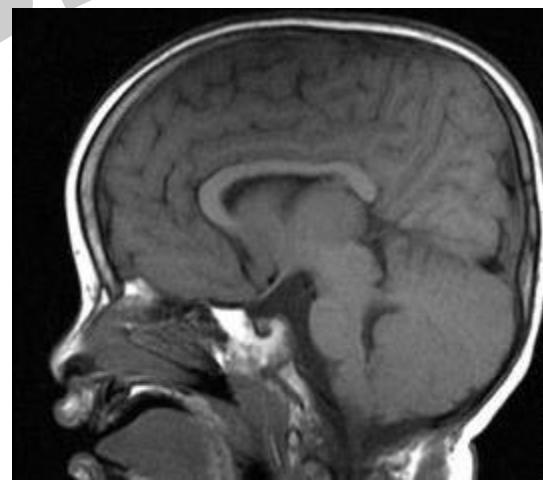
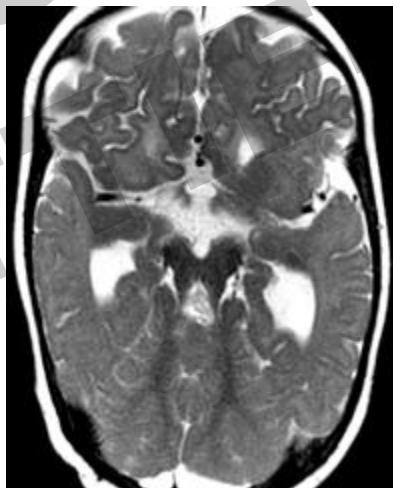
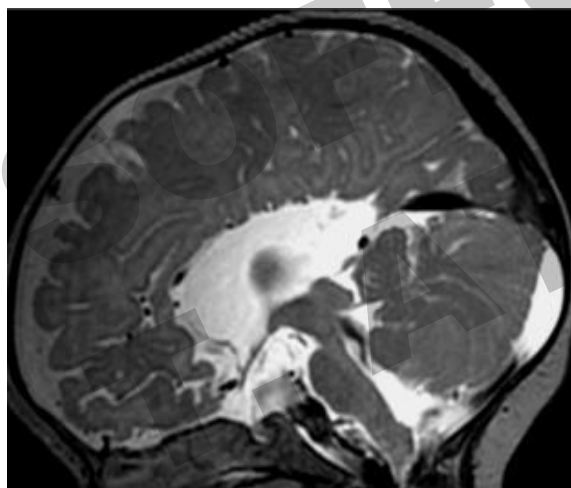
Létale: Hydrolethalus



Mutations *KIF7* : extension du phénotype



*Putoux et al.,
JMG 2012*



Greig (GCPS céphalopolysyndactylie)

▪ OMIM	175700
▪ Hérité	AD
▪ Gène	GLI3
▪ Locus	7p14.1

Caractéristiques

- ❑ **Polydactylie**
 - ❑ **post axiale des MS**
 - ❑ **préaxiale des MI**
- ❑ **Anomalies craniofaciales**
 - ❑ **Macrocéphalie**
 - ❑ **Hypertélorisme**
- ❑ **Agénésie du corps calleux**
- ❑ **pas de RM ou RM modéré**

Autres

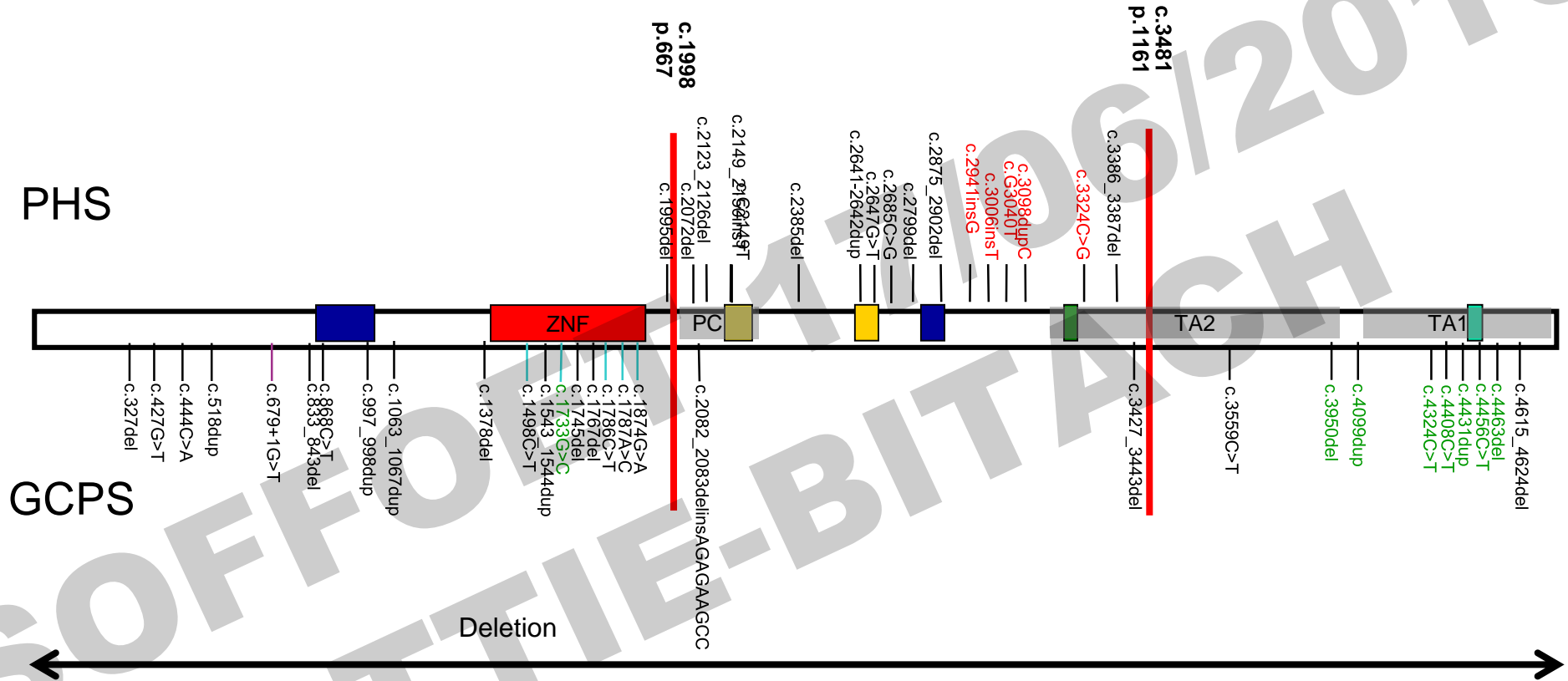
- ❑ **Pouces larges, syndactylies**
- ❑ **Front proéminent**

