

Loss of function *IFT27* variants leads to an unclassified lethal fetal ciliopathy with renal agenesis

C.Quélin, P.Loget, L.Boutaud, N.Elkhartoufi,
J.Milon, S.Odent, S.Thomas, T.Attié-Bitach



Renseignements cliniques

- G2P1, un enfant en bonne santé.
- Echographie T1 : CN à 1,4 mm, LCC à 54,7 mm. **Doute sur image intestinale inhabituelle.**
- RC à 1/10000.
- Echographie de contrôle à 14 SA : **anomalie des 4 extrémités** à type de doigts surnuméraires et de malposition des doigts.
- Echographie de référence à 16 SA (Dr Milon) : **oligoamnios** avec une GC à 10 mm. Pas d'analyse des extrémités. **Pas d'image rénale normale et vessie non vue.**
- **IMG à 18 SA + 1 jour.**
- Biopsie de trophoblaste : caryotype et ACPA normaux.



P = 170 grammes
VT = 20.5 cm
VC = 14 cm
PC = 13,5 cm
Pied = 2.4 cm

**= en accord
avec 18 SA**



MI courts

Pas de micromélie évidente
des MS





Langue non lobulée



Glossoptose sans FP

Frein gingival médian supérieur marqué + freins gingivaux supérieurs latéraux



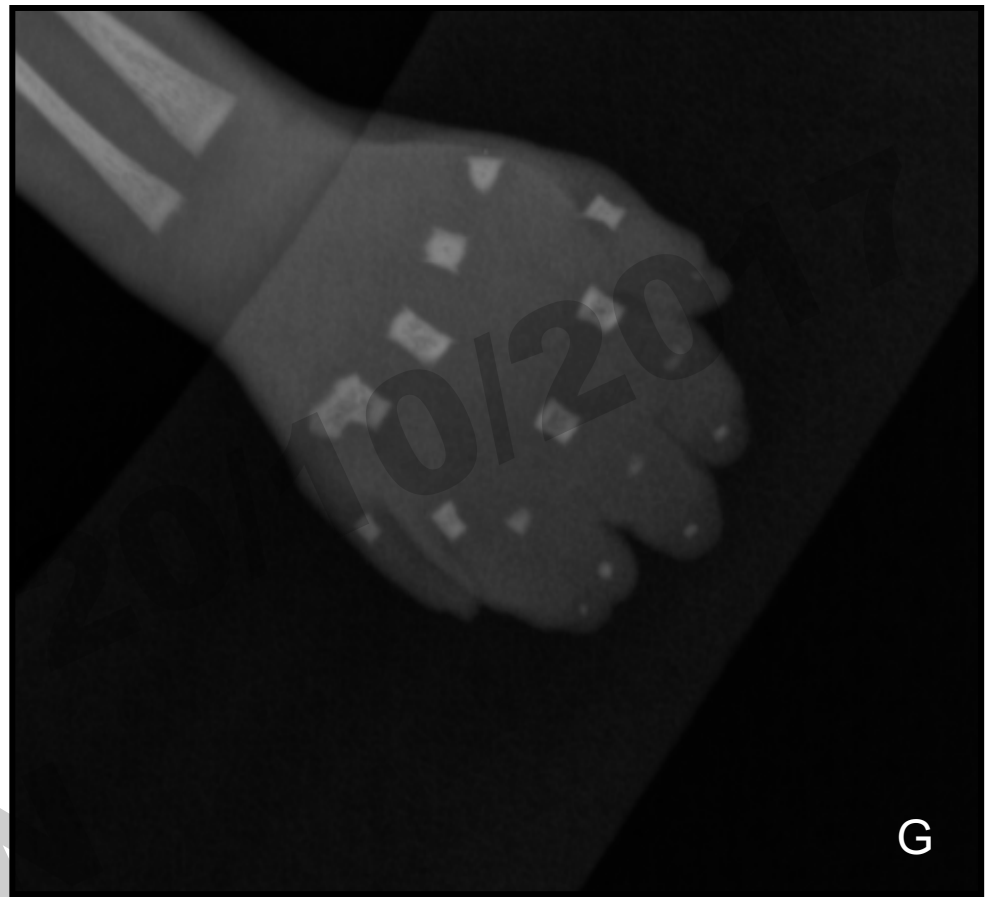
A droite : hallux court et syndactylie II-III-IV.

A gauche : hexadactylie pré-axiale (hallux bifide) et syndactylie complète V-VI.

A gauche : hexadactylie post-axiale avec syndactylie complète IV-V et brachydactylie globale



A droite : hexadactylie post-axiale et brachydactylie globale

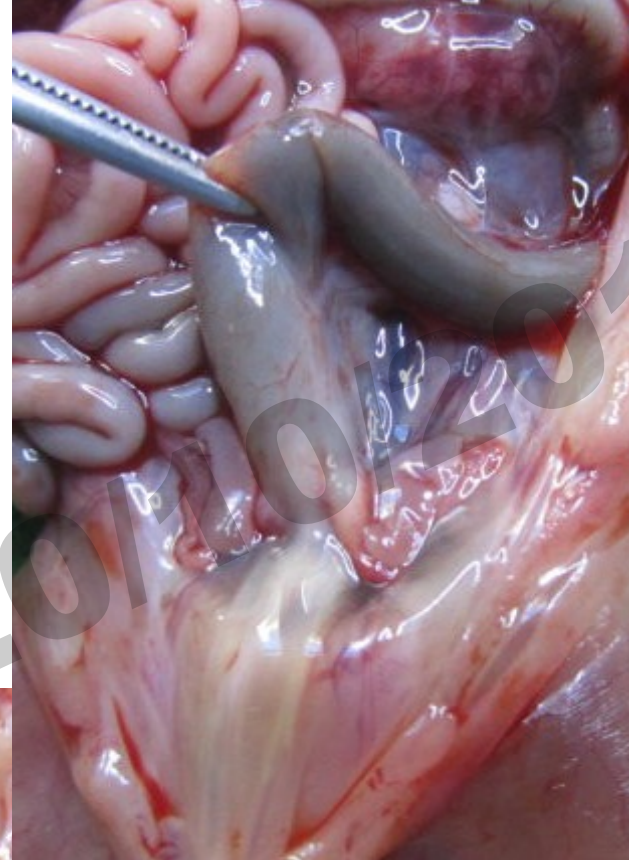


- Métacarpiens hypoplasiques / fusion 4^{ème} - 5^{ème} métacarpien
- 6 phalanges P1 hypoplasiques
- P2 et P3 ponctiformes



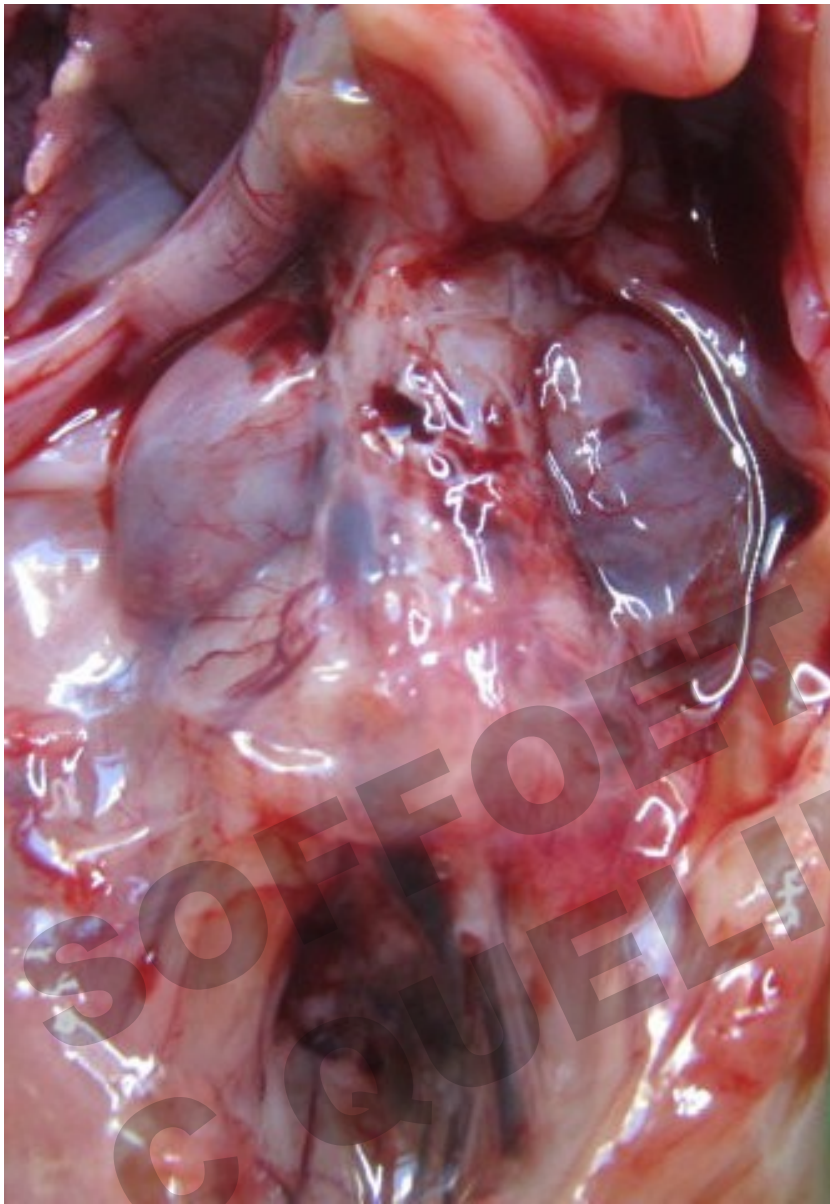
ADS : 2 bourrelets génitaux non fusionnés et bourgeon génital médian

