

**New splicing pathogenic variant in
EBP causing extreme familial
variability of Conradi–Hünemann–
Happle Syndrome**

Mathilde Pacault
SOFFOET “Best of”
28 septembre 2018

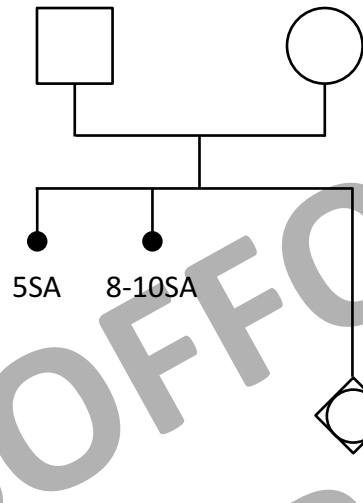
Couple en bonne santé non apparenté
Pas d'antécédent familial notable

11SA + 6 jours:

CN 0,9 mm / LCC 53 mm

HT21 <1/10000

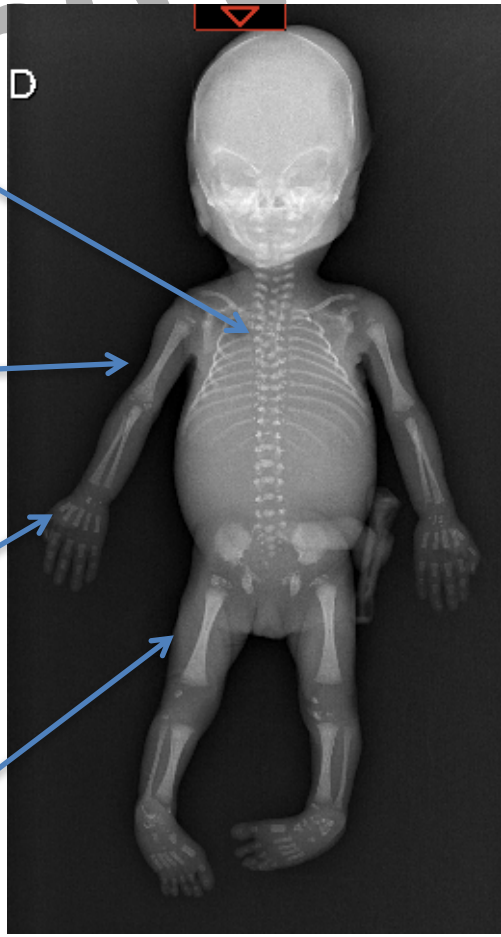
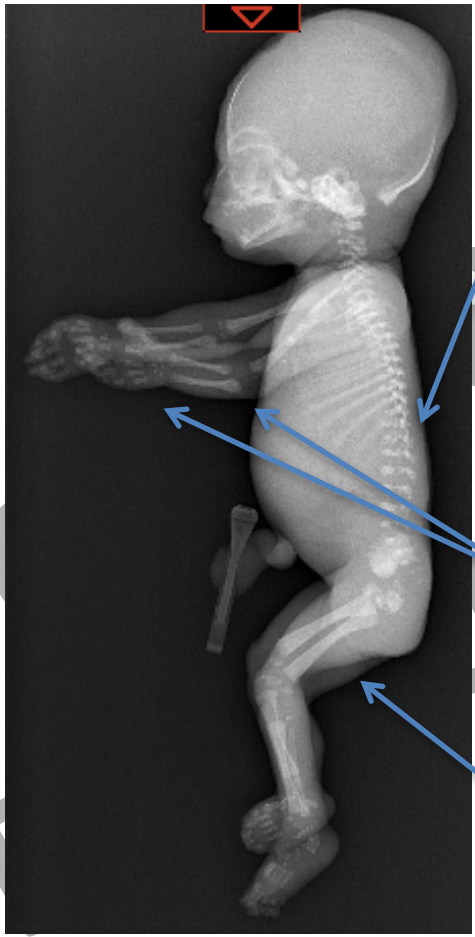
- hCG 0,59 MoM
- PAPP-A 0,92 MoM



22SA : adressée pour

- Os longs courts <3^e pc
- Calcifications épiphysaires de l'ensemble des articulations
- Anomalies rachidiennes