Diagnostic différentiel:
syndrome acro calleux: RM sévère+++; macrocéphalie marquée; AR
familles consanguines

Table 3 Frequencies of clinical features in GCPS individuals

<i>Features</i>	<i>Frequency</i>
<i>Facial anomalies</i>	
Widely spaced eyes	43% (20/47)
Macrocephaly	60% (32/53)
Craniosynostosis	4% (2/55)
<i>Hand anomalies</i>	
Preaxial polydactyly	7% (4/55)
Postaxial polydactyly	45% (25/55)
Broad thumbs	22% (12/55)
<i>Foot anomalies</i>	
Preaxial polydactyly	73% (40/55)
Postaxial polydactyly	20% (11/55)
Syndactyly	64% (34/53)
<i>Cerebral anomalies</i>	
Corpus callosum anomalies	50% (9/18)
Ventricular dilatation	39% (7/18)
<i>Developmental delay</i>	
Severe	11% (5/45)
Mild	20% (9/45)
Birth weight >4000g	12% (7/55)
Inguinal or umbilical hernia	11% (6/54)

CCM in Greig syndrome



Demurger et al., JMG 2014

- Apert
- *ZIC1*
- *TWIST1* ?

Extra-SNC

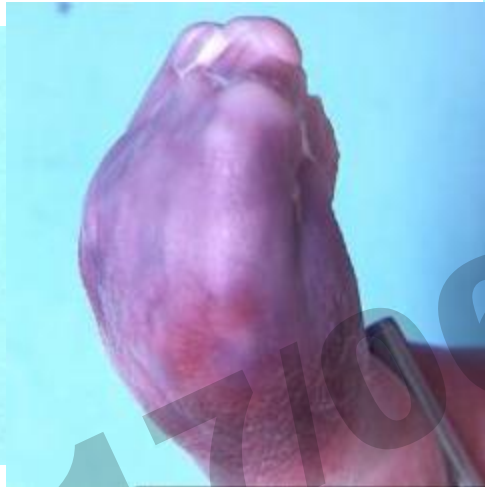
CRANIOSTENOSE

Acrocéphalosyndactylie - Apert

- AD, *FGFR2* : Ser252Phe EFP1100168
- Craniosténose
- Hypoplasie étage moyen face
- Syndactylie osseuse MI et MS
- Anomalie de fusion vertébrale cervical (70%)
- Polydactylie
- Anomalies cérébrales
 - **Absence ou hypoplasie du septum pellucidum (40%)**
 - **Anomalies du corps calleux (25%)**



EFP1100168
B.Bessières



EFP1100168
B. Bessières

SOFFOET 17/06/2016
T. ATTIE-BITACH

Alexandre Vasiljevic
Twist1

Saethre-Chatzen

Acro-céphalo-syndactylie type 3

▪ OMIM	101400
▪ Hérité	AD
▪ Gène	<i>Twist1</i>
▪ Locus	7p21.2

Caractéristiques

- **Craniosténose**
 - synostose coronale, brachycéphalie
 - métopique, sagittale
- **Asymétrie faciale, hypertélorisme**
- **Elargissement des gros orteils**
- **Phalanges terminales bifides**

Autres

- Cardiopathie
- Fente palatine
- Synostose radio-cubitale

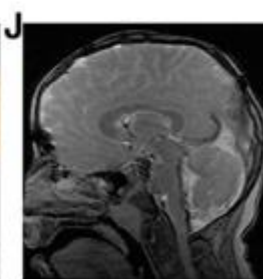
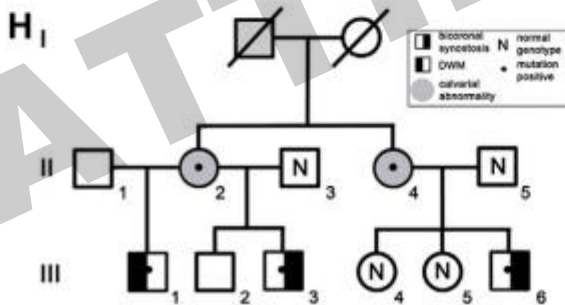
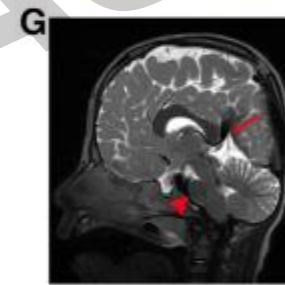
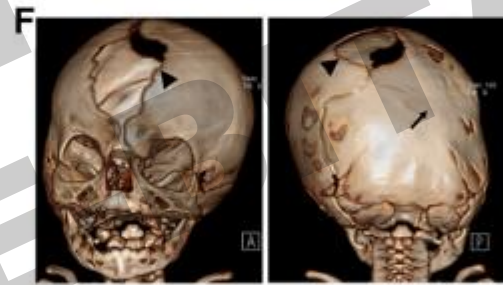
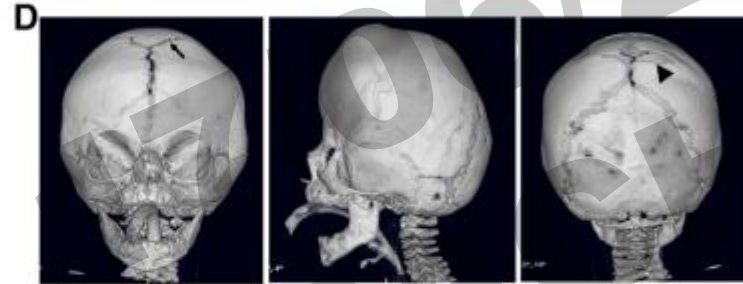
Gain-of-Function Mutations in *ZIC1* Are Associated with Coronal Craniosynostosis and Learning Disability