Imperforation anale

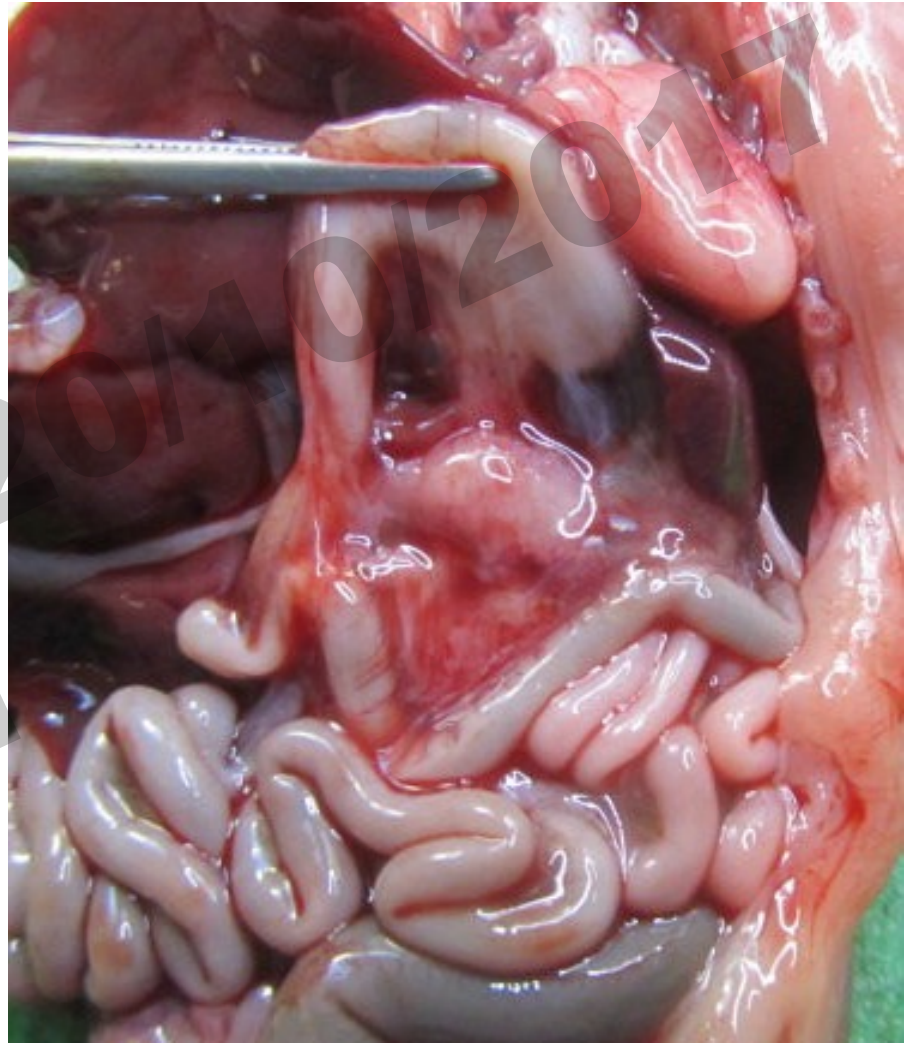


Vessie hypoplasique

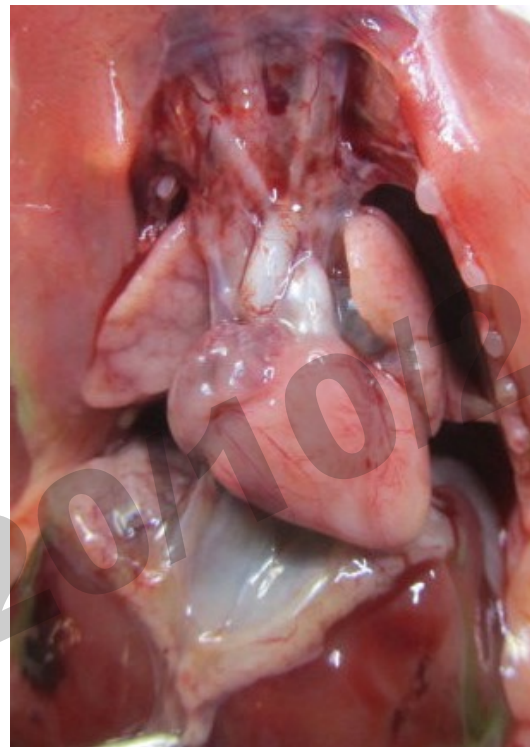
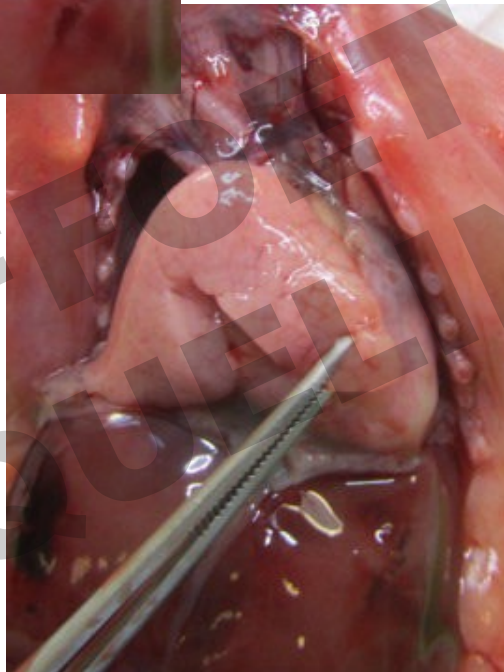
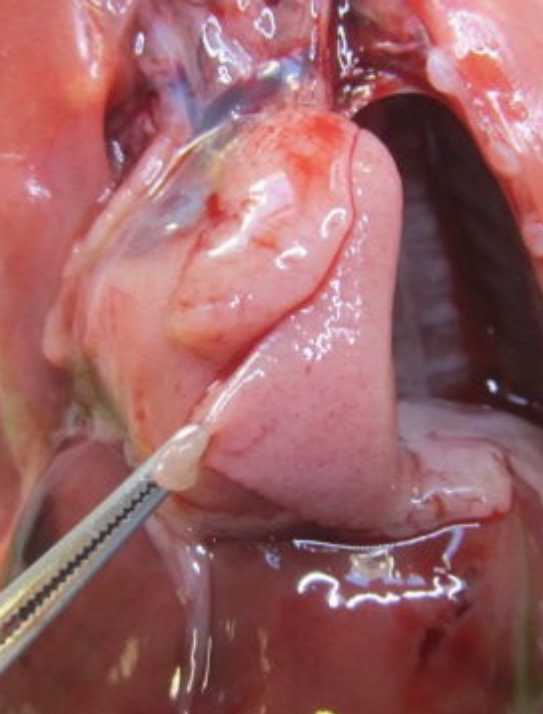
Ovaires + mais absence de vagin et hémis utérus gauche résiduel accolé au rectum (borgne)



