

Une cause (pas si) rare d'agénésie du  
corps calleux syndromique

SOPHIE BLESSON

SOFFOET SEPT 2018

BEST OF

# Histoire naturelle grossesse

- Parents jeunes non apparentés
- 2<sup>ème</sup> grossesse (1 FCS précoce)
- CN fine à 12 SA
- MS 1/10000 ( $\beta$ HCG 0,71 MoM, PAPP-A 1,52 MoM)
- Echo 21 SA + 4 js : ACC + asymétrie des gros vaisseaux avec petite AP (Fallot ?) + pyélectasie bilatérale + hydramnios
- IMG à 24 SA

# RADIOGRAPHIES non contributives



IMG 24 SA







# Données macroscopiques

- Biométrie : eutrophe
- Hypospadias balanique
- PPTU bilatéral non hérité
- Dysmorphie faciale :
  - Hypertélorisme (DICI 21, FP 15)
  - Pointe nasale busquée
  - Microstomie
  - Micro-rétrognatisme
  - Menton pointu\*
  - Projection antérieure lobes auriculaires\*

# Données macroscopiques et histologiques



- Petite rate
- TGV, large CIV conoventriculaire, AP hypoplasique
- Anomalie lobation pulmonaire
- Agénésie complète isolée du corps calleux (A Laquerrière)
- Pas d'aganglionnose au niveau de l'intestin et du côlon

# Hypothèse diagnostique ?

- Association syndromique :
- cardiopathie conotruncale
- agénésie complète du corps calleux
- dysmorphie faciale évocatrice

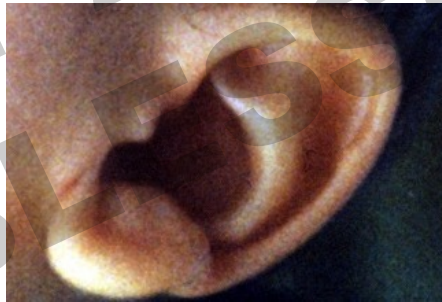
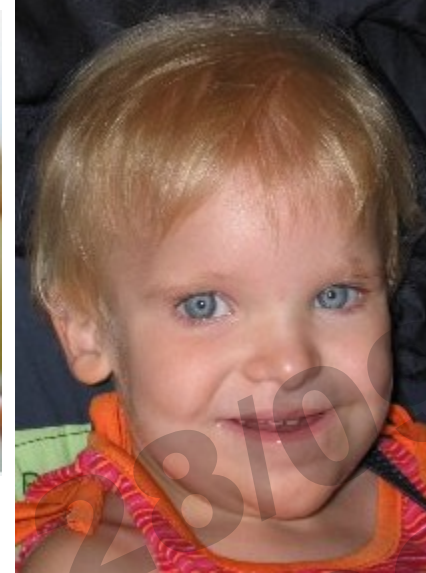
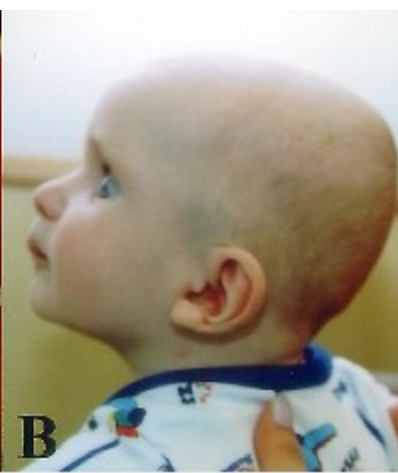
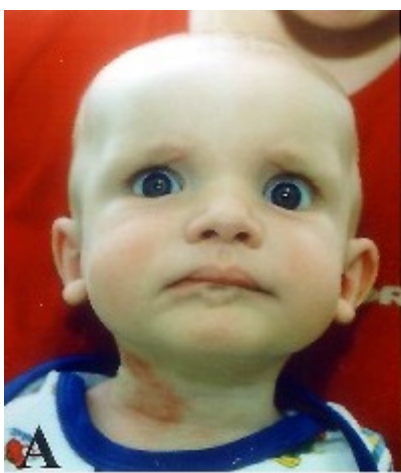
# Hypothèse diagnostique