Stephen R.F. Twigg,¹ Jennifer Forecki,^{2,10} Jacqueline A.C. Goos,^{3,10} Ivy C.A. Richardson,^{4,11} A. Jeannette M. Hoozeboom,⁵ Ans M.W. van den Ouweland,⁵ Sigrid M.A. Swagemakers,⁶ Maarten H. Lequin,⁷ Daniel Van Antwerp,² Simon J. McGowan,⁸ Isabelle Westbury,¹ Kerry A. Miller,¹ Steven A. Wall,⁹ WGS500 Consortium, Peter J. van der Spek,⁶ Irene M.J. Mathijssen,³ Erwin Pauws,⁴ Christa S. Merzdorf,² and Andrew O.M. Wilkie^{1,9,*}

The American Journal of Human Genetics 97, 378–388, September 3, 2015

Table 1. Phenotypic Features of Individuals with ZIC1 Mutations

Subject ID	Reference ID	Gender	Mutation (cDNA) and Alteration (Protein)	Cranial Sutures	Number of Major Craniofacial Procedures	Other Brain Abnormalities on CT/MRI Scanning	Strabismus/Ptosis	Learning Disability
1	4447	M	c.1163C>A (p.Ser388*)	bicoronal synostosis	3	abnormal configuration of ventricles and corpus callosum	-	moderate-severe
2	4098	F	c.1204G>T (p.Glu402*)	bicoronal synostosis	0	agenesis of corpus callosum, dilated lateral ventricles	divergent strabismus	moderate
3	4133/5847	M	c.1204G>T (p.Glu402*) ^a	bicoronal synostosis, bony defect of sagittal suture	2	normal on CT scan	-	mild
4	12D11570	M	c.1165C>T (p.Gln389*)	bicoronal synostosis, partial R lambdoid synostosis, bony defect of metopic and sagittal sutures	1	mildly enlarged lateral ventricles, shortened corpus callosum, hypoplastic pons, enlarged foramen magnum	strabismus sursoadductorius	moderate-severe
5:II.2	12D15615	F	c.1198G>C (p.Gly400Arg)	brachycephaly, delayed closure anterior fontanelle	0	atrophy of the rostral part of the cerebellum and pons	-	mild
5:II.4	08D1850	F	c.1198G>C (p.Gly400Arg)	plagiocephaly	0	reduced dorsum of pons, minor posterior fossa abnormalities	strabismus correction, ptosis L eye	below average
5:III.1	14D6457	M	c.1198G>C (p.Gly400Arg)	delayed closure anterior fontanelle (4 years)	0	DWM	-	mild
5:III.3	12D15613	M	c.1198G>C (p.Gly400Arg)	bicoronal synostosis, patent metopic, bilateral bony defect of lambdoid sutures	0	normal on CT scan	bilateral convergent strabismus + ptosis	mild
5:III.6	10D5797	M	c.1198G>C (p.Gly400Arg)	bicoronal synostosis, bilateral parietal foramina	1	reduced dorsum of pons, minor posterior fossa abnormalities	bilateral divergent strabismus + ptosis R eye	below average



SNC

MICROCEPHALIE

SOFFOET 17/06/2016
T. AT THE-BITACH

Microcéphalie

Isolée

Microcéphalie vraie
Microcéphalie à gyration simplifiée

Anomalies du développement cortical

Lissencéphalie (I, II)
Microlissencéphalie
Polymicrogyrie

+ RCIU

**Syndromes
polymalformatifs**

SLO
Rubinstein Taybi
Mowat-Wilson
COFS

**Chondrodysplasie
Nanisme primordial**

MOPD1

Smith-Lemli-Opitz

▪ OMIM	270400
▪ Hérité	AR
▪ Gène	<i>DHCR7</i>
▪ Locus	11q13.4

Caractéristiques

- RCIU**
- Microcéphalie**
-HPE**
- Micrognathie**
- Anomalie génitale**
- Syndactylie II-III**
- Cardiopathie (CAV,ASD)
- Polydactylie
- Fente palatine
- Anomalie rénale

Autres

- Anomalie lobulation pulmonaire
- Sténose pylore
- Hirschsprung
- Cataracte

Diagnostic biochimique: dosage des métabolites du cholestérol dans le LA

SLO type I et II: continuum

Où sont les malades ?

- Fréquence SLO: 1/60 000

- Fréquence mutation c.964-1G>C (IVS8):1/100 Am Nord 1/50 Europe Centrale

Rubinstein-Taybi

▪ OMIM	180849	613684
▪ Hérité	AD	AD
▪ Gène	<i>CREBBP</i>	<i>EP300</i>
▪ Locus	16p13.3	22q13
	Délétion ou mutation	

1/100 000

1/100 000

Caractéristiques

- ❑ **RCIU**
- ❑ **Microcéphalie**
- ❑ **Dysmorphie**
- ❑ **Pouces et hallux larges**
 - ❑ sourcils en accent circonflexe
 - ❑ Longs cils
 - ❑ Fentes palpébrales obliques
 - ❑ Nez crochu
 - ❑ Palais ogival et micrognathie
- ❑ **Anomalies cérébrales**
 - ❑ Agénésie du corps calleux
- ❑ **Déficit intellectuel**

Autres

- ❑ Hypermobilité articulaire
- ❑ Anomalies oculaires
 - obstruction des canaux lacrymo-nasaux,
 - glaucome congénital, erreurs de réfraction
- ❑ Cardiopathies
- ❑ Formations chéloïdes
- ❑ Constipation
- ❑ Hypospadias
- ❑ Surpoids (peripubertaire)
- ❑ Risque augmenté de leucémie, tumeurs