Agénésie rénale bilatérale

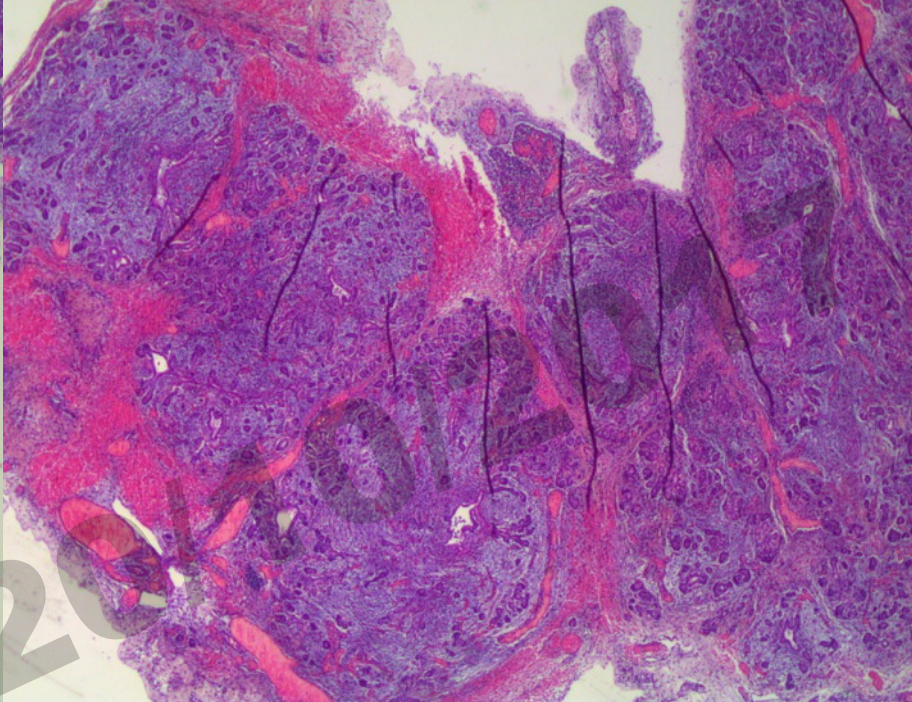
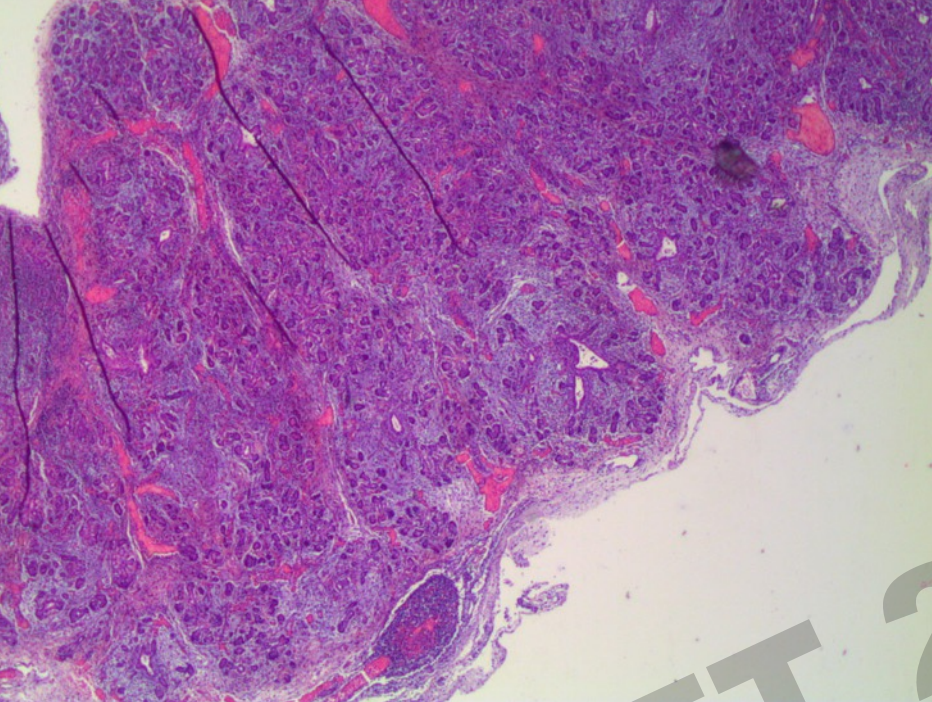


Pancréas +

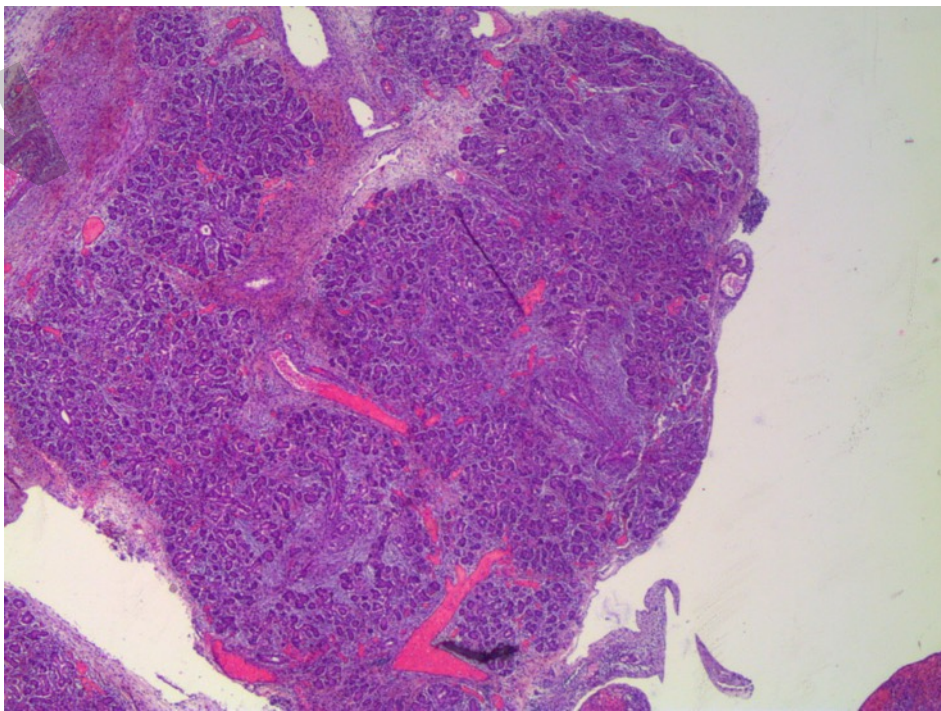


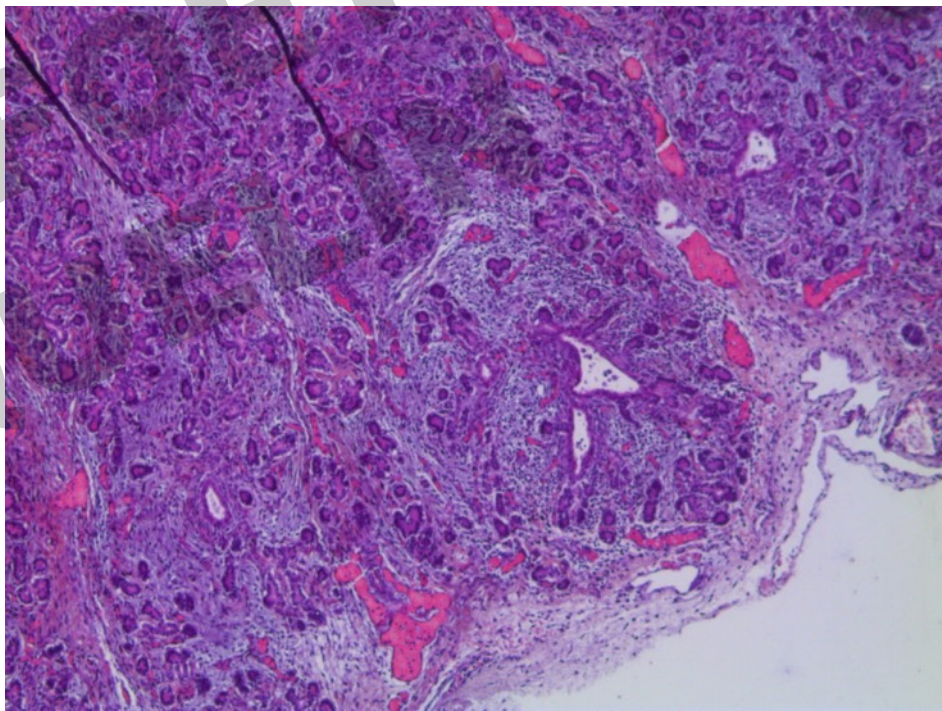
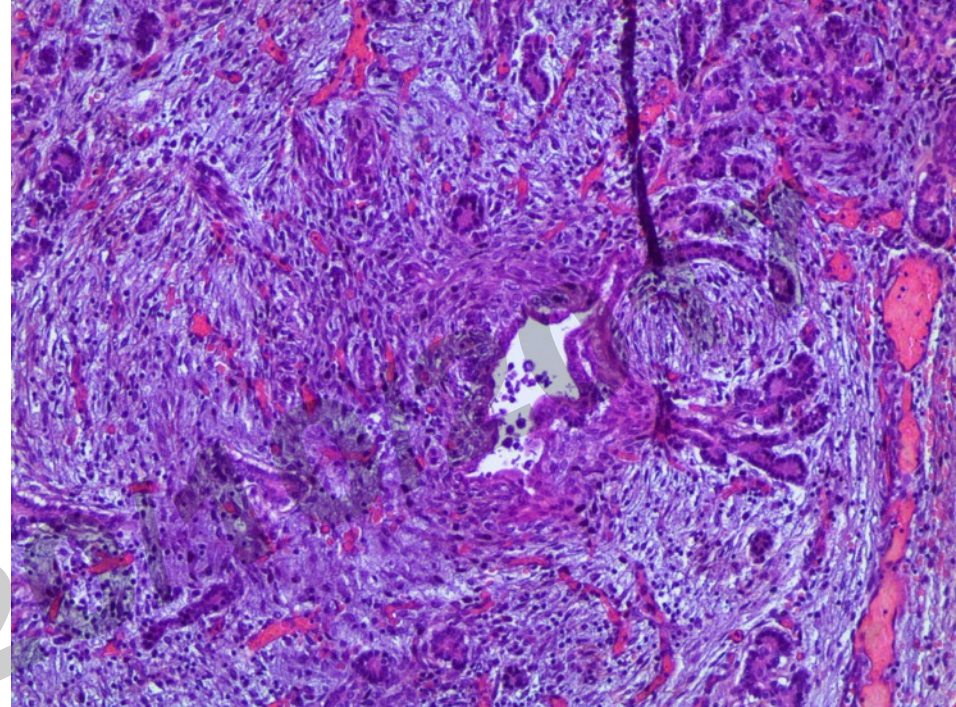
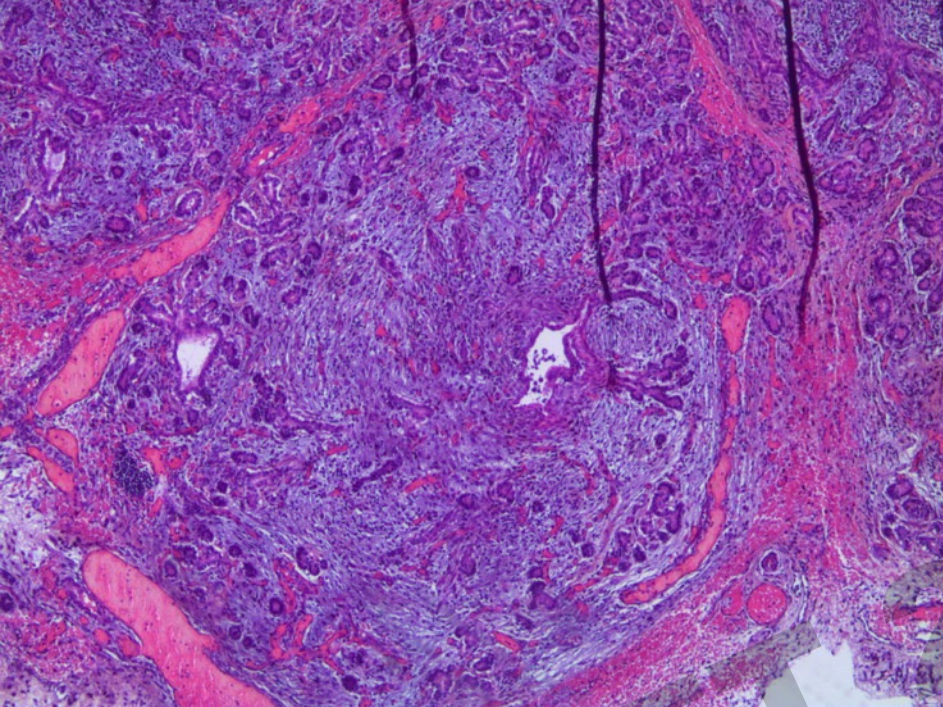
ASCDRO sans
malformation cardiaque

