

# Rhombencéphalosynapsis récidivant : une surprise diagnostique ...

Florent Marguet <sup>1</sup>, Martine Bucourt <sup>2</sup>, Pascaline Letard <sup>2</sup>, Pascale Saugier-Veber <sup>3</sup>, Myriam Vezain-Mouchard <sup>3</sup>, Annie Laquerrière <sup>1</sup>

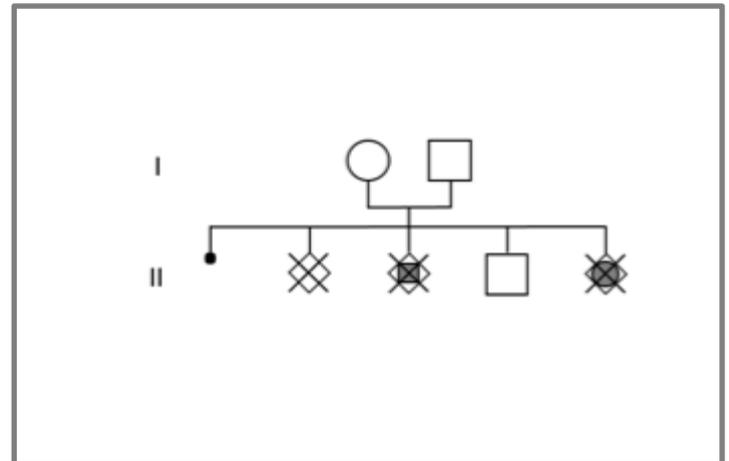
<sup>1</sup> Service d'Anatomie Pathologique – CHU de Rouen

<sup>2</sup> Jean Verdier - Bondy

<sup>3</sup> INSERM U1245

# Présentation clinique

- Mère : 26 ans en 2016
  - 1 FCS en 2007
  - 1 IMG en 2009 à 18 SA pour RPPDE et anamnios : chorioamnionite
  - **1 IMG en 2010 à 25 SA pour syndrome polymalformatif :**  
Dysmorphie crânio-faciale, arthrogrypose, anomalies cérébrales avec un petit cervelet, agénésie vermiennne, large fosse postérieure
  - 2012 : 1 garçon bien portant
  - **Récidive du syndrome polymalformatif en 2013 avec IMG à 26 SA**  
RCIU, hypoplasie cérébelleuse, absence de vermis, mains crispées
- Origine ethnique : Roms
- Consanguinité: non (mais issus du même village)
- CGH array : normale



2010

- RCIU
- Dismorphie cranio-faciale
- Arthrogrypose

2013

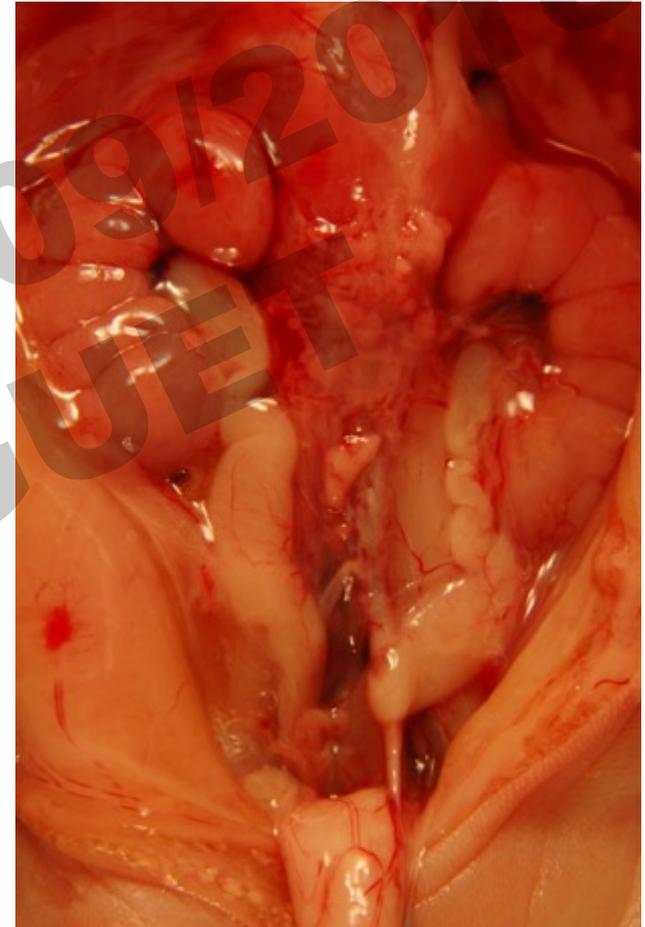


2010

- Artère ombilicale unique à gauche
- Malrotation intestinale avec des anses intestinales dilatées sans obstacle
- Dilatation pyélo-urétérale bilatérale
- Cœur : persistance VCS gauche, hypoplasie aorte horizontale, myocarde très épais, dysplasie valvule pulmonaire, bicuspidie aortique