- **Association :**  
cardiopathie  
conotruncale  
+ ACC  
+ dysmorphie  
faciale évocatrice
- Souvent IMG sans  
diagnostic établi
- **Syndrome de MOWAT WILSON**
- Génopathie autosomique  
dominante rare (1/50 000)
- Mutations ponctuelles (80%) ou  
délétions hétérozygotes (20 %) *de  
novo* du gène ZEB 2 (10 exons,  
136 Kb) localisé en 2q21-23 →  
haploinsuffisance du facteur  
transcriptionnel répresseur SIP1  
(*smad interacting protein 1*)
- Risque récurrence  
conceptionnelle ≈ zéro



# Explorations génétiques

- **Caryotype** standard/sang foetal : 46, XY (Dr Chelloug, Tours)
- **ACPA par CGH-array** (seuil 400 Kb) (Dr Beaujard, NEM) : normale
- **Panel CALDIAG V2** (T. Attié) :
  - mise en évidence par séquençage (analyse CNV) d'une délétion intragénique hétérozygote des exons 1 (non codant) et 2 du gène ZEB 2 survenue *de novo* (*exon 1 = 457 pb et exon 2 = 142 pb*)
  - *confirmation par MLPA*
- **Diagnostic de syndrome de Mowat Wilson confirmé**
- Conseil génétique rassurant (mosaïque germinale)



- **EN POST-NATAL**
- Agénésie / hypoplasie du corps calleux (43 %)
- Hirschsprung (57 %)
- Cardiopathie conotruncale
- Déficience intellectuelle modérée à sévère
- Dysmorphie faciale évocatrice
- Anomalie des OGE : hypospadias
- Autres : défauts diaphragmatiques

# Autres cas foœtaux connus en 2018 de Syndrome de Mowat Wilson

- Peu d'articles référencés
- Deux cas asiatiques
- Deux cas SOFFOET :
  - Une observation de R Debré (publiée en 2013) : *Mowat-Wilson syndrome in a fetus with antenatal diagnosis of short corpus callosum : Advocacy for standard autopsy. Eur J Med Genet 56 (2013) 297-300. Spaggiari, Baumann, Guimiot, Delezoide.*
  - et une observation de Necker de 1995 (AL Delezoide, J Amiel, T Attié)

# Cas fœtaux asiatiques : diagnostic prénatal fortuit dans contexte de clarté nucale épaisse

## ■ [Choy et al. 2010](#)

- 13 et 15 SA :  
↑ CN + anomalie différenciation OGE
- 17 SA :  
46, XY, inv(1)(p31q42) *de novo*
- CGH : délétion hétérozygote *de novo* en 2q22.2 emportant une copie de ZEB2
- IMG à 19 SA : pas de renseignements sur EFP



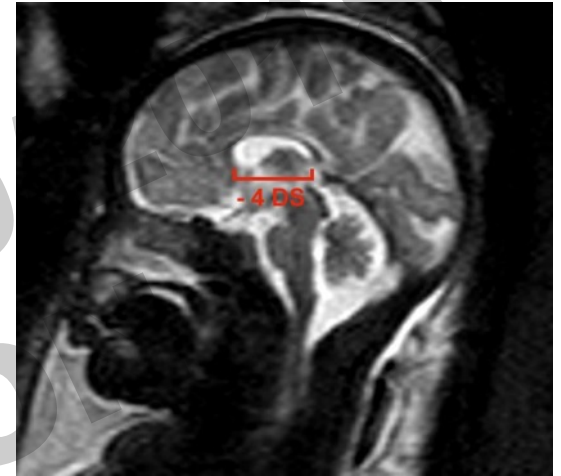
## • [Zhou et al. 2013](#) :

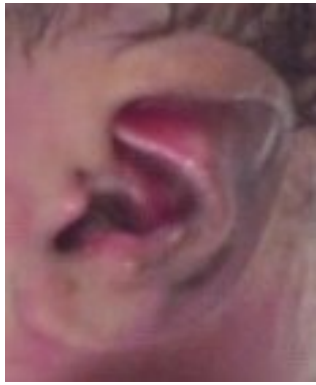
- 15 SA+4 : ↑ CN + amincissement OPN + rétrognathisme + AOU + inversion Arantius
- ACPA par CGH array : délétion hétérozygote *de novo* en 2q22.2 emportant une copie de ZEB2
- IMG à 23 SA : dysmorphie évocatrice : hyperT, menton ▲ pointu, oreilles basses)