Petite scissure incomplète du poumon droit

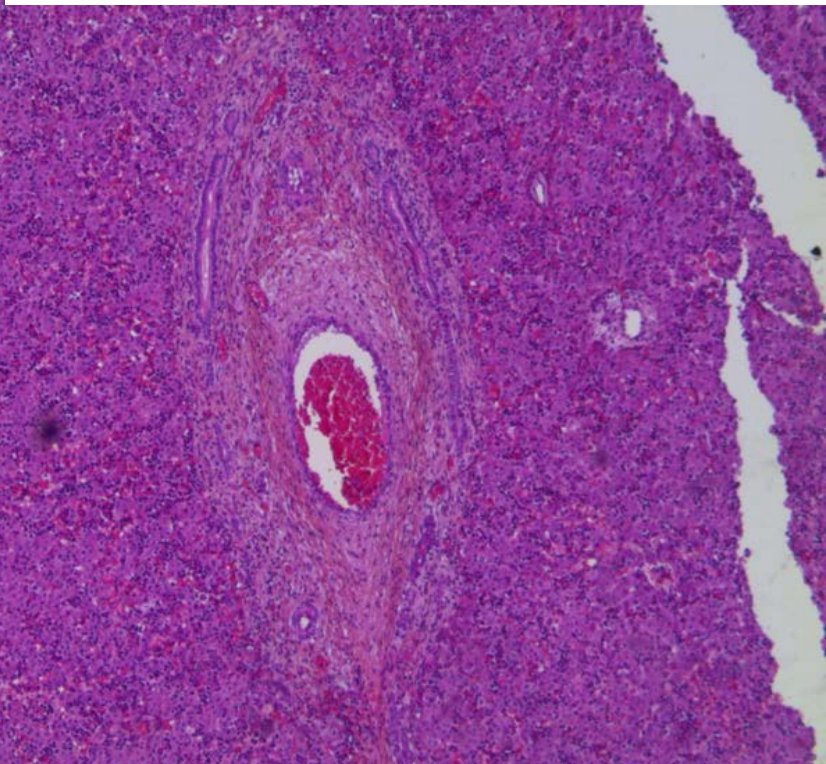
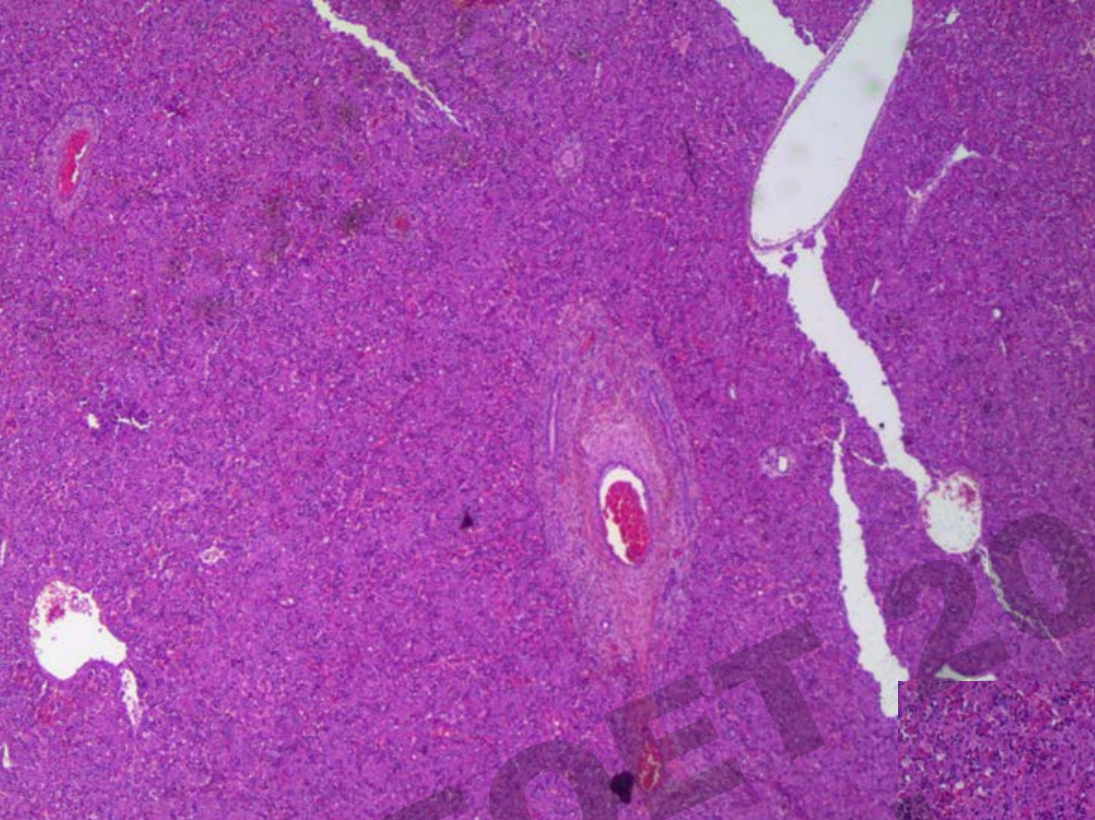