2013

- Hypoplasie artère ombilicale droite + artère iliaque droite
- Anses intestinales dilatées sans obstacle
- Cœur : persistance VCS gauche

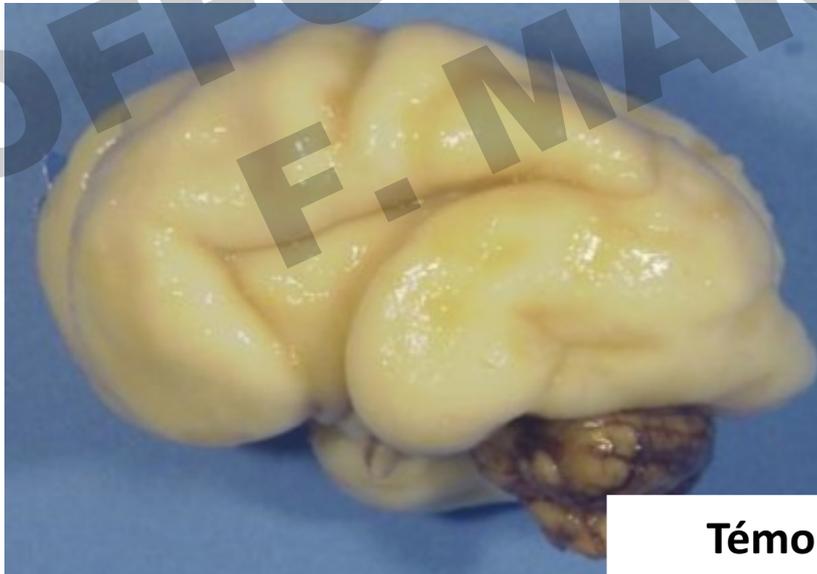


2010

25 SA

# Microlissencéphalie + rhombencéphalosynapsis + hypoplasie ponto-cérébelleuse

Poids = 66 g  
(très inférieur  
au 5<sup>ème</sup>  
percentile)