Espérance de vie normale sans cardiopathie
Leucémie, tumeurs



Anomalie des pouces
Hallux larges
Syndactylies I-II-III

IMG à 26 SA pour
RCIU sévère,
microcéphalie,
avec anomalie de la
fosse postérieure





LMDB, RTS

Diagnostic différentiel: Cornelia De Lange

Extra-SNC

NANISME PRIMORDIAL

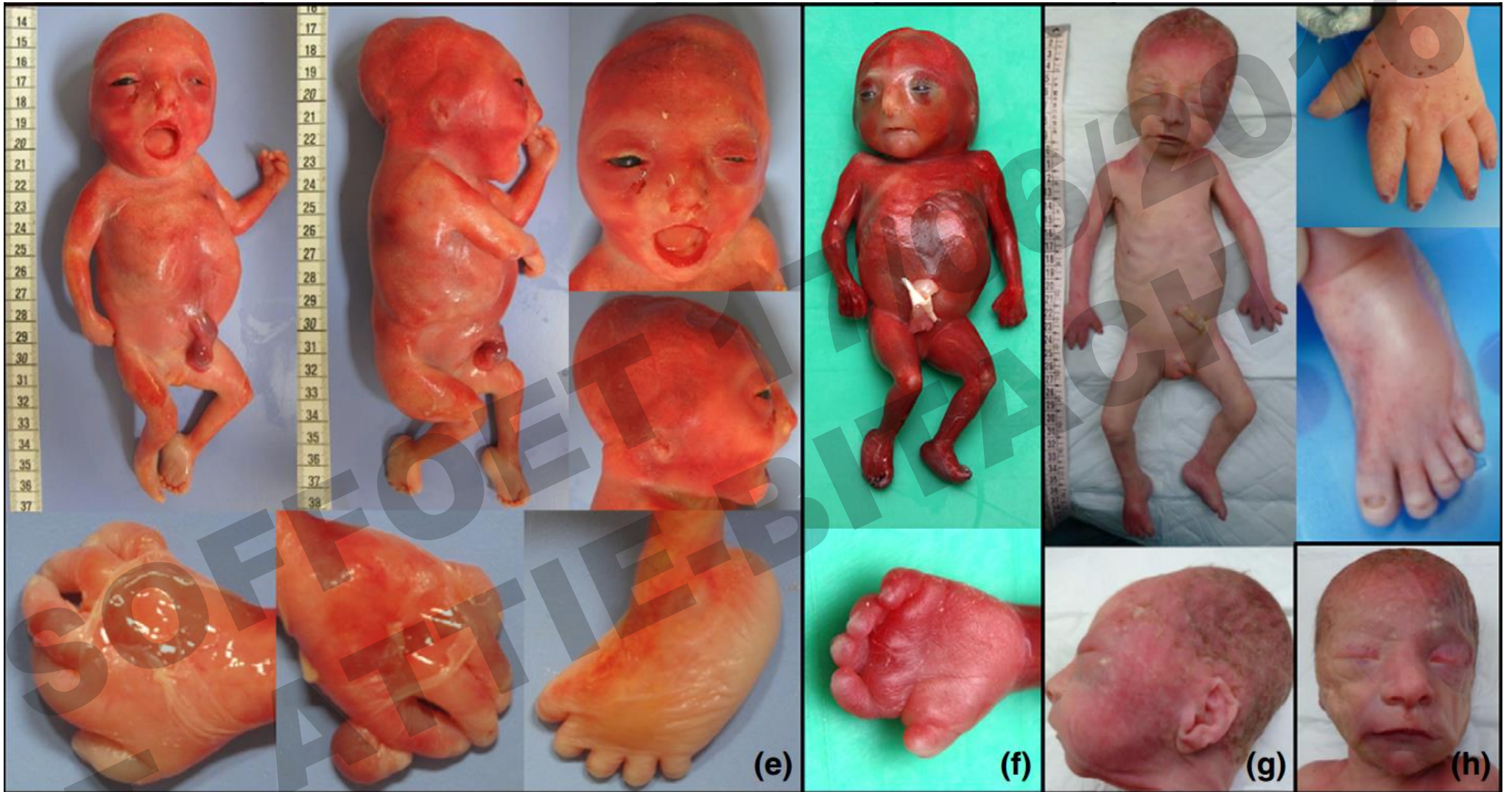
SOFFOET 17/06/2016
T. ATTIE-BITACH

Yuri Musizzano

MOPD1

SOFFOET 17/06/2016
T. ATTIE-BITACH





Number of cases	50
Number of families	28
Growth retardation	100% (46/46)
Brain anomalies	
Microcephaly	100% (47/47)
CC anomalies	97% (34/35)
AGP	94% (31/33)
Intracranial cysts	34% (12/35)
Small vermis	32% (10/31)
Skeletal anomalies	
Ossification delay	100% (26/26)
Brachydactyly	91% (31/34)
Flexion contractures	85% (34/40)
Short limb	88% (23/26)
Thumb anomalies	19% (7/36)
Skin and skin appendage	
Sparse hair/eyebrows	95% (35/37)
Dry skin/eczema	76% (25/33)
Enamel hypoplasia	70% (7/10)
Retinal dystrophy	25% (3/12)
Cardiac anomalies	42% (8/19)

MOPD1 (Taybi-Linder)

Nanisme microcéphalique
ostéodysplasique primordial type I

▪ OMIM	210710
▪ Hérité	AR
▪ Gène	RNU4ATAC
▪ Locus	2q14.2

Caractéristiques

- ❑ **RCIU, nanisme disproportionné**
- ❑ **Microcéphalie (-2,5 -7ds)**
- ❑ **Dysplasie squelettique**
- ❑ **Anomalies cérébrales**
 - ❑ Lissencéphalie,
 - ❑ Agénésie du corps calleux
 - ❑ Hypoplasie vermis
- ❑ **Peau:** hyperkératose; peau sèche, sourcils épars, appendices cutanés
- ❑ **Convulsions**
- ❑ **Déficit intellectuel**