# Cas SOFFOET : 1ère OBSERVATION (R Debré)

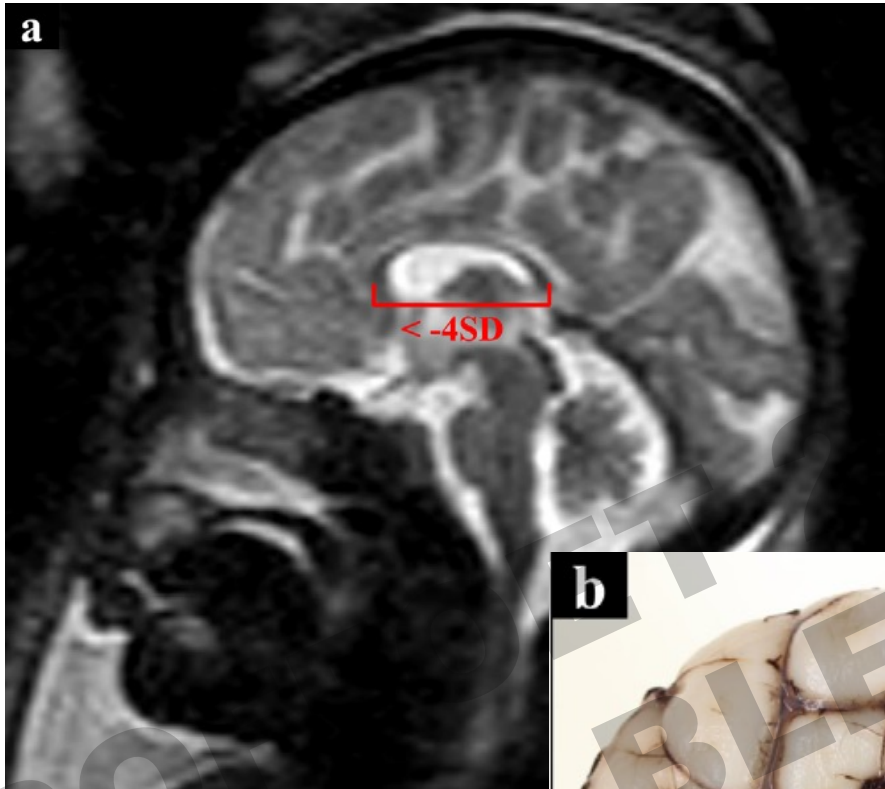
- Couple apparenté, mère de 31 ans
- Echo T2 (23 SA) : CIV cono-troncale
- Echo contrôle (30 SA) :
  - AOU
  - urétéro-hydronéphrose bilatérale
  - CC court (- 4 DS) mais complet à l'IRM
- Caryotype masculin normal / liquide amniotique
- Examen foetopathologique macroscopique :
  - dysmorphie faciale
  - hypospade distal + hydrocèle
  - plusieurs éventrations diaphragmatiques
- Examen histologique :
  - aganglionnose rectale avec hyperplasie nerveuse : Hirschsprung
- Séquençage ciblé de *ZEB2* (*E. Spaggiari*) : mutation hétérozygote frame shift *de novo* de l'exon 8 c.1956C>A ; p.(Tyr652\*)