Témoin

**Poids = 52 g (très inférieur  
au 5 ème percentile)**

2013

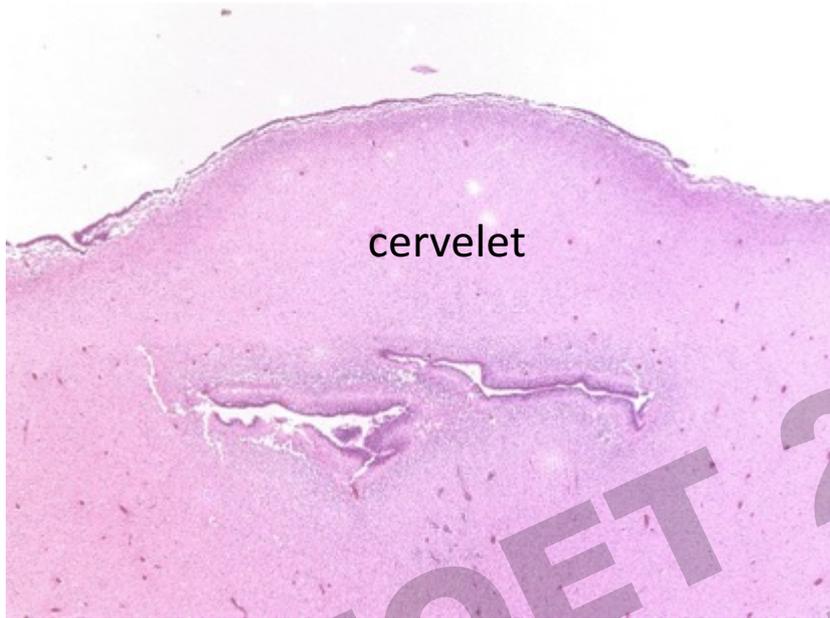
26 SA

Récidive



Témoin

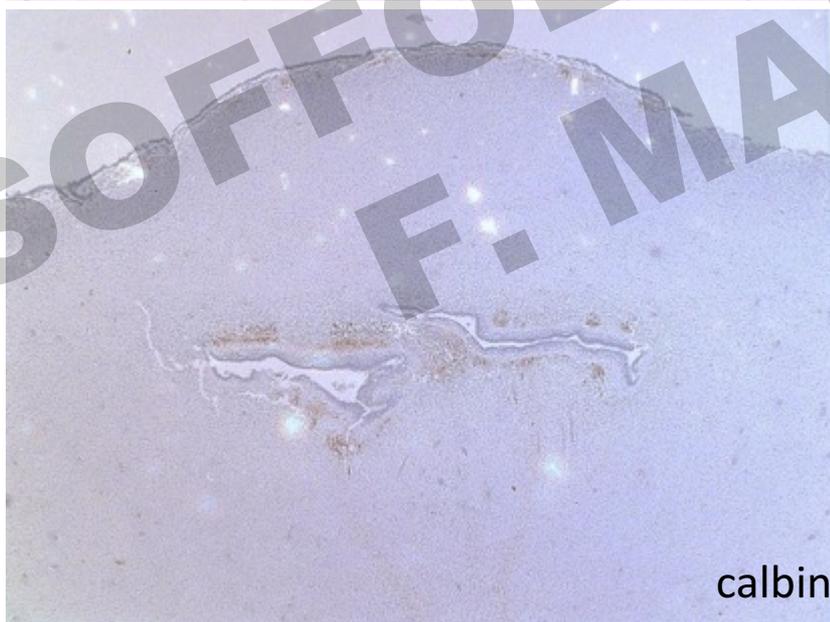
2010



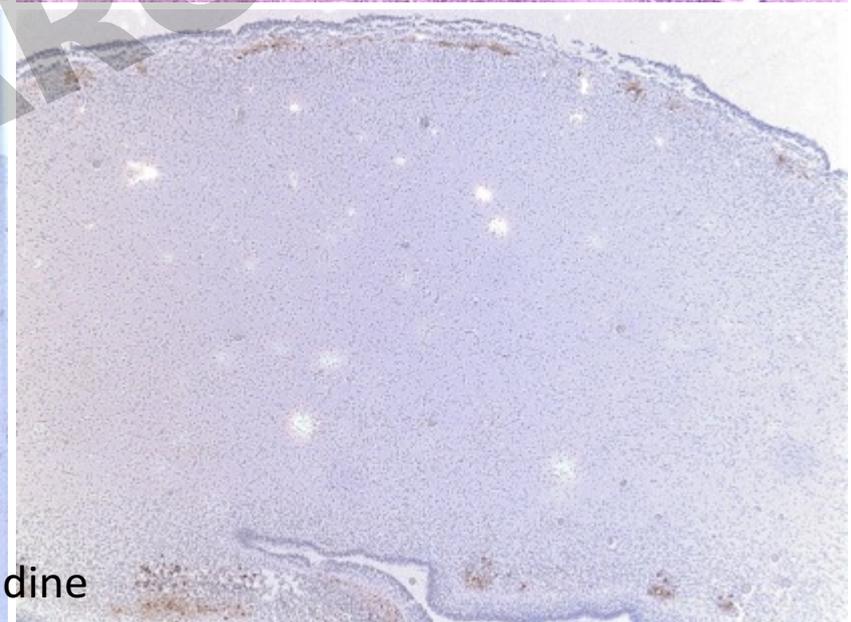
cervelet



