

# Syndrome d'hypokinésie foetal récidivant dans une même famille

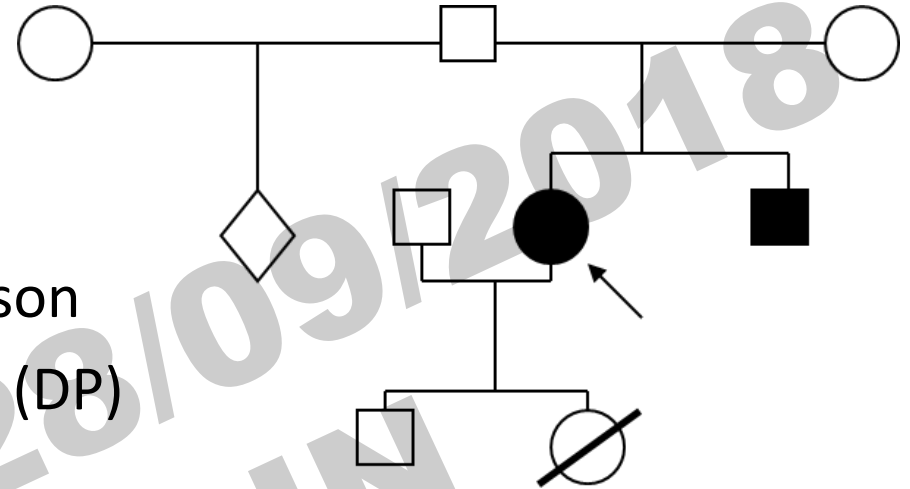
Manon GODIN

Interne de génétique médicale

DESC foetopathologie

SoFFoet 28/09/2018

# Mme P.



- Porteuse d'une maladie de Wilson
- Traitement par D-pénicillamine (DP)
- 2<sup>ème</sup> grossesse à 37 ans:
  - Triple test: 1/11 (hCG=5,1 et  $\alpha$ FP=1,09) → caryotype 46,XX
  - Echo 22 SA : pas d'anomalie morpho.
  - A 29 SA : hydramnios
  - Accouchement spontané à 30 SA
  - Enfant né en état de mort apparente, gestes de réanimation

=> Déclaration de décès à 2 heures de vie



- Poids : 10<sup>ème</sup> – 25<sup>ème</sup> pc
- Mensurations : 10<sup>ème</sup> -90<sup>ème</sup> pc
- Cutis laxa
- Membres rigides (mais autopsie 2j après le décès)
- Pieds en piolet



- **Doigts oedémateux**
- **Clinodactylie**
- **Camptodactylie**
- **Pouces adductus**



- **Hypoplasie pulmonaire sévère**
- Hypertrophie cérébelleuse (95<sup>ème</sup> pc)
- Signes microscopiques d'encéphalopathie anoxo-ischémiques aiguë (probablement secondaire)
- Moelle, nerf, muscle non prélevés
- Placenta délabré; signes de souffrance foetale.

**=> Séquence d'hypokinésie foetale et cutis laxa**

- Conclusion : embryofetopathie à la DP
  - 11 observations:
    - cutis laxa (6/11),
    - anomalies articulaires (5/11) dont arthrogryposes (2/6)
    - hernies inguinales (4/7 garçons),
    - malformations du système nerveux central (4/11)
    - micrognathies (4/11)

=> Adapter la posologie pour une future grossesse

# Mme P.

- 3<sup>ème</sup> grossesse à 38 ans :