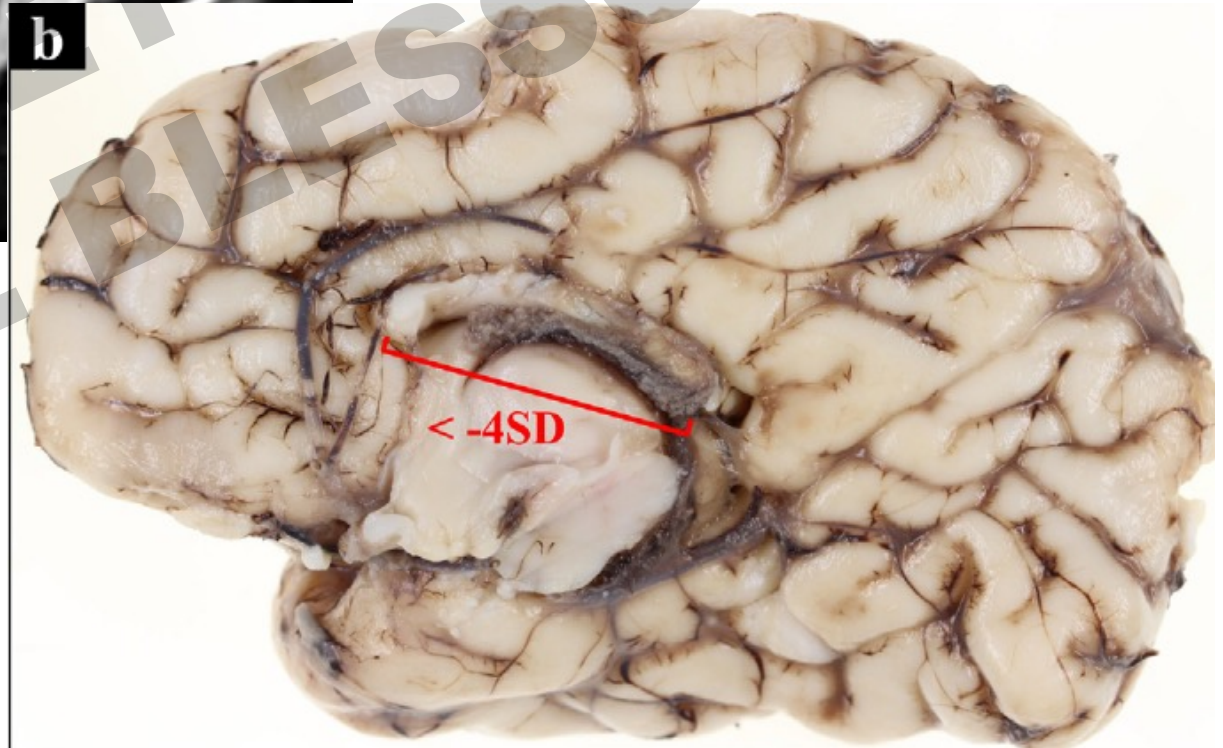


Foetus K (2012)

SOFFOET 28109  
S. BLESSON

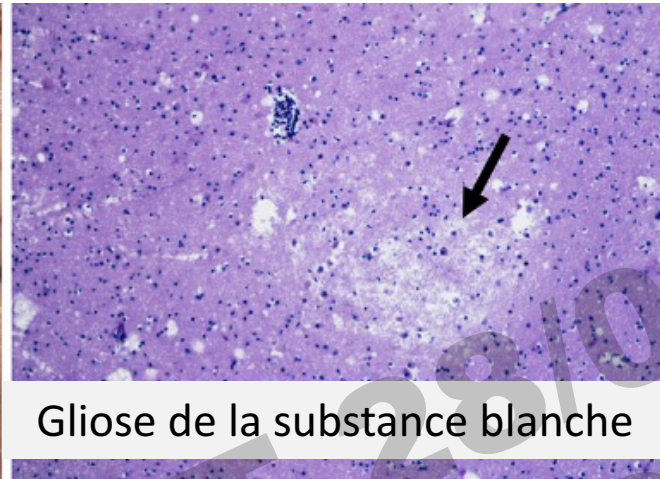
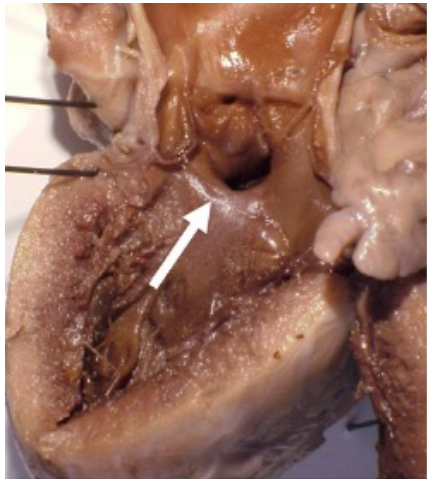