Hypertrophie pancréatique
+
Fibrose pancréatique disséquante

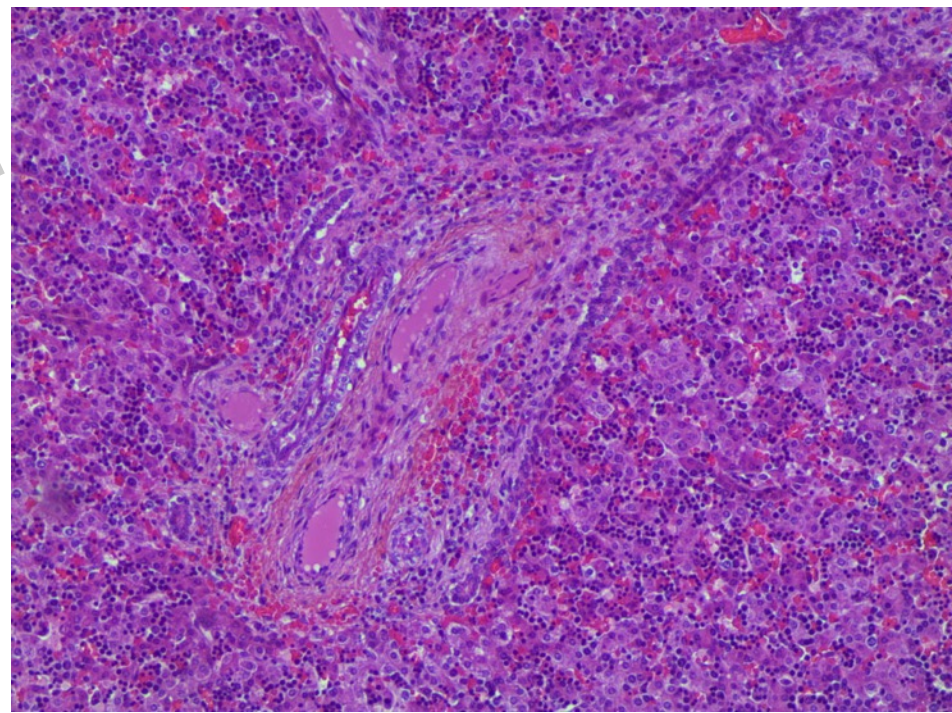
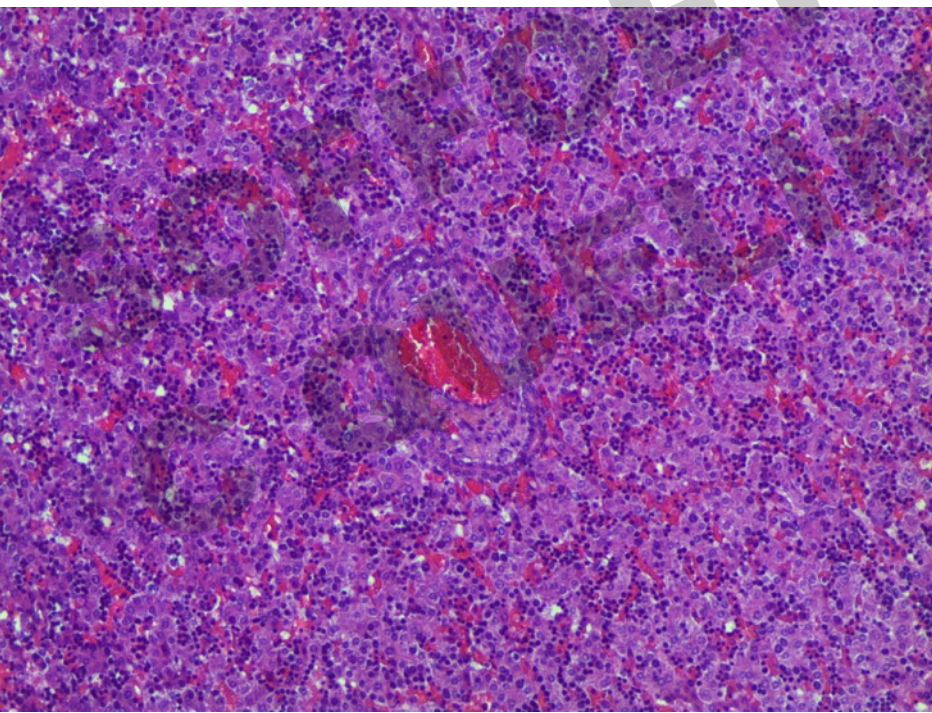
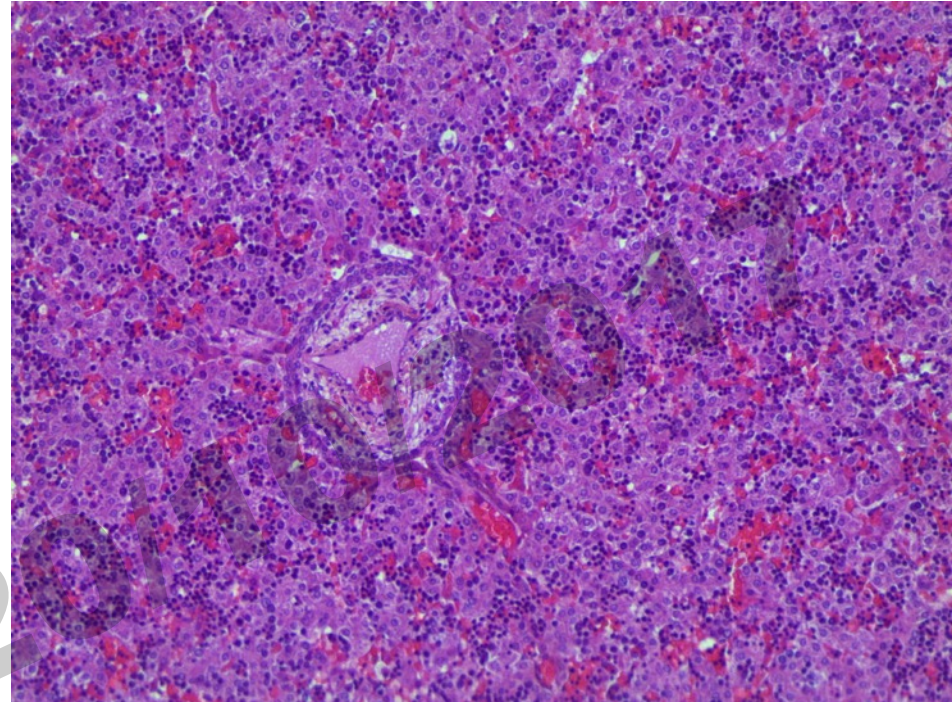
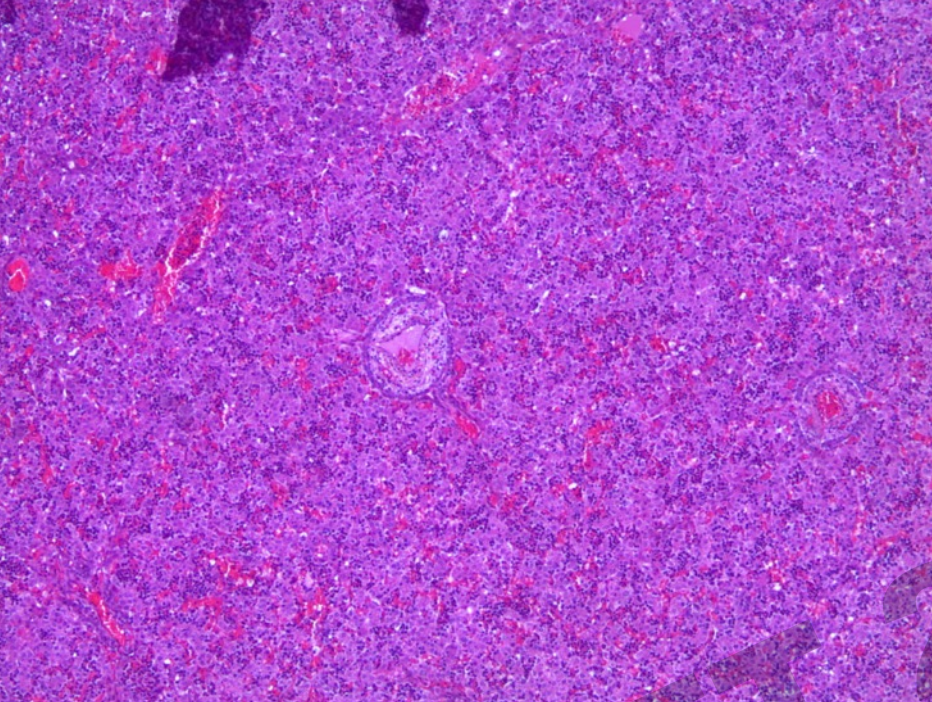




SOFT
C Q



Foie : fibroadénomatose biliaire





Os longs courts (en accord avec 16 SA).

Hypoplasie des tibias?

Thorax un peu étroit avec 12 paires de côtes un peu courtes et horizontalisées.



Anomalies de segmentation vertébrale sacrée.