témoin



calbindine



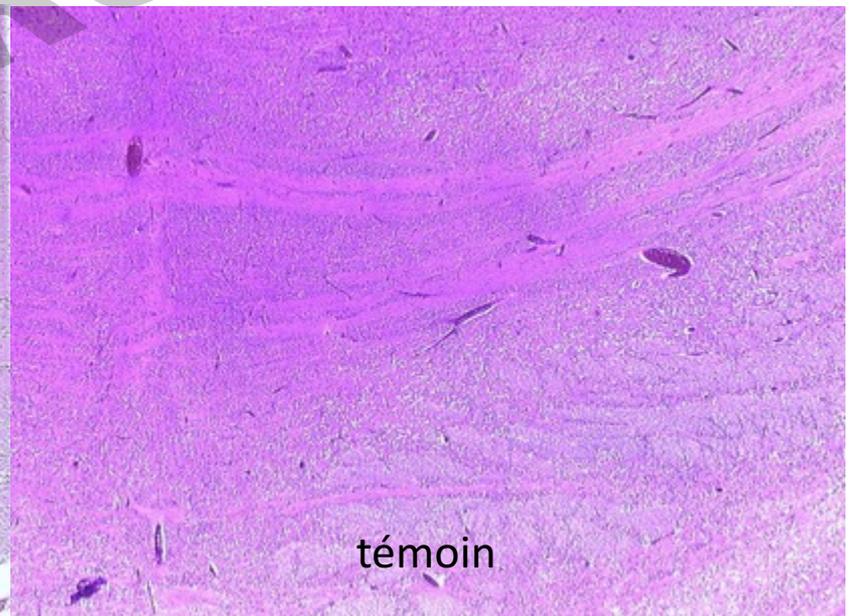
2013



cervelet



pont



témoïn

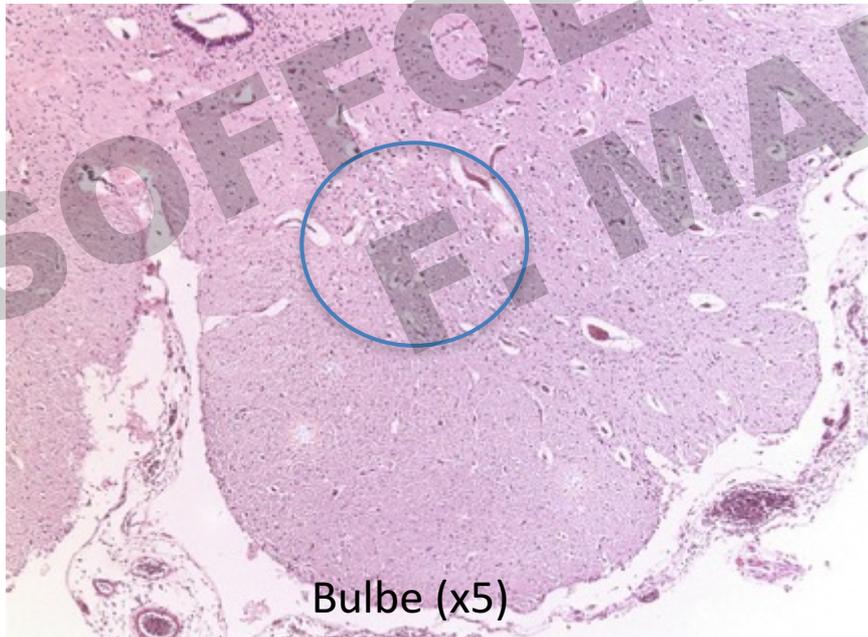
SOFFOET 28/09/2018  
F. MARGUET



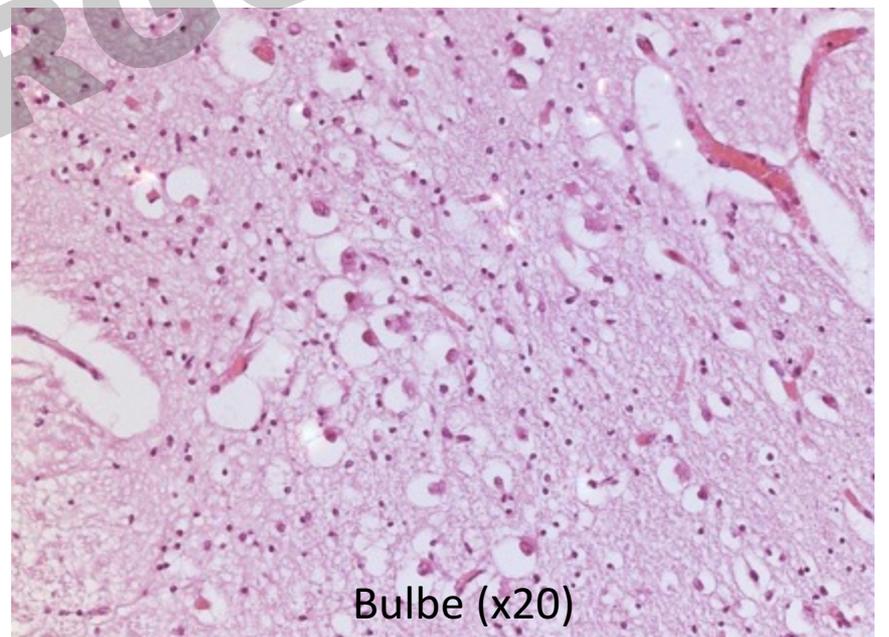
Bulbe (x2)