Suspicion de maladie peroxysomale
→ Demande d'IMG à 25 SA et 4 jours



Anomalies rachidiennes

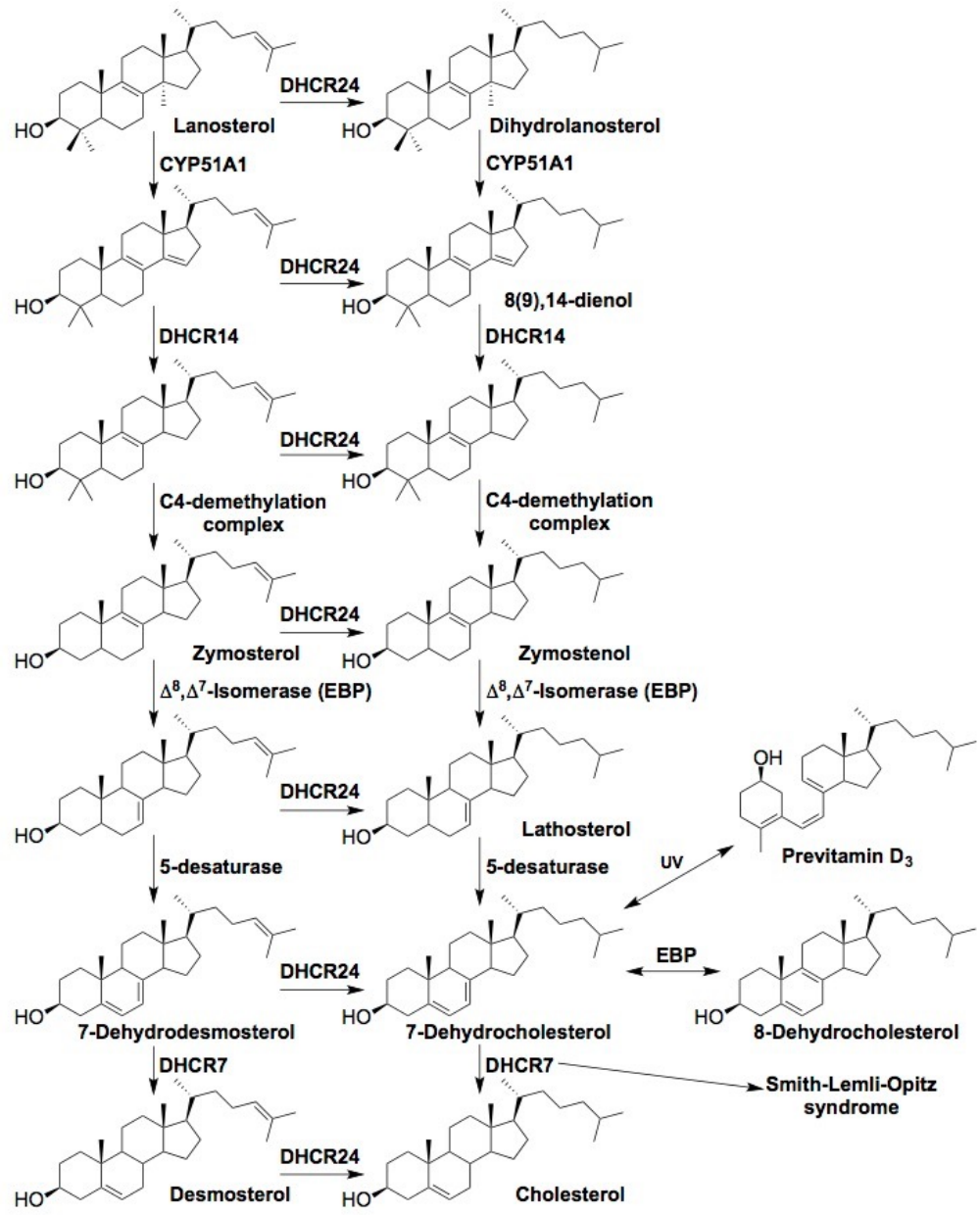
Thorax étroit

Ponctuations

Os longs courts asymétriques

Pas d'anomalie cutanée

- AGTLC normaux dans le foie, DHAP-AT normaux dans les amniocytes
→ exclusion d'une maladie peroxysomale
- Augmentation des dérivés du cholestérol dans le foie
→ en faveur d'une **Chondrodysplasie ponctuée liée à l'X**