Autres

- ❑ **Anomalies génitales**
Micropénis, cryptorchidie
- ❑ **Anomalies rénales:**
Hypoplasie, kystes
- ❑ **Cardiopathies:** T4F, CIA, CoAo
- ❑ **Radios:**
Membres courts, mains et pieds larges
Luxation hanches et coudes
Platyspondylie, fentes vertebrales
Ailes iliaques horizontals
Incurvation femurs / humérus,
Contractures genoux / épaules
Brachydactylie, métacarpes courts

Racine du nez élargie, une exophtalmie, un front fuyant, micrognathie
Sévère ++, décès 1ere année

Extra-SNC

ANOMALIES GENITALES

M.Bonnière, F. Razavi, S.Lyonnet (Necker)

- Association syndromique dépistée à l'échographie du 2^{ème} trimestre:
 - FLP
 - Anomalie de la fosse postérieure
 - Hypertélorisme
- G syndrome devant le tableau foetal et un hypertélorisme maternel

IMG à 26SA
Sexe masculin

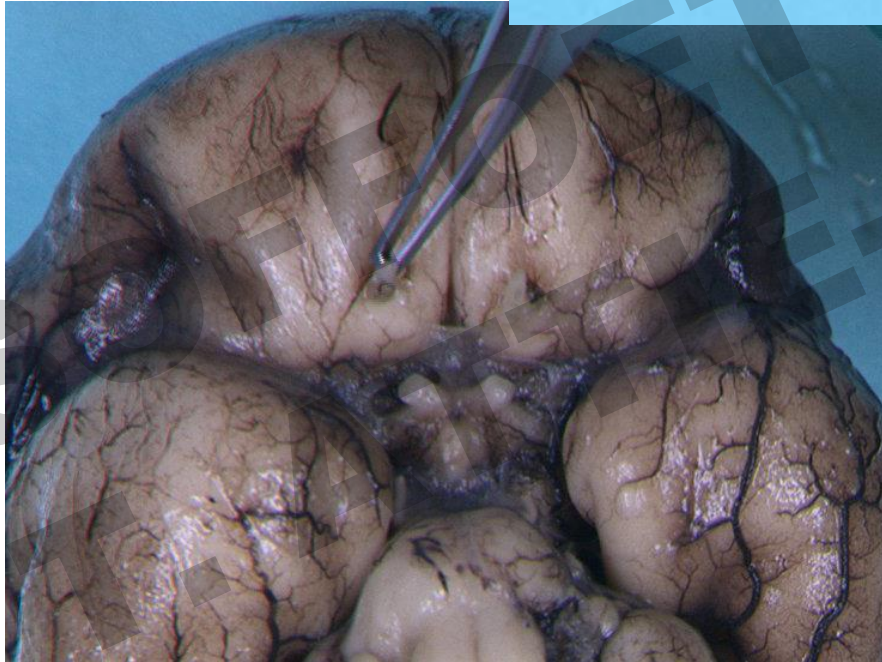


FLP bilatérale
Hypertélorisme



Micropénis

Hypoplasie laryngée
Retard de maturation osseuse



Hypoplasie des bulbes olfactifs



Corps calleux fin



Foetus

Témoin

EFP1000388

Hypoplasie vermis inférieur

MID1
p.Arg277X
maternelle

Opitz / GBBB

▪ OMIM 300000
▪ Hérité RLX
▪ Gene *MID1*
▪ Locus Xq22.2

▪ OMIM 145410
▪ Hérité AD
▪ Gene *SPECC1L*
▪ Locus 22q11.2

1/50 000 à 1/100 000 garçons

Caractéristiques

- Hypertélorisme
- Anomalies laryngotrachéo-oesophagiennes
 - (fentes laryngées: *MID1* ++)
- Anomalies génitales (hypospadias)
- Imperforation anale
- FLP (50% cas)
- Cardiopathies

Autres

- Retard psycho-moteur (50%)
- Anomalies cérébrales
 - Anomalies corps calleux
 - hypoplasie du vermis

SPECC1L:

rare, n'explique pas toutes les formes dominantes atypique: craniosténose, pas d'hypospadias

Extra-SNC

HIRSCHSPRUNG

Anne Heitzman

SOFFOET 17/06/2016
T. AT THE BITACH

SOFFOET 17/06/2016
T. ATTIE-BITACH

Anne Heitzman
Mowat Wilson

Mowat-Wilson

▪ OMIM	235730
▪ Hérité	AD
▪ Gene	ZEB2
▪ Locus	2q22
	délétion/mutation

Caractéristiques

- ❑ **Dysmorphie**
 - ❑ Sourcils fournis, menton pointu
- ❑ **Microcéphalie**
- ❑ **ACC**
- ❑ **Retard de développement**
- ❑ **Epilepsie**
- ❑ **Cardiopathie**
 - ❑ Sténoses aortiques et pulmonaires
 - ❑ T4F, CIA, CIV, PCA
- ❑ **Hirschsprung (75%)**
- ❑ **Génitales:** hypospadias, cryptorchidie, scrotum bifide

Autres

- ❑ Œil
- ❑ musculaire

Dysmorphie: front haut, bosse frontale, grands sourcils fournis sur les côtés grands lobes remontés possédant une dépression centrale, nez en selle avec une extrémité ronde proéminente, menton proéminent étroit et triangulaire

Extra-SNC

CARDIOMYOPATHIE

SOFFOET 17/06/2016
T. ATME-BITACH

Carmen Petcu
VICI

SOFFOET 17/06/2016
T. ATTIE-BITACH

VICI

- OMIM
- Hérité
- Gene
- Locus

AR
EPG5
18q

Caractéristiques

- Agénésie du corps calleux
- Microcéphalie
- Cataracte
- Hypopigmentation (albinisme, hypopigmentation rétinienne)
- Cardiomyopathie "progressive"
- Déficit immunitaire
- Fente LP, micrognathie