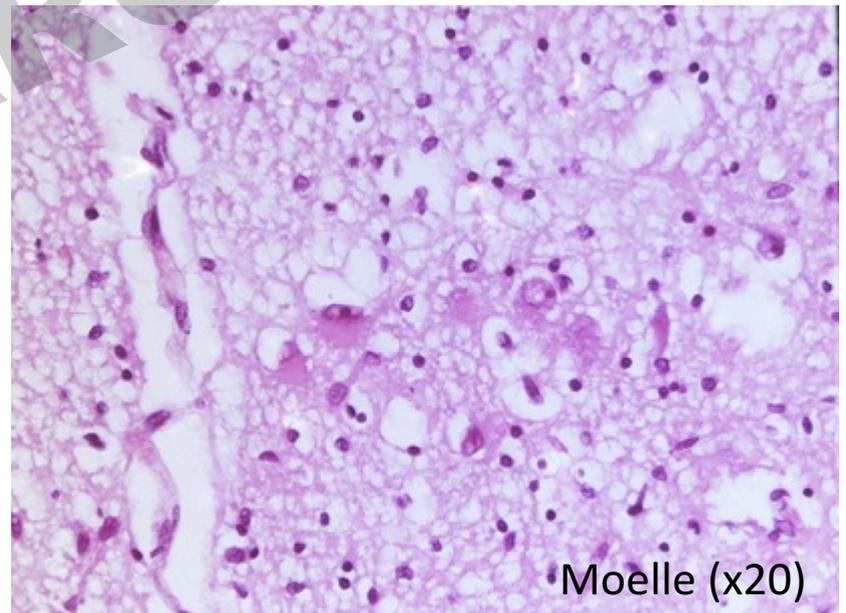
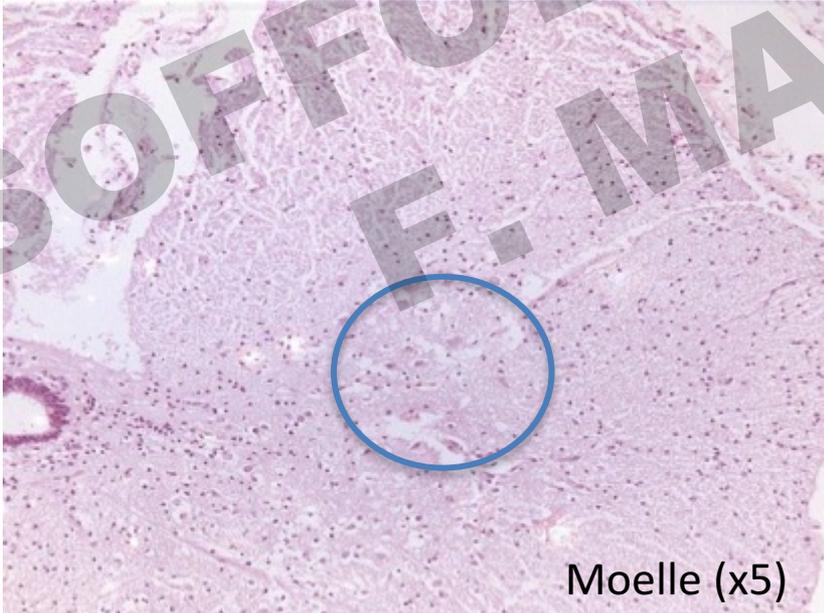
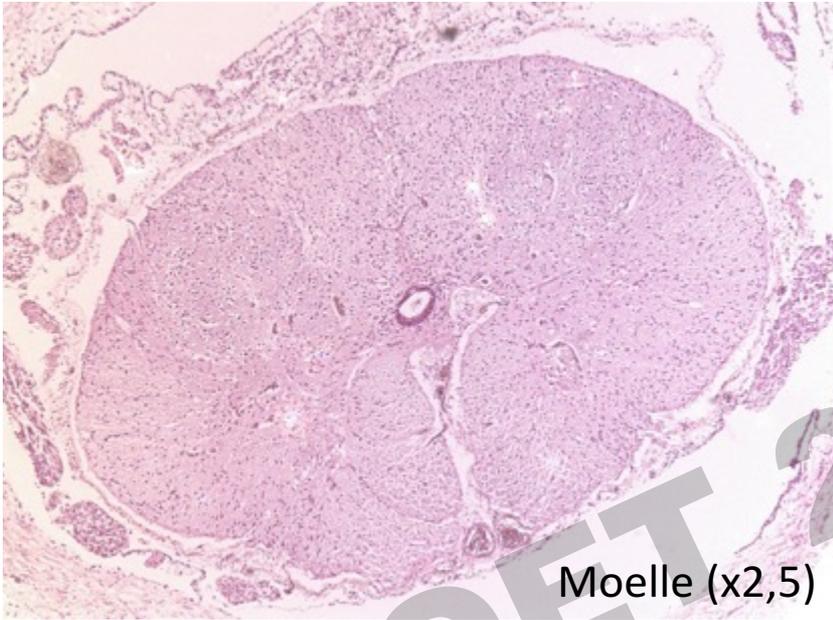
témoin



Bulbe (x5)



Bulbe (x20)

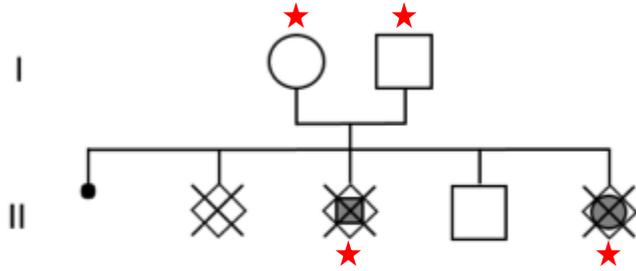


Au total, anomalies cérébrales associant :

- 1) **Microlissencéphalie** avec déplétion en neurones dans la plaque corticale
- 2) **Rhombencéphalosynapsis**
- 3) **Hypoplasie ponto-cérébelleuse** avec atteinte de la corne antérieure