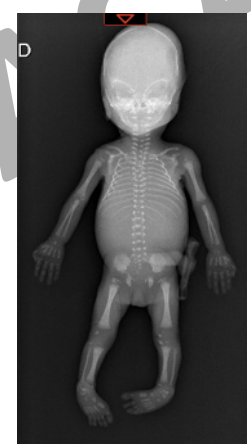


SOFFOET 28/09/2018
M. P. CAUD

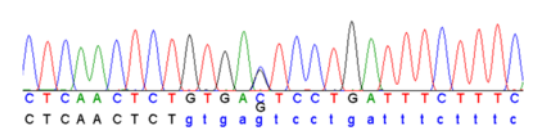


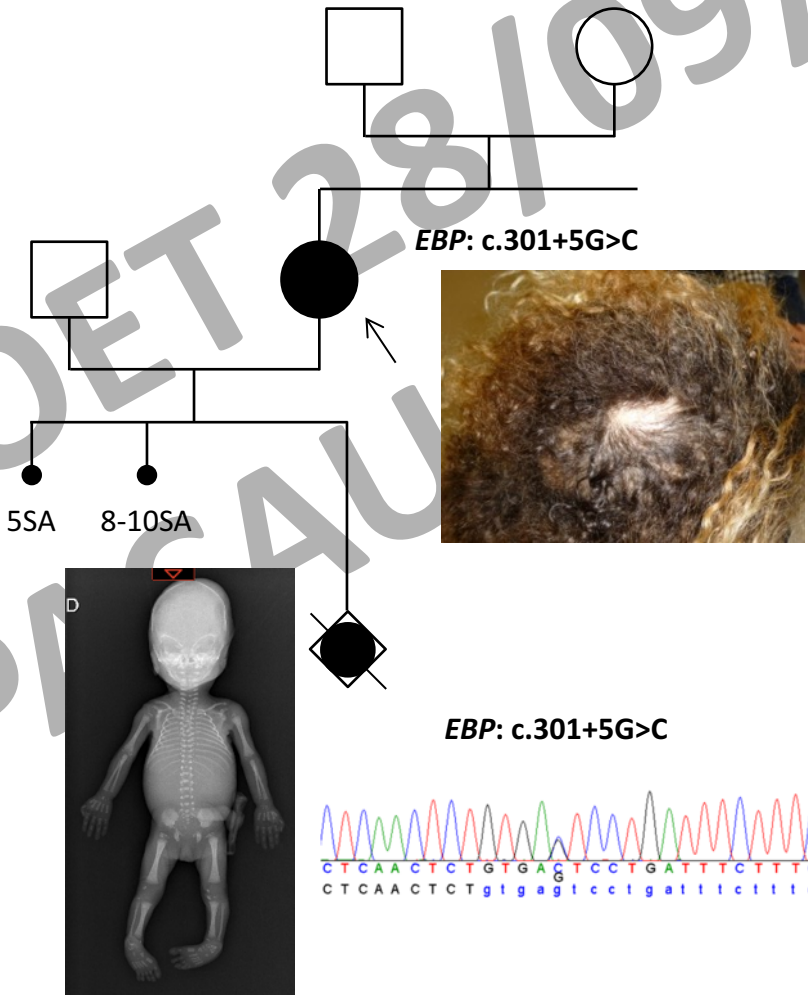
5SA

8-10SA



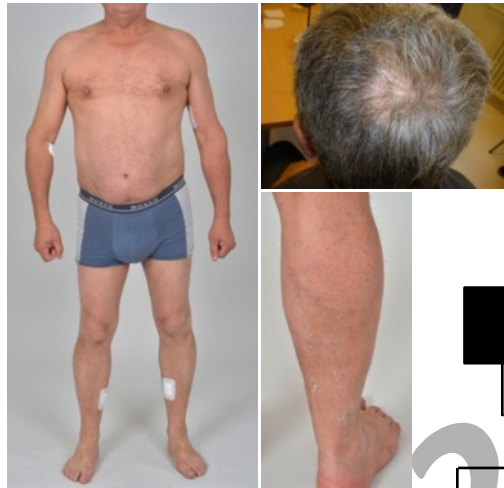
EBP: c.301+5G>C



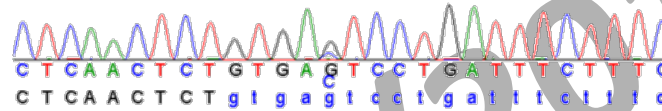


- Petite taille (150cm)
- 2 zones d'alopecie
- Cheveux crépus
- Xérose cutanée

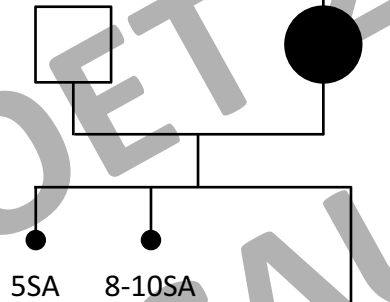
- 168cm
- Asymétrie des MI
- 2 zones d'alopecie
- Cheveux crépus
- Xérose cutanée