IRM cérébrale anténatale  
et  
examen macroscopique encéphale

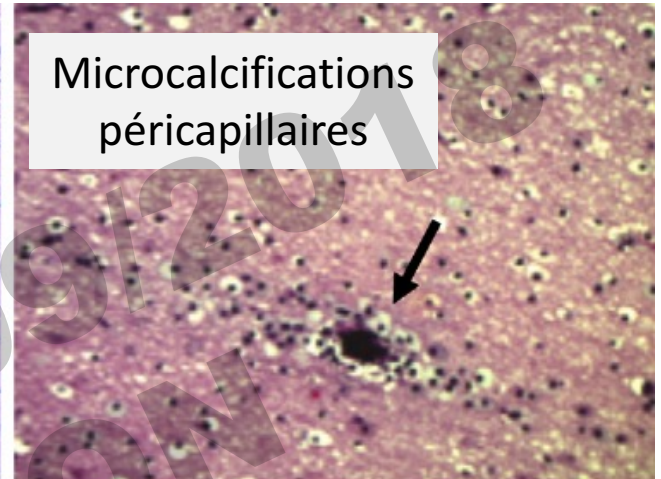


Corps calleux court < - 4DS  
mais complet

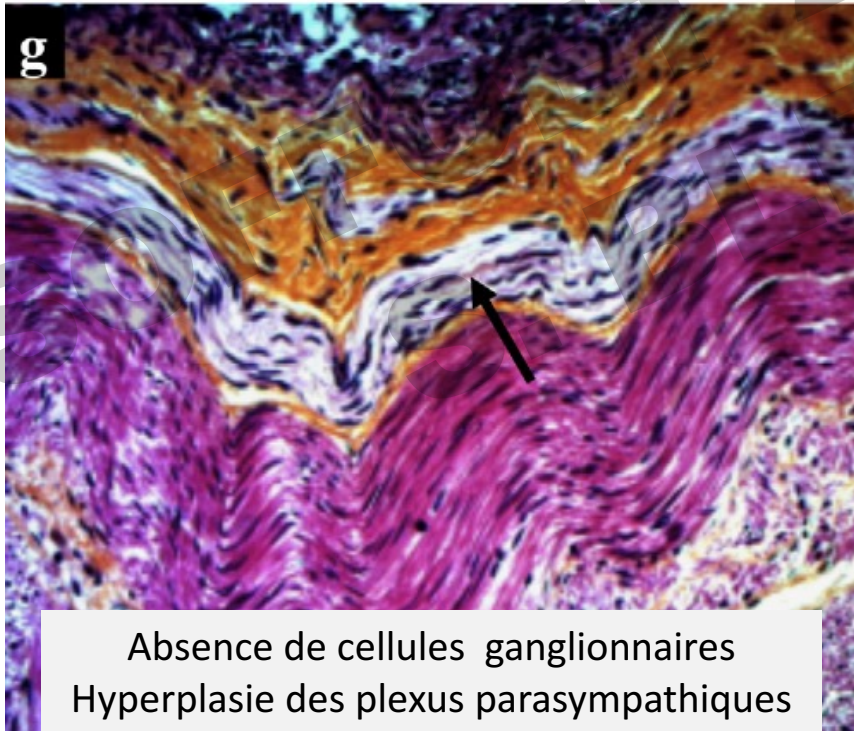




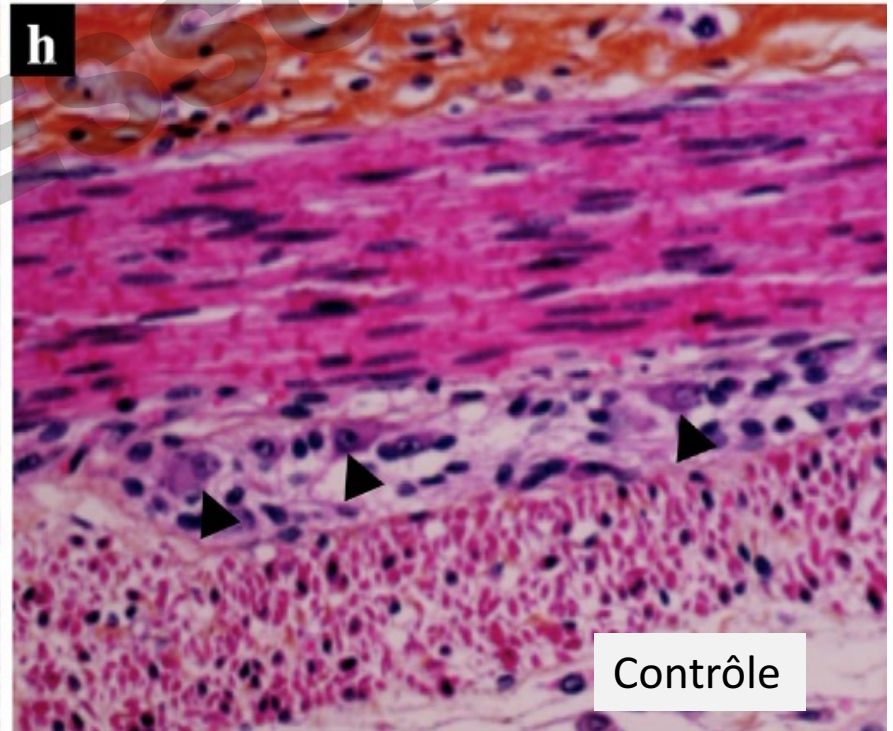
Gliose de la substance blanche



Microcalcifications péricapillaires



Absence de cellules ganglionnaires  
Hyperplasie des plexus parasympathiques

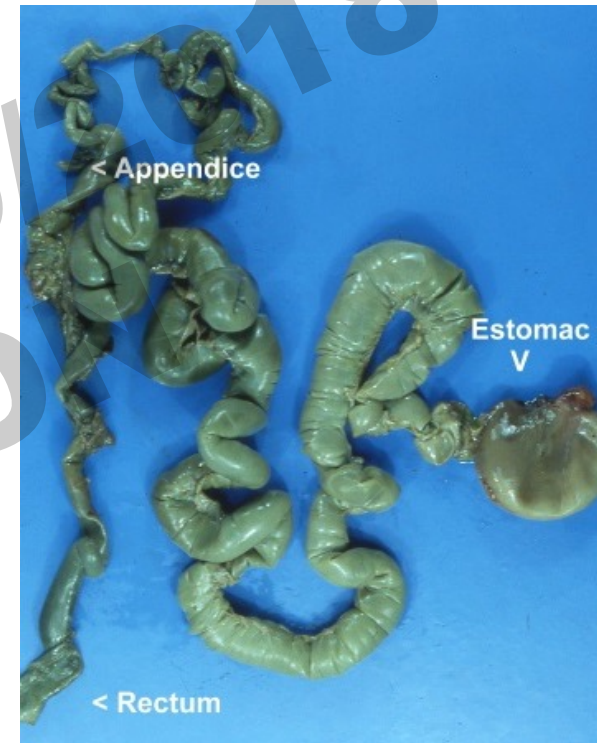


Contrôle



# Cas SOFFOET : 2<sup>ème</sup> OBSERVATION de Necker (AL Delezoides)

- Couple non apparenté, mère 27 ans, père 32 ans
- Echo T2 (22 SA) : ascite ; anomalie cardiaque ?
- Echo contrôle (23 SA) :
  - nuque épaisse
  - dilatation digestive
  - dilatation pyélique G et pyélo-urétérale D
- Caryotype 46,XX / liquide amniotique
- Echo suivi (29 SA) : dilatation ventriculaire bilatérale
- Echo suivi (31 SA) : agénésie complète du CC ; anomalie OGE
- Examen histologique et neuropathologique :
  - Aganglionnose étendue jéjunum → rectum
  - Agénésie complète isolée du corps calleux



Foetus B (2005)



Examen foetopathologique macroscopique :

- dysmorphie faciale évocatrice
- petites lèvres incomplètement développées en arrière
- absence d'anomalie cardiaque

Etude ciblée de ZEB 2 (PCR quantitative, Dr Giurgea) :

délétion complète des exons 1 à 9



# Dysmorphie évocatrice SMW



# Appel à collaboration

- Pas d'autres cas recensés par Dr Giurgea depuis 2012
- Autres observations SOFFOET ?????
- Présentation visioconf CLAD Ouest le 25/09 :
  - 1 cas de Nantes (Dr Vincent, Dr Schmitt, foetopath ?)