**Diagnostic ???**

# Séquençage exome du quartet



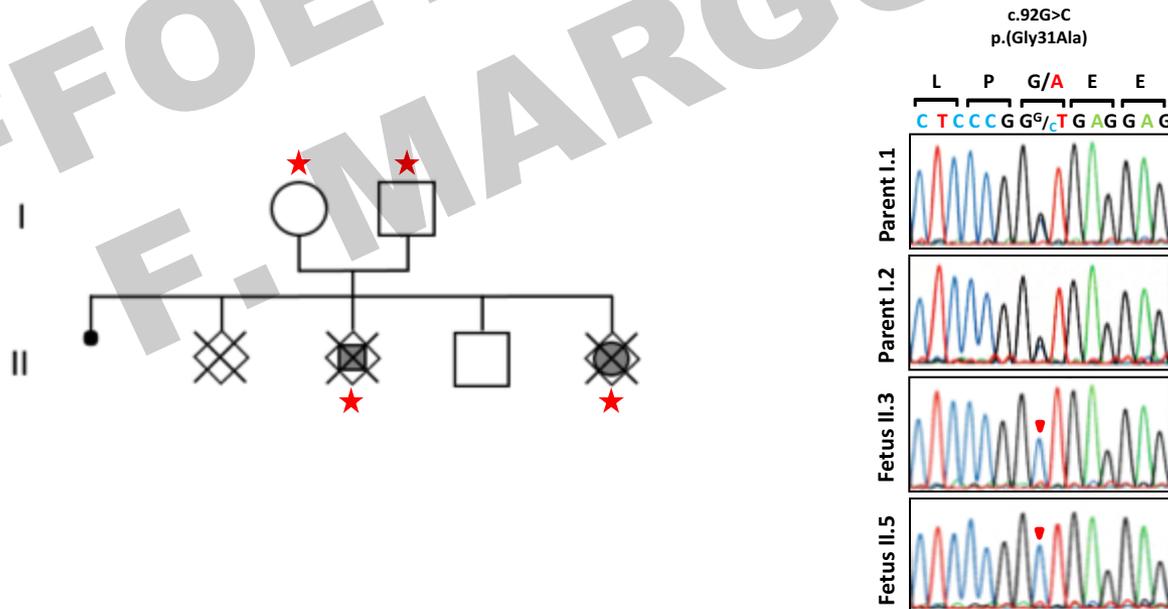
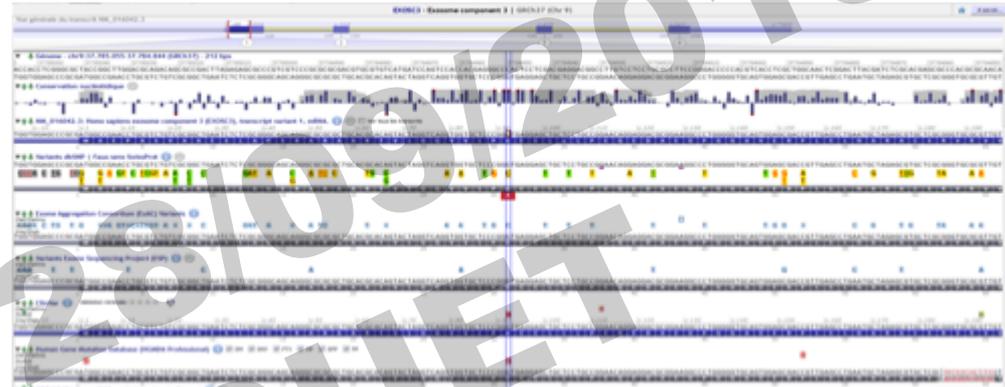
Fœtus : ADN extrait de muscle (3 $\mu$ g)  
Parents : ADN extrait de sang (3 $\mu$ g)

## Filtration des variants :

- Analyse sur hypothèse transmission autosomique récessive:
  - Hétérozygote composite : RAS
  - **Homozygote rare : 1 variant**
- Analyse sur hypothèse transmission autosomique dominant de novo : RAS
- Analyse sur hypothèse transmission liée à l'X : RAS
  
- Exploration spécifique des gènes connus dans les microcéphalies : RAS
  
- Exploration CNV (CANOES, GRIDDS) : RAS

# EXOSC3

- EXOSC3 : EXOSome Component 3
- Chromosome 9 (9p13.2)
- 4 exons
- NM\_016042
- **c.92G>C ; p.(Gly31Ala) dans l'exon 1**
- Confirmé en Sanger



# EXOSC3 c.92G>C référencé HGMD/clinvar

## Hypoplasie ponto-cérébelleuse de type 1B

NM\_016042.3(EXOSC3):c.92G>C (p.Gly31Ala) AND Pontocerebellar hypoplasia, type 1b

RCV000024369.6

Clinical Significance: Pathogenic  
Last evaluated: 28/11/2017  
Review status: ☆☆  
Record status: current

### Allele description:

Variant type: single nucleotide variant  
Molecular consequence: missense variant  
HGVS: NC\_000009.11:g.37784950C>G  
Links: dbSNP: [387907196](#)  
OMIM: [606489.0004](#)  
OMIM: [606489.0004](#)  
Gene: [51010](#)