- Adaptation posologie DP

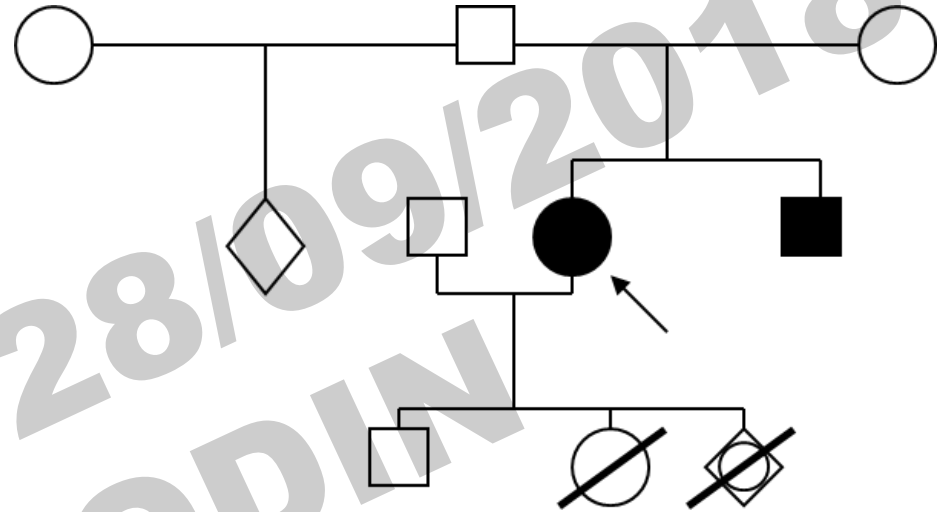
- Ponction de LA:

- Caryotype : 46,XX

- CGH-array : pas d'anomalie considérée comme délétère

- Echo 22 SA : pas d'anomalie morphologique

=> MFIU à 31,5 SA





- Mensurations environ au 5<sup>ème</sup> pc
- **Anasarque**
- Craniosynostose sagittale et coronale