Aspect en trident des ailes iliaques

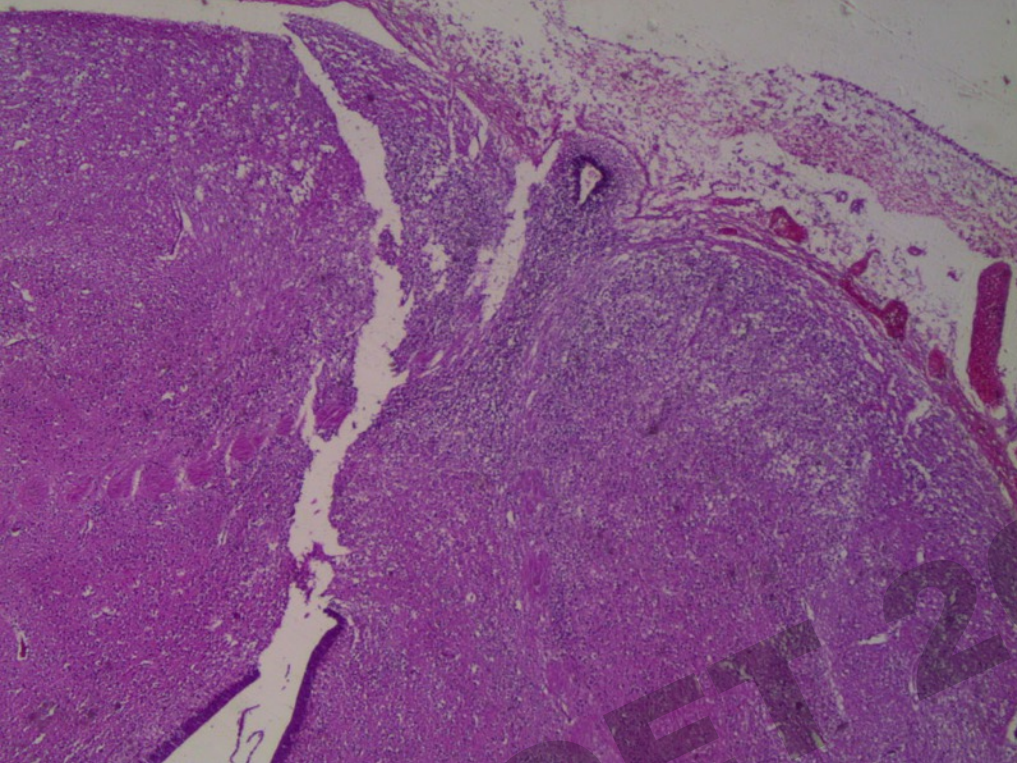


Mensurations et l'aspect des hémisphères en accord avec 18 SA

SOFFOET 20/10/2017
C QUELIN

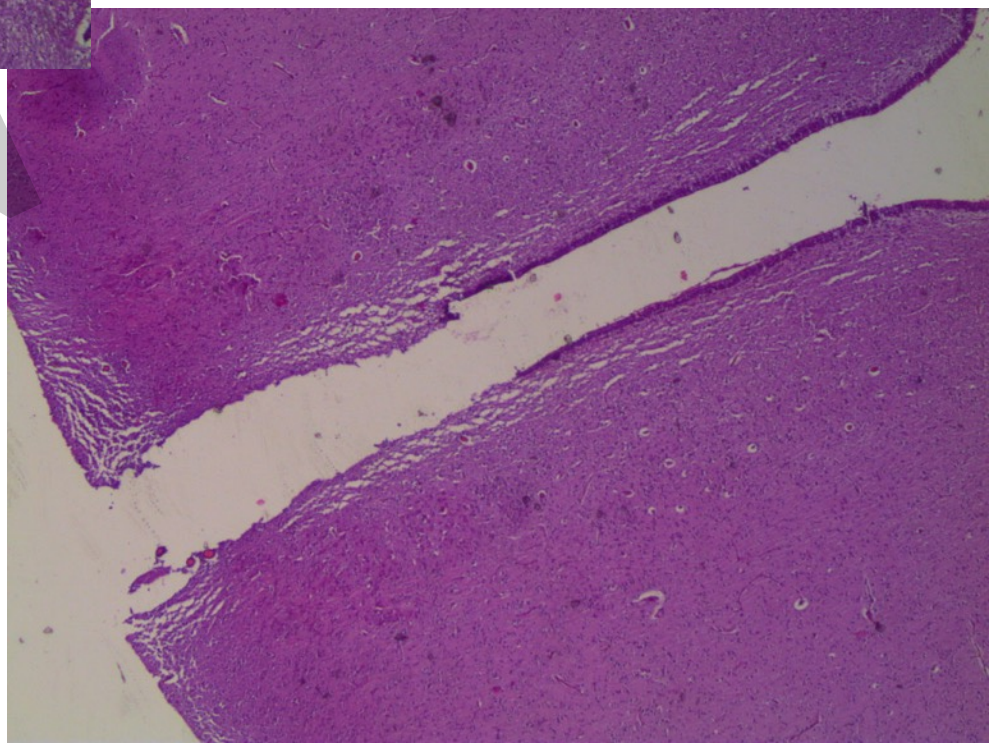


Pas de lésion macroscopique à la coupe, et notamment pas d'hamartome de l'hypothalamus.



20/10/2017

Pas de lésion hamartomateuse au niveau de l'hypothalamus



- **Syndrome dysmorphique** avec aspect de fente labiale médiane et freins gingivaux supérieurs
- **Anomalies des extrémités :**
 - Mains : brachydactylie, hexadactylie post-axiale bilatérale
 - Pieds : hexadactylie pré-axiale, syndactylie
- **Anomalie du développement sexuel** avec absence de vagin et héli-utérus gauche résiduel
- **Imperforation anale**
- **Agénésie rénale bilatérale**
- **Hypertrophie et fibrose pancréatique**
- **Fibro-adénomatose biliaire**
- **Os longs courts** avec probable **hypoplasie tibiale**, anomalies de segmentation vertébrale sacrée, ailes iliaques en trident, **côtes relativement courtes et horizontalisées**

Hypothèses diagnostiques

- **Syndrome de Pallister-Hall**

... mais lésions histologiques hépatiques et pancréatiques?

- **Ciliopathie** telle qu'un syndrome côtes courtes – polydactylie de type II (syndrome de Majewski) ou syndrome oro-facio-digital de type IV (syndrome de Mohr-Majewski)

... mais agénésie rénale et imperforation anale?

Syndrome de Pallister-Hall

- Thèse Florence Demurger
- 21 patients (17 familles) dont 6 foetus



European Journal of Human Genetics (2015) 23, 92–102
© 2015 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved 1018-4813/15
www.nature.com/ejhg

ARTICLE

New insights into genotype–phenotype correlation for *GLI3* mutations

Florence Démurger¹, Amale Ichkou², Soumaya Mougou-Zerelli^{3,4}, Martine Le Merrer³, Géraldine Goudefroye², Anne-Lise Delezoide⁵, Chloé Quélin¹, Sylvie Manouvrier⁶, Geneviève Baujat^{2,3,7}, Mélanie Fradin¹, Laurent Pasquier¹, André Megarbane⁸, Laurence Faivre⁹, Clarisse Baumann¹⁰, Sheela Nampoothiri¹¹, Joëlle Roume¹², Bertrand Isidor¹³, Didier Lacombe¹⁴, Marie-Ange Delrue¹⁴, Sandra Mercier¹³, Nicole Philip¹⁵, Elise Schaefer¹⁶, Muriel Holder⁶, Amanda Krause¹⁷, Fanny Laffargue¹⁸, Martine Sinico¹⁹, Daniel Amram²⁰, Gwenaelle André²¹, Alain Liquier²², Massimiliano Rossi²³, Jeanne Amiel^{2,3,7}, Fabienne Giuliano²⁴, Odile Boute⁶, Anne Dieux-Coeslier⁶, Marie-Line Jacquemont²⁵, Alexandra Afenjar^{26,27}, Lionel Van Maldergem²⁸, Marilyn Lackmy-Port-Lis²⁹, Catherine Vincent-Delorme³⁰, Marie-Liesse Chauvet^{2,3}, Valérie Cormier-Daire^{2,3,7}, Louise Devisme³¹, David Geneviève³², Arnold Munnich^{2,3,7}, Géraldine Viot³³, Odile Raoul², Serge Romana^{2,3,7}, Marie Gonzales³⁴, Ferechte Encha-Razavi^{2,7}, Sylvie Odent¹, Michel Vekemans^{2,3,7} and Tania Attie-Bitach^{2,3,7}

The phenotypic spectrum of *GLI3* mutations includes autosomal dominant Greig cephalopolysyndactyly syndrome (GCPS) and Pallister–Hall syndrome (PHS). PHS was first described as a lethal condition associating hypothalamic hamartoma, postaxial or central polydactyly, anal atresia and bifid epiglottis. Typical GCPS combines polysyndactyly of hands and feet and craniofacial features. Genotype–phenotype correlations have been found both for the location and the nature of *GLI3* mutations, highlighting the bifunctional nature of *GLI3* during development. Here we report on the molecular and clinical study of 76 cases from 55 families with either a *GLI3* mutation (49 GCPS and 21 PHS), or a large deletion encompassing the *GLI3* gene (6 GCPS cases). Most of mutations are novel and consistent with the previously reported genotype–phenotype correlation. Our results also show a correlation between the location of the mutation and abnormal corpus callosum observed in some patients with GCPS. Fetal PHS observations emphasize on the possible lethality of *GLI3* mutations and extend the phenotypic spectrum of malformations such as agnathia and reductional limbs defects. *GLI3* expression studied by *in situ* hybridization during human development confirms its early expression in target tissues.