### Condition:

Name: Pontocerebellar hypoplasia, type 1b (PCH1B)  
Identifiers: MedGen: [C3553449](#)  
Orphanet: [2254](#)  
OMIM: [614678](#)

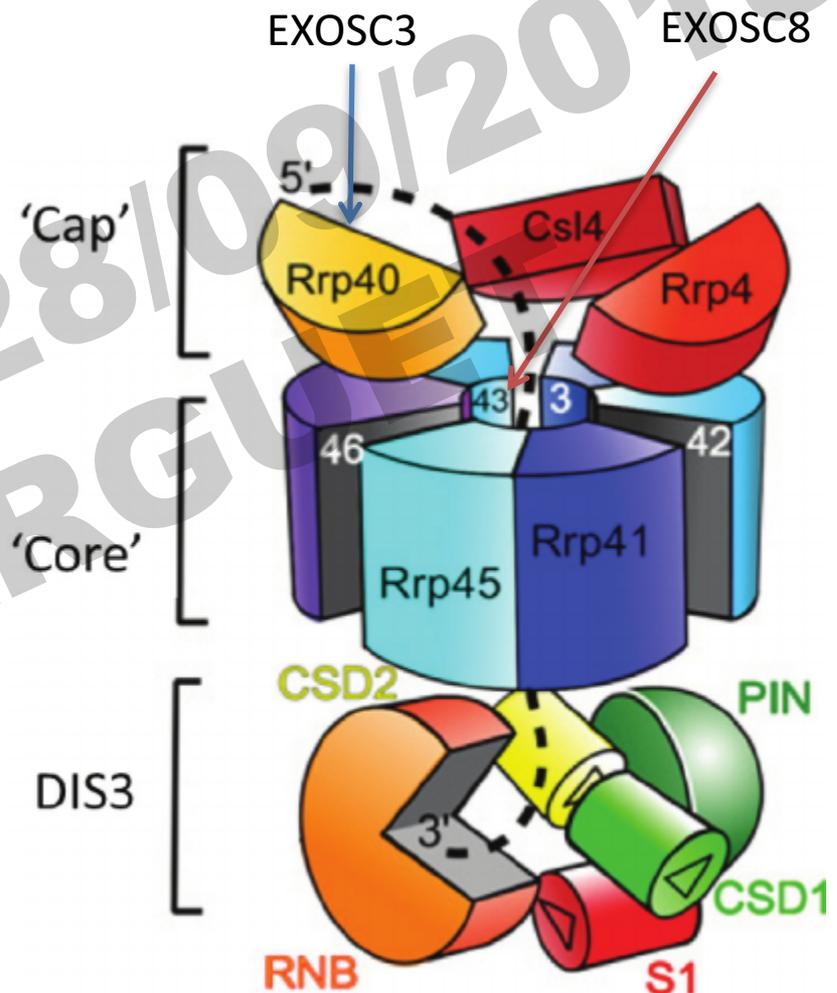
# Hypoplasie pontocérébelleuse (PCH)

- Autosomique récessif
- **11 sous-types** décrits à ce jour basés sur les signes cliniques, génétiquement hétérogènes
- Lésions élémentaires de la PCH :
  - hypoplasie cérébelleuse (noyaux dentelés rudimentaires)
  - hypoplasie du pont (paucité en fibres transverses et en noyaux gris du pont)
  - olives bulbaires rudimentaires
- **PCH1** :
  - lésions élémentaires de la PCH + dégénérescence des motoneurons de la corne antérieure de la moelle épinière (SMA-plus)
  - 3 sous-types : 1A, 1B et 1C
  - **EXOSC3 impliqué dans 40 à 75% (PCH1B)**
  - Autres gènes : gènes *VRK1* (PCH1A) et *EXOSC8* (PCH1C)