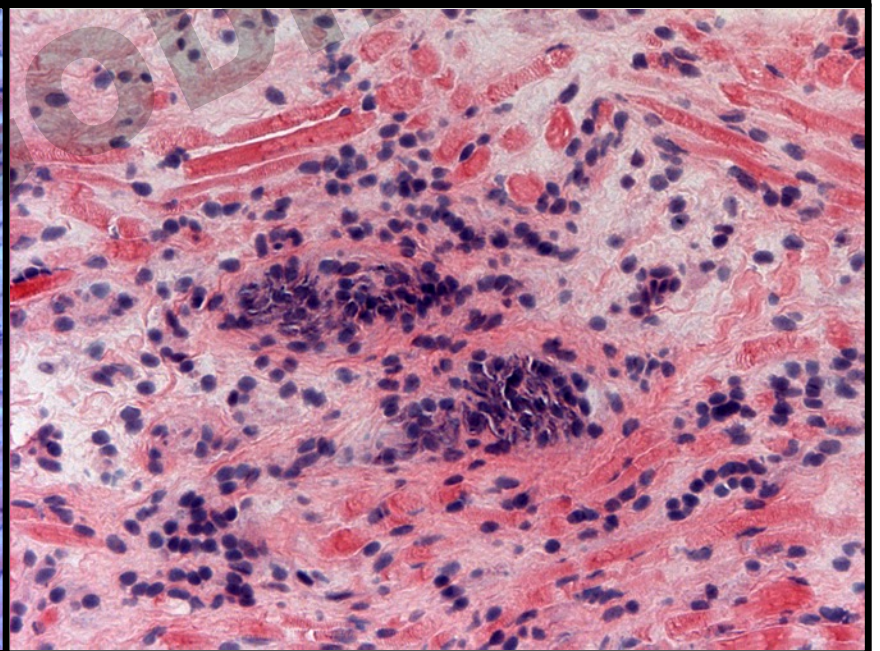
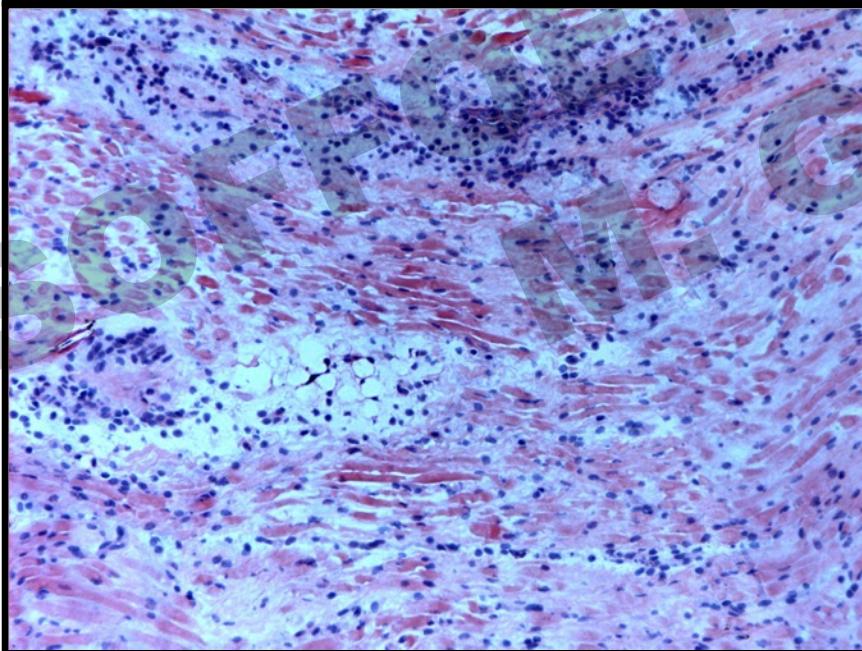
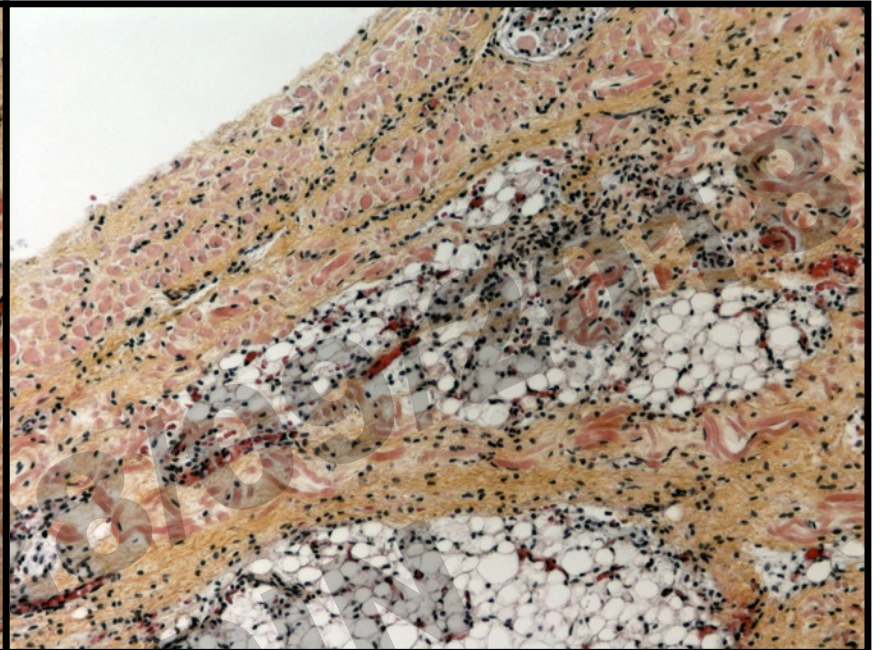
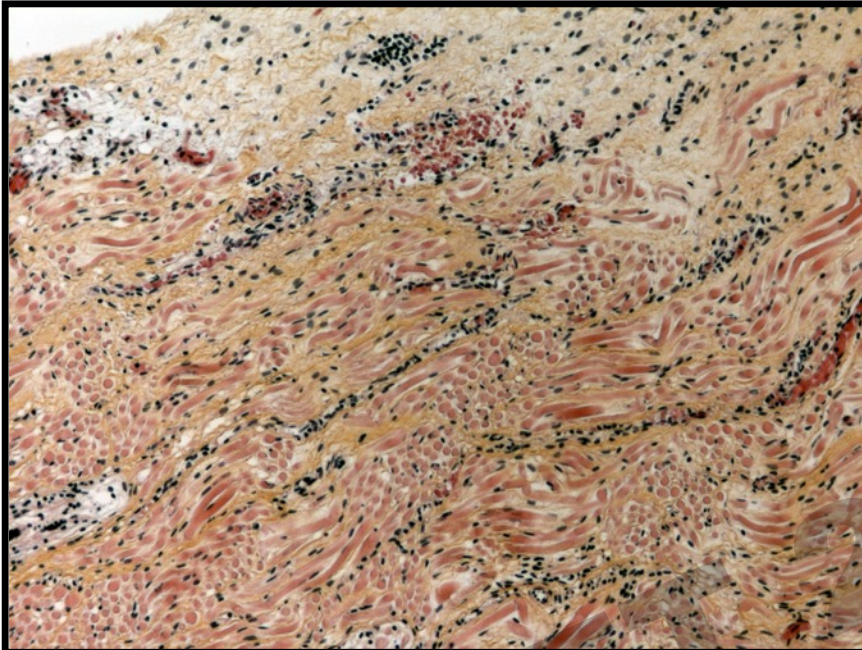
- **Arthrogrypose**
- **Atrophie musculaire des cuisses**
- **Hypoplasie pulmonaire sévère**