European Journal of Human Genetics (2015) 23, 92–102; doi:10.1038/ejhg.2014.62; published online 16 April 2014

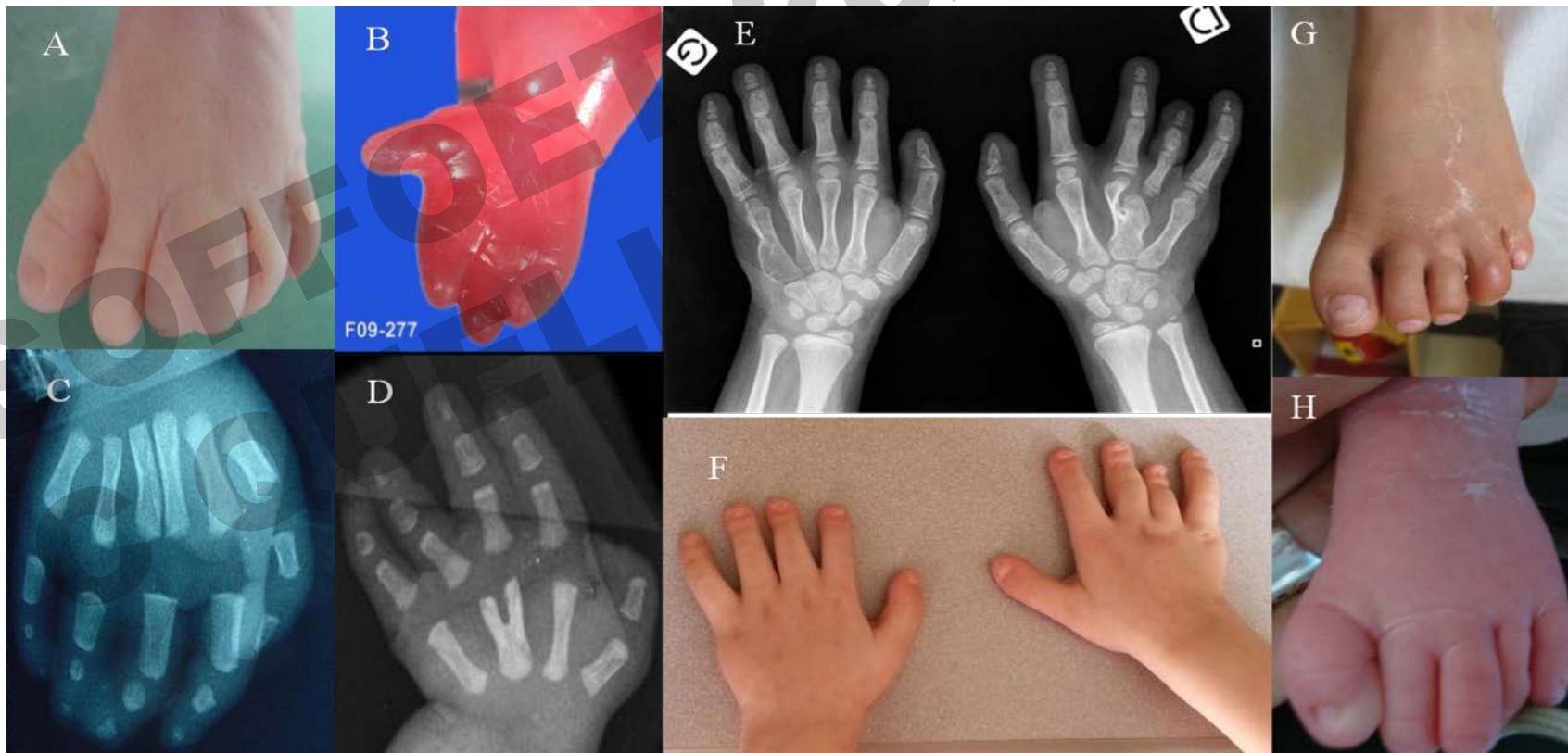
Signes cliniques		Fréquence
Retard de croissance / Déficit en hormone de croissance		53% (10/19)
Anomalies craniofaciales	<u>Micro/rétro/agnathie</u>	24% (5/21)
	Atrésie des choanes	14% (3/21)
	Fente palatine	14% (3/21)
	Chondrome	9% (2/21)
Anomalies laryngées		44% (4/9)
Anomalies anales	<u>Imperforation anale</u>	43% (9/21)
	Anus antéposé	5% (1/21)
Anomalies cardiaques	Communication interauriculaire	9% (2/21)
	Communication interventriculaire	9% (2/21)
	Communication atrioventriculaire	5% (1/21)
	Anomalie de l'arche aortique	5% (1/21)
<u>Anomalies rénales</u>		41% (7/17)
<u>Anomalies génitales</u>		48% (10/21)
Dysplasie pulmonaire		50% (4/8)
Retard de développement		21% (3/14)
Epilepsie		13% (2/15)

Signes cliniques

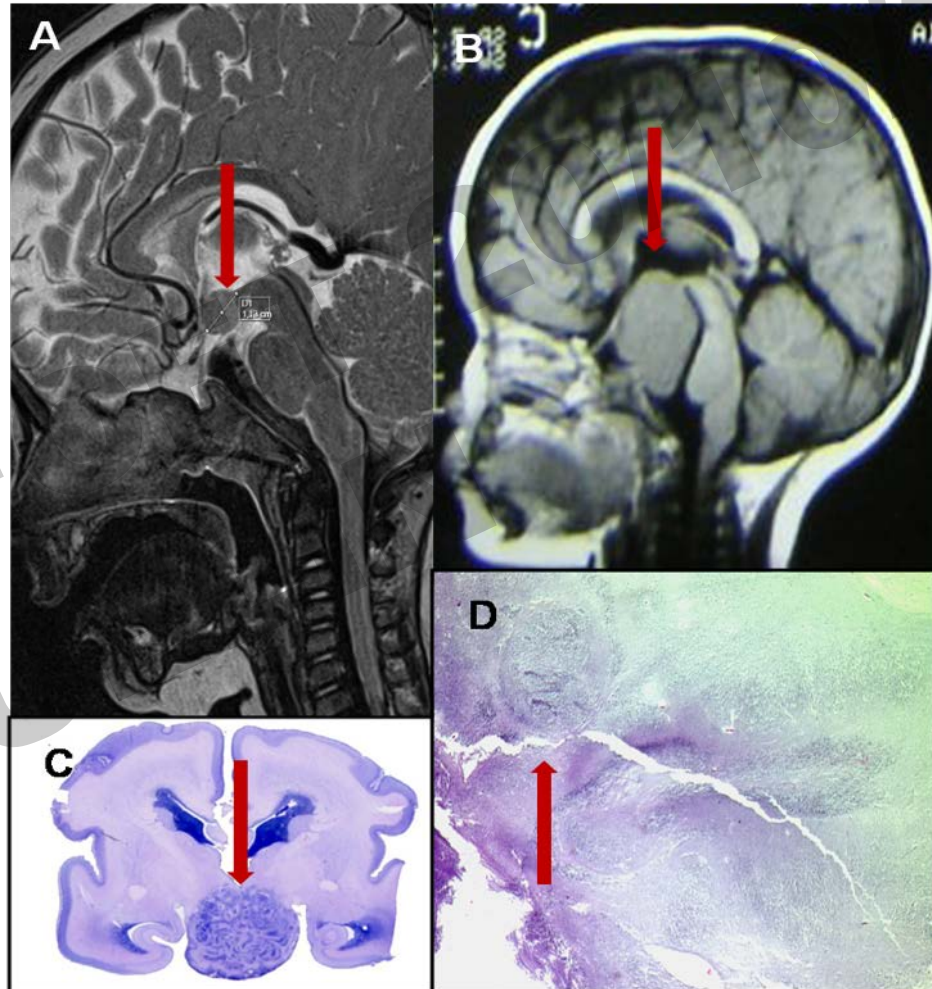
Fréquence

Anomalies des membres

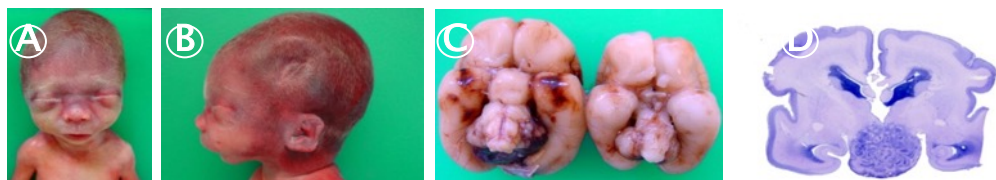
Métacarpe en Y	83% (15/18)
<u>Polydactylie postaxiale</u>	48% (10/21)
Polydactylie centrale	48% (10/21)
Polydactylie préaxiale	0% (0/21)
Oligodactylie	14% (3/21)
<u>Syndactylie</u>	38% (8/21)
<u>Brachydactylie/brachytéléphalangisme</u>	52% (13/21)
Mésomélie	19% (4/21)
Hypoplasie unguéale	69% (9/13)
Chevauchement des orteils	9% (2/21)



Signes cliniques		Fréquence
Anomalies cérébrales	Hamartome hypothalamique	100% (12/12)
	Anomalie du corps calleux	17% (2/12)



Phénotypes sévères



GLI3-013
 RCIU
 HH
 Microrétrognathie
 Fente palatine
 Mésomélie
 Polysyndactylie
 IA
 Agénésie rénale dr
 Anom pulm



GLI3-024
 RCIU
 HH microscopique
 Poly/oligodactylie
 Micromélie
 Micrognathie
 Fente palatine
 Anus antéposé
 Agénésie rénale bilat
 Hypoplasie pulm

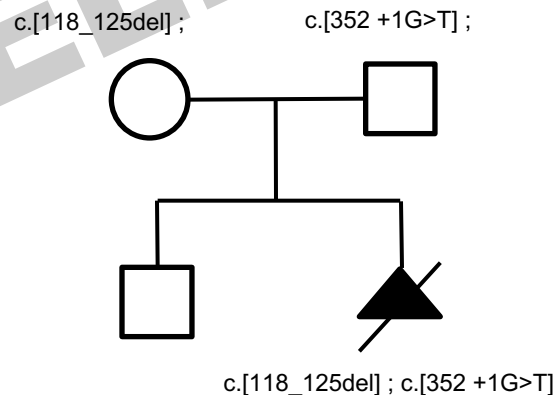


GLI3-012
 Pas de cavité
 orale/Agnathie
 Mésomélie
 Oligodactylie
 Arthrogrypose
 Atrésie
 anale/vaginale
 CAV

- Etude du gène *GLI3* (Pr Attié) : pas de mutation identifiée.