Autres

- Hypoplasie du vermis
- Hétérotopies neuronales
- hypoplasie thymique + tissu lymphoïde
- Hypospadias
- Myopathie: taille fibres, **vacuoles**, mitochondries
- Baisse des IgG (IgM, IgA N)

Cardiomyopathie dilatée / Hypertrophie VG
Défaillance cardiaque
Décès précoces (1/2ans)

CFC

Cardio-facio-cutané

- OMIM
- Hérité
- Genes
- Locus

115150
AD, hétérogène
*BRAF**, *KRAS**, *MAP2K1*, *MAP2K2*

* Noonan

Caractéristiques

- **Dysmorphie**
 - Hypertélorisme, front haut, étroitesse bitemporale, Fentes obliques en bas
 - Oreilles bas implantées, helix proéminent
- **Cardiopathie**
 - **Sténose valvulaire pulmonaire ++, CIA**
 - **Cardiomyopathie hypertrophique**
- **Hypotonie musculaire**
- **Petite taille, macrocéphalie relative**
- **Signes ectodermiques**
 - Cheveux épars, sourcils
 - Lésions hyperkératosiques

Autres

- Hydramnios
- Anomalies oculaires
- Laxité

- Agénésie du corps calleux
- Hydrocéphalie
- Hypoplasie lobes frontaux

Autres syndrome de la Voie Ras/MAPK

Noonan

Neurofibromatose de type 1 (*NF1*)

Syndrome de Costello (*HRAS*)

Syndrome Cardio-Facio-Cutané (*BRAF*, *KRAS*, *MAP2K1*, *MAP2K2*)

Capillary malformation–arteriovenous malformation syndrome (CM-AMV)



LMDB

- AEG
- CHARGE

Extra-SNC

ANOMALIES OEIL

SOFFOET 17/06/2016
T. AT THE BITACH

AEG

Anophthalmia-Esophageal-Genital

▪ OMIM	206900
▪ Hérité	AD
▪ Gène	SOX2
▪ Locus	3q26.33

Caractéristiques

- ❑ **Anophtalmie / microphthalmie**
- ❑ **Atrésie de l'œsophage +/- fistule (25%)**
- ❑ **Anomalies génitales garçon (35%)**
hypospadias, micropénis, cryptorchidie
- ❑ **Déficit intellectuel variable**

Autres

- ❑ Anomalies SNC (50%)
 - ❑ ACC, HH, hypophyse
- ❑ RCIU (10%)
- ❑ Surdité de perception
- ❑ Anomalies cardiaques
- ❑ Hypogonadisme
hypogonadotrope

Cause la plus fréquente d'anophtalmie / microphthalmie (10-15%)

Syndrome CHARGE

OMIM
Hérédité
Gène
Locus

214800
AD
CHD7
8q27

Caractéristiques

- ❑ Coloboma (retinal)
- ❑ Heart defect
- ❑ Atrésie des choanes
- ❑ Retard de développem.
 - ❑ de croissance
- ❑ Génital hypopl / garçon
- ❑ Ear Anomalies des oreilles / Surdité

- ❑ Arhinencéphalie
- ❑ Agénésie des canaux semi-circulaires

Autres

- ❑ Autres anomalies SNC
 - ❑ Vermis +++, CC
- ❑ Fentes
- ❑ Hydramnios
- ❑ Hypoplasie thymique
- ❑ Anomalies rénales
- ❑ Malformations squelettiques
- ❑ Malformations digestives

Signes d'appels:

cardiopathie, anomalie de la fosse postérieure, fente LP

Diagnostic: Arhinencéphalie, agénésie des canaux semi-circulaires

Goldenhar

(Syndrome oculo-auriculo-vertébral, OAV)

▪ OMIM	164210
▪ Hérité	AD ?
▪ Gene	?
▪ Locus	?

1/ 5000

Caractéristiques

- **Hypoplasie mandibulaire**
- **Fente labiale, palatine**
- **Asymétrie faciale**
- **Malformations auriculaires**
 - Microtie, Atrésie CAE, Tags auriculaires
- **Surdité**
- **Anomalies oculaires**
 - Microphthalmie
 - Colobome paupières
 - Dermoides epibulbaires
- **Anomalies vertébrales**

Autres

- Cardiopathies
- Anomalies rénales
- Anomalies cérébrales
 - **ACC**, hydrocéphalie, EO

1^{er} et 2^{ème} arc branchial

- Toriello Carey
- TARP

Extra-SNC

PIERRE-ROBIN

Toriello-Carey

Agénésie du corps calleux- Pierre Robin

▪ OMIM	311900
▪ Hérité	?
▪ Gène	?
▪ Locus	?

Caractéristiques

- **Pierre Robin**
- **Dysmorphie**
- **Anomalies laryngées**
- **Cardiopathies**
 - CIA, CIV, PCA

Autres

- ❑ Retard de croissance post-natal
- ❑ Anomalies extrémités
 - ❑ Brachydactylie, syndactylie
- ❑ Anomalies génitales (garçon)
 - ❑ hypospadias
- ❑ Hypotonie
- ❑ Hypoplasie cervelet

TARP

Pierre Robin avec cardiopathie et pieds bots

▪ OMIM	311900
▪ Hérité	RLX
▪ Gène	<i>RBM10</i>
▪ Locus	Xp11.3

Caractéristiques

- **Talipes Equinovarus**
- **Atrial Septal Defect**
- **Robin Sequence**
- **Persistence of left superior vena cava**