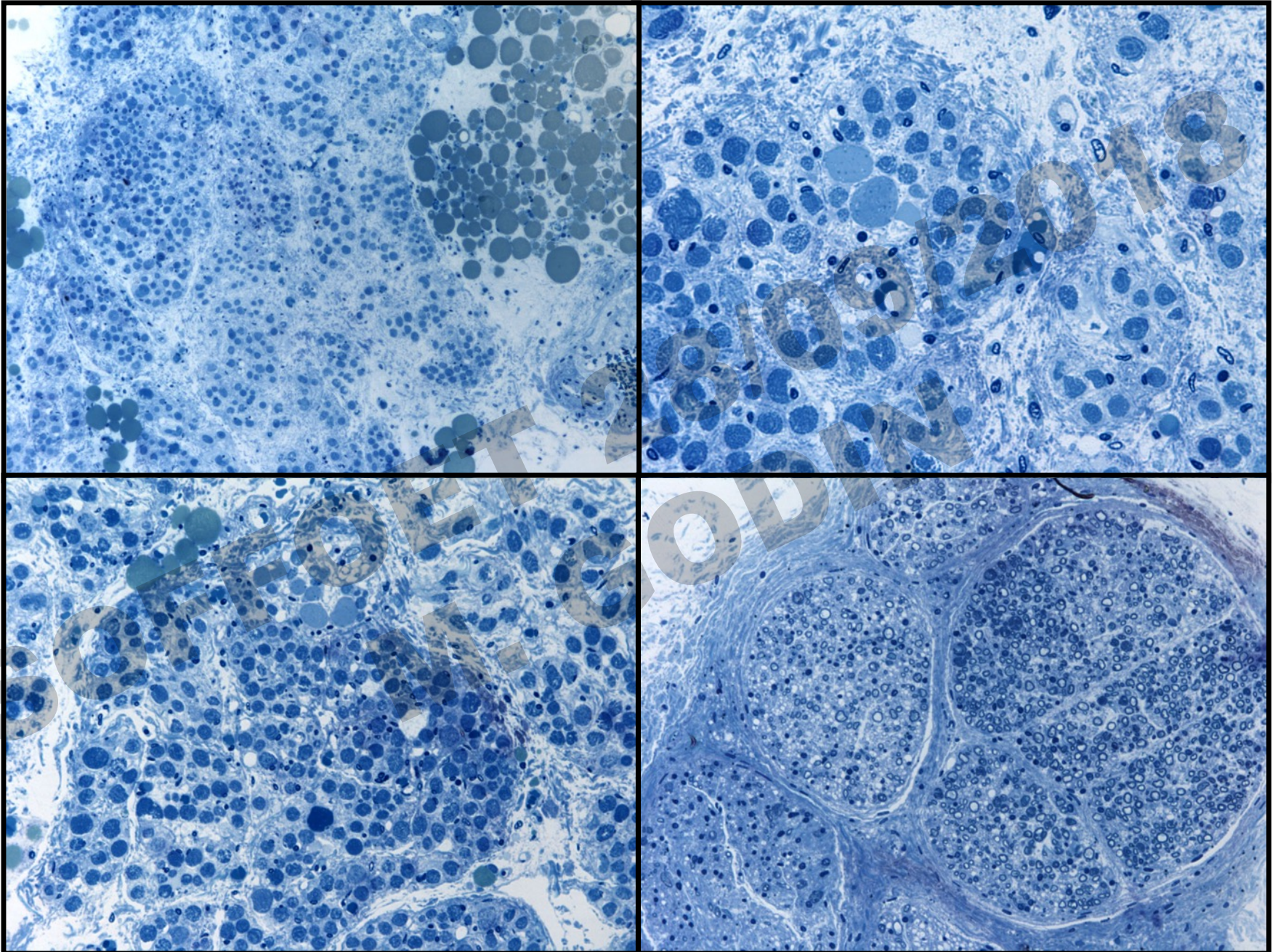


**=> Séquence d'hypokinésie foétale**

# Examen