- **Ciliome** (Pr Attié) : mise en évidence de 2 variants hétérozygotes dans le gène *IFT27* :

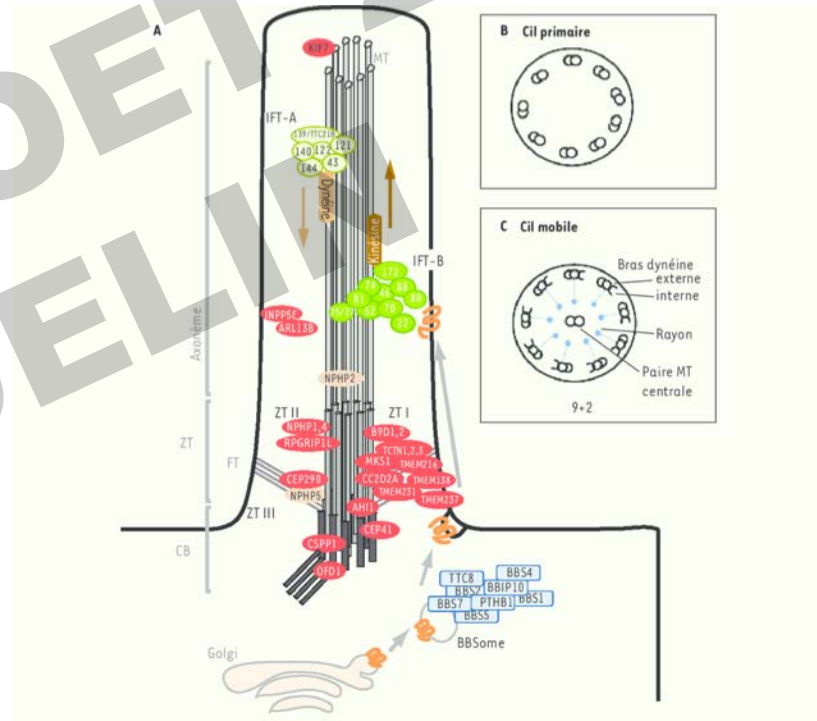
- Une délétion de 8 pb (c.118_125del, p.Thr40Glyfs*11) héritée de la mère, (décalage du cadre de lecture et apparition d'un codon STOP prématuré)
- Une mutation ponctuelle (c.352 +1G>T) localisée dans un site accepteur d'épissage de l'intron 5, héritée du père, avec prédiction d'abolition d'un site donneur d'épissage *in silico*.



- *IFT27* code pour une GTPase du complexe IFT-B

- Ciliopathies

- Pathologies AR
- >100 genes codant pour des protéines participant à la formation ou à la fonction du cil primaire.
- Transport intraflagellaire par complexes IFT-B et IFT-A.
- Mutations décrites dans les 6 composants de IFT-A et dans 7/14 composants du complexe IFT-B.



Complexe IFT-B

IFTB gene	Phenotype	OMIM	Locus name	Number of families	References
IFT80	Short-rib thoracic dysplasia	611263	SRTD2	6	(Beales et al., 2007) (Cavalcanti et al., 2011) (Baujat et al., 2013)
IFT172	Retinitis pigmentosa	616394	RP71	3	(Bujakowska et al., 2015)
	Short-rib thoracic dysplasia	615630	SRTD10	12 + 1	(Halbritter et al., 2013) (Lucas-Herald et al., 2015)
	Bardet-Biedl	?		1	(Schaefer et al., 2016)
IFT52	Short-rib thoracic dysplasia	617102	SRTD16	1 1	(Girisha et al., 2016) (Zhang et al., 2016)
IFT27	? Bardet-Biedl	615996	BBS19	1	(Aldahmesh et al., 2014)
IFT74	? Bardet Biedl	617119	BBS20	1	(Lindstrand et al., 2016)
IFT81	Nephronophtisis, Polydactyly, Retinitis pigmentosa, Cerebellar atrophy	VOUS		2	(Perrault et al., 2015)
	Short-rib thoracic dysplasia			2	(Duran et al., 2016)
IFT54/TRAF3IP1	Senior-Loken syndrome 9	616629	SLSN9	5	(Bizet et al., 2015)
IFT57	? Orofaciodigital with skeletal dysplasia	?		1	(Thevenon et al., 2016)

IFTB: IFT172, IFT88, IFT81, IFT80, IFT74, IFT70, IFT57, IFT54, IFT52, IFT46, IFT27, IFT25, IFT22, IFT20

VOUS: variant of unknown significance / ? One mutated patient reported only
SRP Short-rib polydactyly

- Une seule famille consanguine rapportée avec mutation faux-sens à l'état homozygote dans *IFT27* [Aldahmesh et al., 2014].
- 2 frères avec **BBS** associant obésité / DI modérée / polydactylie / IR / RP / hyposmie et hypogénitalisme.

Human Molecular Genetics, 2014, Vol. 23, No. 12 3307–3315
doi:10.1093/hmg/ddu044
Advance Access published on January 31, 2014

***IFT27*, encoding a small GTPase component of IFT particles, is mutated in a consanguineous family with Bardet–Biedl syndrome**

Mohammed A. Aldahmesh^{1,†}, Yuanyuan Li^{3,†}, Amal Alhashem^{5,9,‡}, Shams Anazi^{1,‡}, Hisham Alkuraya⁶, Mais Hashem¹, Ali A. Awaji⁷, Sameera Sogaty¹¹, Abdullah Alkharashi⁸, Saeed Alzahrani¹², Selwa A. Al Hazzaa^{2,10}, Yong Xiong⁴, Shanshan Kong³, Zhaoxia Sun^{3,*} and Fowzan S. Alkuraya^{1,9,*}

¹Department of Genetics and ²Department of Ophthalmology, King Faisal Specialist Hospital and Research Center, Riyadh, Saudi Arabia, ³Department of Genetics and ⁴Department of Molecular Biophysics and Biochemistry, Yale University, New Haven, CT, USA, ⁵Department of Pediatrics, Prince Sultan Military Medical City, Riyadh, Saudi Arabia, ⁶Department of Ophthalmology, College of Medicine, Imam Muhammad Ibn Saud Islamic University, Riyadh, Saudi Arabia, ⁷Department of Pediatrics, King Fahad Central Hospital, Jazan, Saudi Arabia, ⁸Department of Ophthalmology, College of Medicine, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia, ⁹Department of Anatomy and Cell Biology, College of Medicine, Alfaisal University, Riyadh, Saudi Arabia, ¹⁰Department of Ophthalmology, College of Medicine, Alfaisal University, Riyadh, Saudi Arabia, ¹¹Department of Medical Genetics, King Fahad General Hospital, Jeddah, Saudi Arabia and ¹²Department of Pediatric Nephrology, Prince Sultan Military Medical City, Riyadh, Saudi Arabia

Conclusion

- Agénésie rénale bilatérale et ciliopathies
 - 2 foetus avec mutations *KIF14* [Filges et al., 2014].
 - 1 patient avec agénésie rénale gauche et hypodysplasie rénale droite avec mutations *NEK8* [Grampa et al., 2016].
- Chevauchement phénotypique entre Pallister-Hall et ciliopathies
 - Association anomalies rénales / polydactylies / dysplasies squelettiques / anomalies génitales et imperforation anale.
 - Protéine GLI3 localisée dans le cil et nécessite un transport intra-flagellaire pour assurer sa fonction → dysfonction ciliaire dérégule le processing de GLI3.
- Intérêt des études de gènes par NGS (panel), en particulier en cas de phénotype atypique.
- Mutations *IFT27* : large spectre phénotypique (BBS → phénotype sévère léthal).
 - Expressivité variable décrite pour 30% des gènes de ciliopathie [Arts and Knoers, 2013].
 - Corrélations génotype – phénotype?