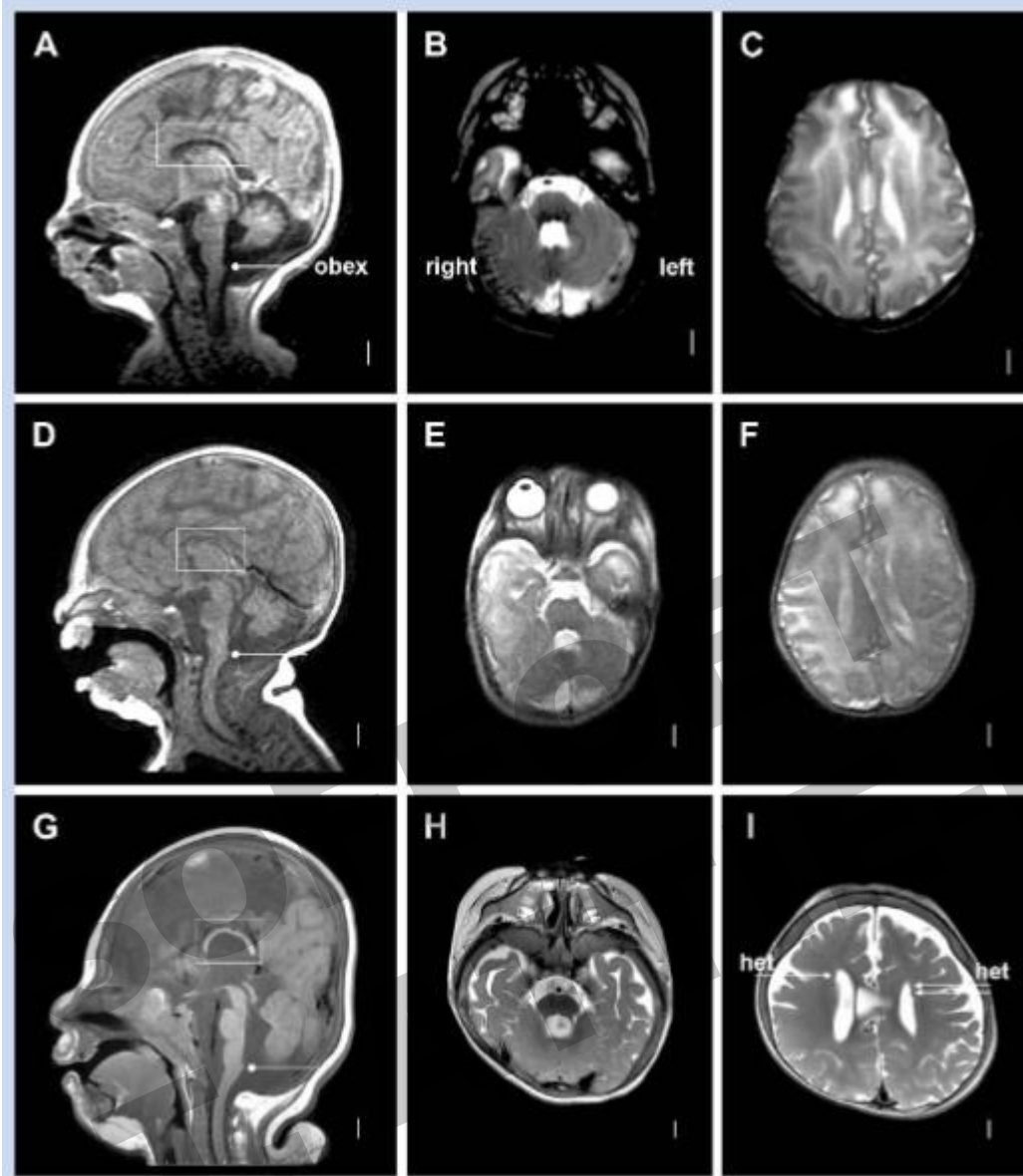
- **Dysmorphie**
Oreilles petites, bas, rotation post
Anthélix proéminent

Autres

- RCIU
- Rein ne fer à cheval
- Syndactylies, Polydactylie (rare)

- Anomalies cérébrales**
- Hypoplasie du corps calleux
- Hypoplasie vermiennne ou cérébelleuse

Garçons, décès dans l'enfance



TARP
Johnston, AJMH 2014

Génétique des Agénésies du Corps Calleux

- **A**crocalleux, **A**pert, **A**EG
- **B**icker-Adams
- **C**hromosomes (1, 4, **8**, 13, 18...), **C**offin-Siris
- **D**onnai Barrow
- **E**1, E2, E3 (PDH)
- **F**etal alcohol, **F**G syndrome
- **G**-syndrome, **G**lutaric aciduria 2
- **H**oloprosencéphalie
- **I**nterhemispheric cysts
- **J**oubert/Meckel
- **K**oolen-de Vries (17q21 del)
- **L**issencéphalies, **L**ipome
- **M**owat-Wilson
- **N**on ketotic hyperglycinemia
- **O**ro-Facio-Digitaux
- **P**eters +, **P**rimrose
- **Q**uel est ce syndrome ?
- **R**ubinstein-Taybi
- **S**impson Golabi Behmel
- **T**oriello-Carey, **T**ARP
- **U**nidentified syndrome
- **V**ICI
- **W**alker-Warburg
- **X**LAG
- **Y**ang
- **Z**IC1, **Z**ellweger

SNC Isolée

SNC
45 %

Syndromique

LIS1, DCX

Lissencéphalie

Miller-Diecker

XLAG

TUB

Polymicrogyrie

LIS2, WWS

MCPH

Microcéphalie

Nanisme prim.