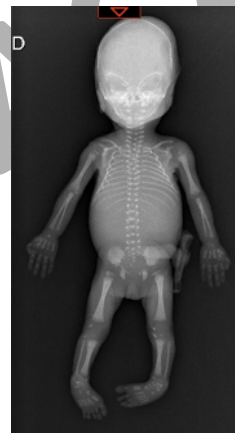
EBP: c.[=/301+5G>C]



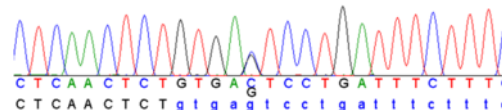
EBP: c.301+5G>C

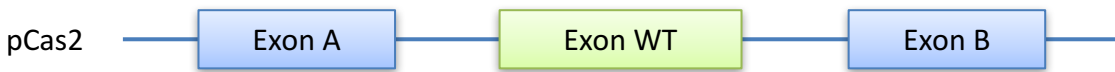


- Petite taille (150cm)
- 2 zones d'alopecie
- Cheveux crépus
- Xérose cutanée

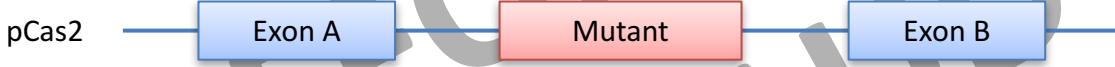


EBP: c.301+5G>C

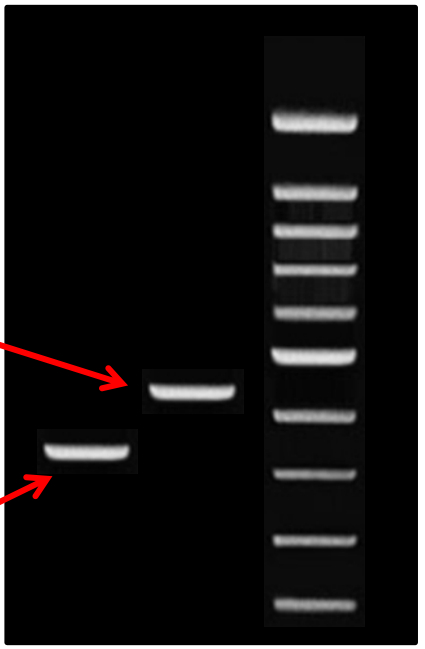




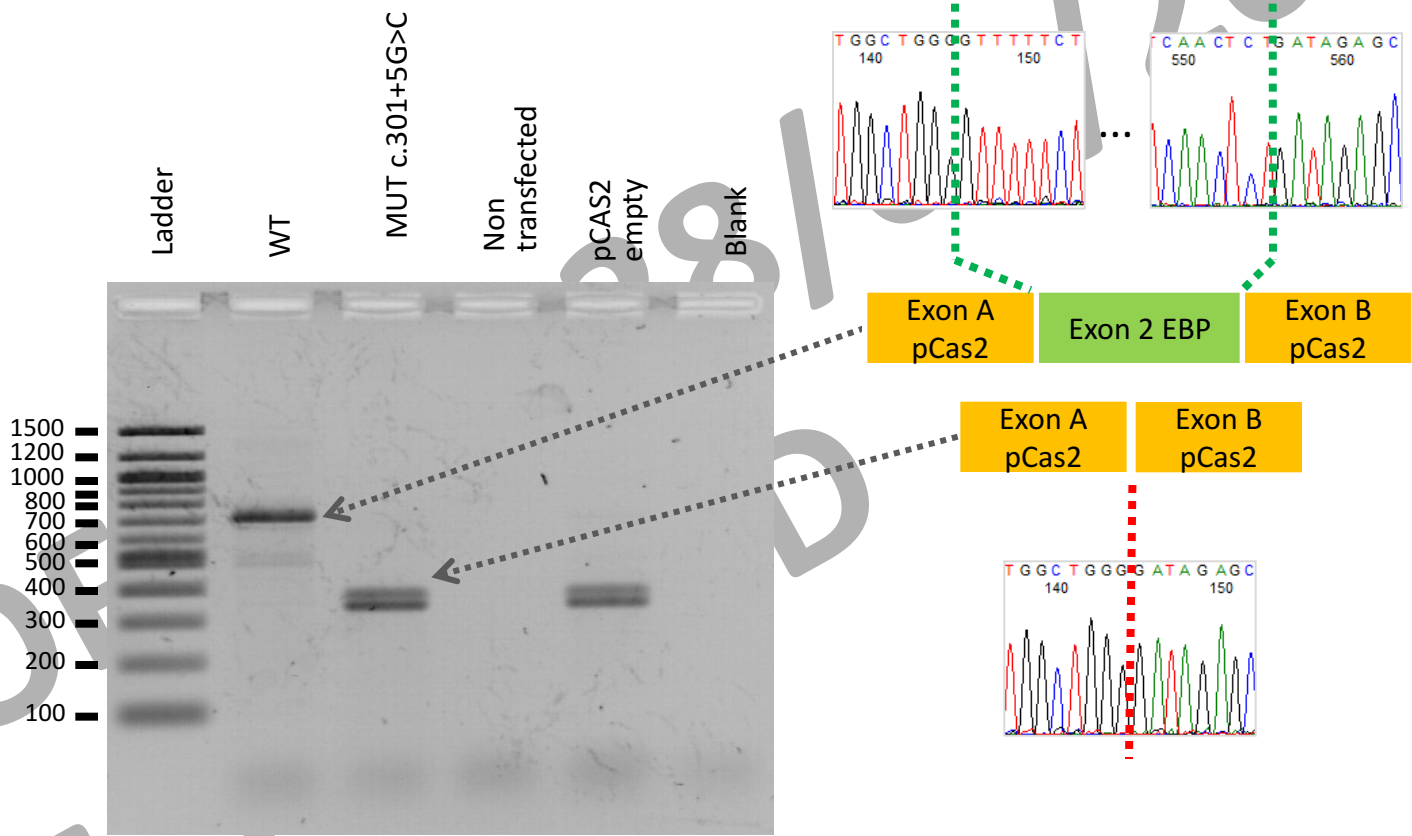
Transcription et maturation de l'ARNm



Transcription et maturation de l'ARNm



SOFTOET 23/09/2018
M. PACAUD



- Petite taille
- Anomalies crânio-faciales
- Anomalies squelettiques:
 - Membres courts, asymétrie de longueur
 - Anomalies rachidiennes
 - Ponctuations épiphysaires, vertébrales, trachée et cartilage costal
- Anomalies ectodermiques:
 - Ichtyose
 - Cheveux crépus, plaques d'alopecie
 - Parfois atteinte unguéale
- Anomalies ophtalmologiques:
 - Cataracte
 - Microphthalmie
- Pas de déficience intellectuelle

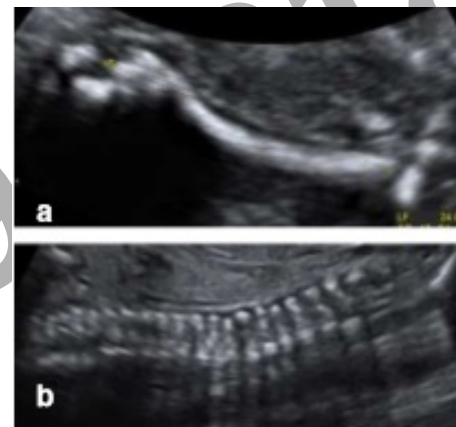


Posey et al, 2014



Canueto et al, 2012

- Atteinte sévère rare chez les femmes
- Considéré léthal chez les garçons
- Absence de corrélation phénotype-génotype
- Expressivité variable et pénétrance incomplète
- Anticipation?
- Male *EBP* disorder with Neurological Defects:
 - Déficience intellectuelle
 - Malformation SNC
 - Anomalies squelettiques
 - Anomalies urogénitales
 - Allèles hypomorphes



Lefebvre et al, 2015



Hartill et al, 2014

- Variant d'épissage dans *EBP*
- Atteinte principalement squelettique, peu de manifestations cutanées
- Variabilité intrafamiliale:
 - Absence de biais d'inactivation de l'X dans les tissus testés
 - Différence d'épissage selon les tissus?
 - Gènes modificateurs?



Marie Vincent, Thomas Besnard, Claire Bénéteau, Sébastien Barbarot, Xénia Latypova, Norbert Winer, Madeleine Joubert, Stéphane Bézieau, Bertrand Isidor, Sandra Mercier, Mathilde Nizon



Fabienne Dufernez



Caroline Kannengiesser



Khaldia Belabbas, Antonin Lamazière



Stéphanie Leclerc-Mercier, Smail Hadj-Rabia