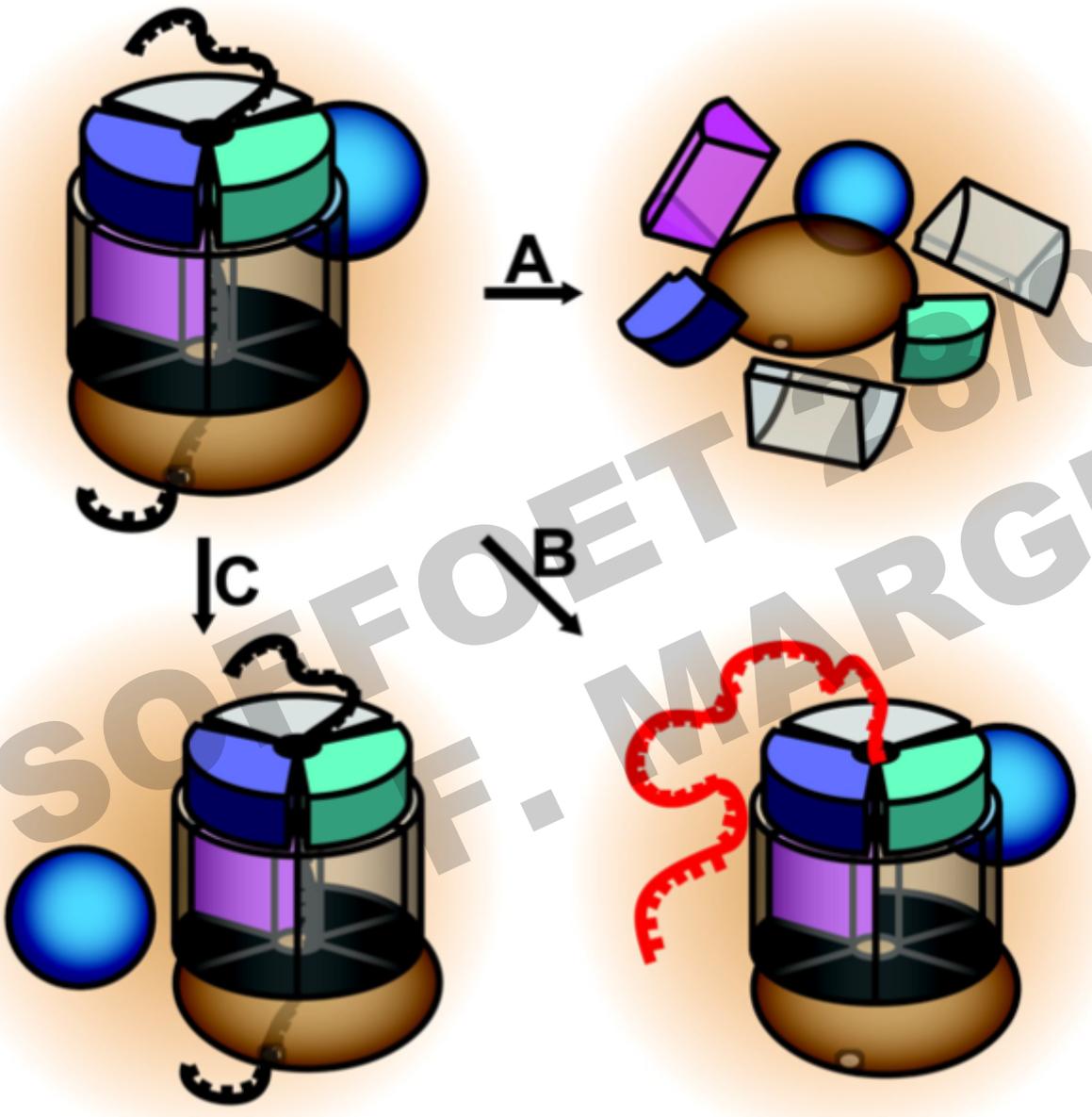
**Association avec microlissencéphalie et rhombencéphalosynapsis jamais rapportée dans les PCH quel que soit le gène impliqué**

# Fonction EXOSC3 : métabolisme des ARN

- EXOSC3 (= Rrp40)
- Sous-unité du RNA exosome complexe
- Activité 5'>3' Rnase
- **p.(Gly31Ala)** impliqué dans l'interaction entre sous-unités
- **Mutation fondatrice dans les populations « czech-roma »**



# Conséquences des changements dans les sous-unités du RNA exosome complexe



## Hypothèses

(A) Empêchent l'assemblage ou le désassemblage du complexe

(B) Empêchent les interactions avec l'ARN cible

(C) Empêchent les interactions avec les cofacteurs du complexe (sphère bleu)

# Revue phénotypes EXOSC3 p.(Gly31Ala)

## Nos cas

Famille Czech Roma

Dysmorphie crânio-faciale

Retard de croissance

Arthrogrypose

Anomalie cardiaque

Hypoplasie ponto-cérébelleuse

**Microlissencéphalie**

**Rhombencéphalosynapsis**

**Littérature : 26 cas**

**Âge moyen décès : 5,52 mois**

Familles Czech Roma (26/26)

SMA-plus (23/23)

Dysmorphie crânio-faciale (12/22)

Retard de croissance

Arthrogrypose (12/23)

Hypoplasie ponto-cérébelleuse (16/22)

Microcéphalie (11/19)

*Wan et al. Nat Genet 2012*

*Schwabova et al. J Neurogenet 2013*

*Rudnik-Schöneborn et al. Neurology 2013*

*Eggens et al. Orphanet J Rare Dis 2014*

*Ivanov et al. Eur J Paediatr Neurol 2018*

# Conclusion

## 1- Identification d'un deuxième nouveau gène de RES et microlissencéphalie

RES + microlissencéphalie

***ADGRL2***  
*AD de novo*

***EXOSC3***  
AR

## 2- Extension phénotypique

***EXOSC3***

**Hypoplasie pontocérébelleuse**

***Hypoplasie pontocérébelleuse +  
Rhombencéphalosynapsis + microlissencéphalie***