SLO, RTS

Greig

Isolée ++

Macrocéphalie

Acrocalleux

MPPH

Mégalencéphalie

Perlman, SGB

MPPH

HLX, L1CAM

Hydrocéphalie

>100

FLNA

HNPV

ARFGEF2

FLNA

Isolée

Kystes arachnoidiens

OFD, ACLS

Isolée

Lipome

PAI, FND, OAFNS,

JBS

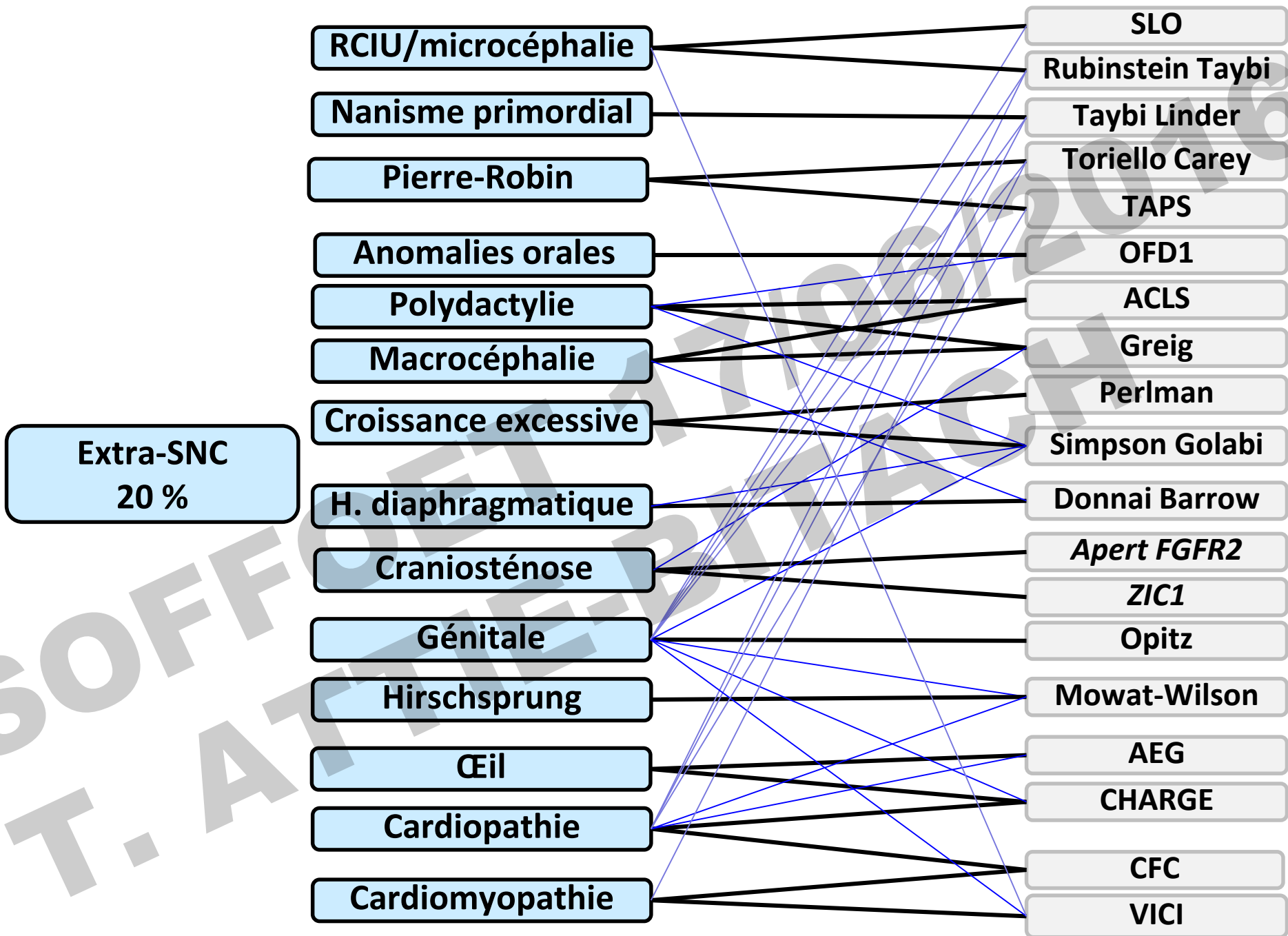
Encéphalocèle

MKS

PDH

Kystes sous-épendymaires

Zellweger



Anomalies du corps calleux

- Variabilité, grande hétérogénéité
- Formes associées +++
- Anomalies chromosomiques fréquentes, CGH
- Imagerie IRM 28/32 SA...et fœtopathologie si IMG



**Genomique &
Bioinformatique**
Patrick Nistchke
Christine Bole-Feysot



INSERM U-781
Caroline Alby
Sophie Thomas
Lucile Boutaud
Linda Mouthon
Nadia El Khartoufi
Amale Ichkou
Kevin Piquand



Foetopathologie, Necker
Michel Vekemans

Bettina Bessières
Maryse Bonnière
Charlotte Mechler
Jelena Martinovic
Ferechté Razavi

Cytogénétique, Necker
Valérie Malan
Serge Romana

Marie GONZALES
Anne HEITZMAN
Nicole LAURENT
Yuri MUSIZZANO
Carmen PETCU
Alexandre VASILJEVIC

Trousseau
Orléans
Dijon
Montpellier
Saint-Etienne
Lyon

Leila Hakkakian, Eglantine, Elodie

Oeil

AEG
CHARGE
Goldenhar
Peters +

Hernie diaphragmatique

Donnai-Barrow
SGB

Microcéphalie

SLO
Mowat Wilson
Rubintein Taybi

Génital

Opitz
Mowat-Wilson
Génito patellaire
XLAG

Pierre-Robin

Toriello-Carey
TARP

MCC

+ extra SNC

Hirschsprung

Mowat Wilson
Goldberg-Schprintzen

Cardiomyopathie

VICI
CFC

Polydactylie

Acrocalleux
Greig
OFD
Autre ciliopathie

Craniosténose

Apert
ZIC1
Twist ?

Surdité

Chudley McCullough
Primrose

Paraplégie spastique

SCA

Anomalie clastique

Lissencéphalie

Tubulinopathies
XLAG

Microcéphalie

MCPH

Polymicrogyrie

Tubulinopathies
Zellweger

Mégalencéphalie

MPPH
MCAP

**MCC
+ SNC**

Hydrocéphalie

L1CAM
Lis2

Kystes germinolyse

PDH
Métaboliques

Hétérotopies PV

FLNA

Lipome

PAI
FND
OAFNS

KIH

OFD
acrocalleux

Hypoplasie PC

SCA