microscopique

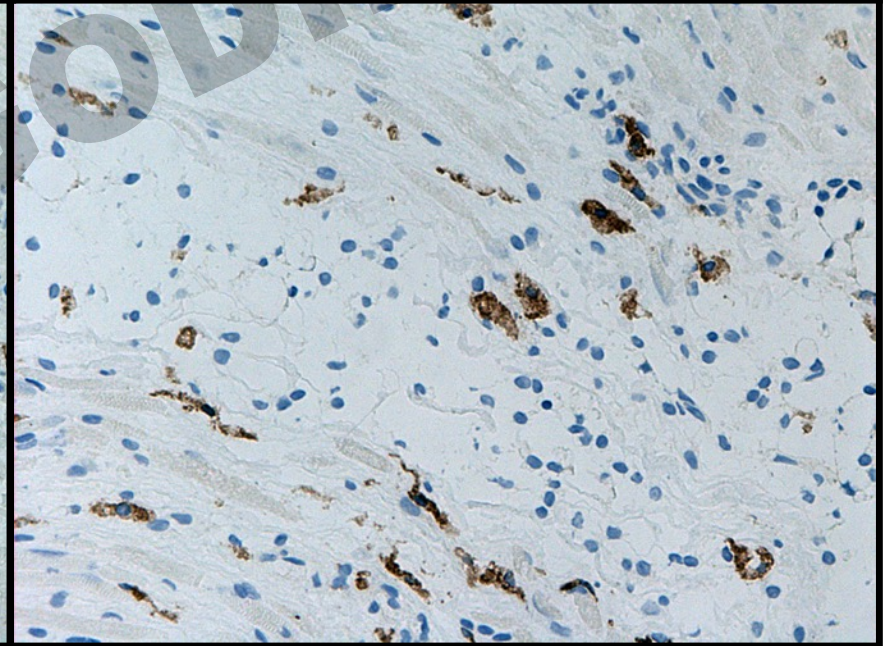
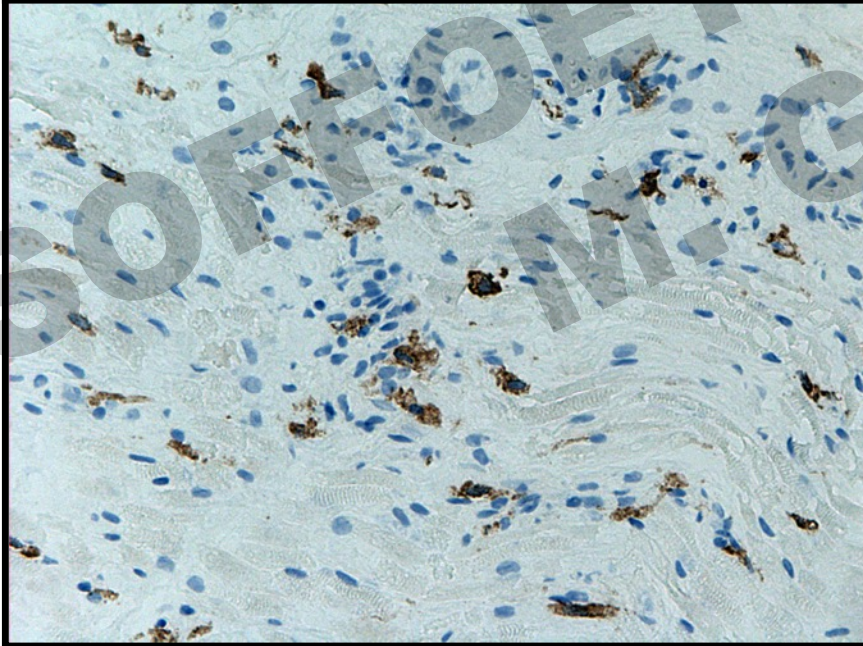
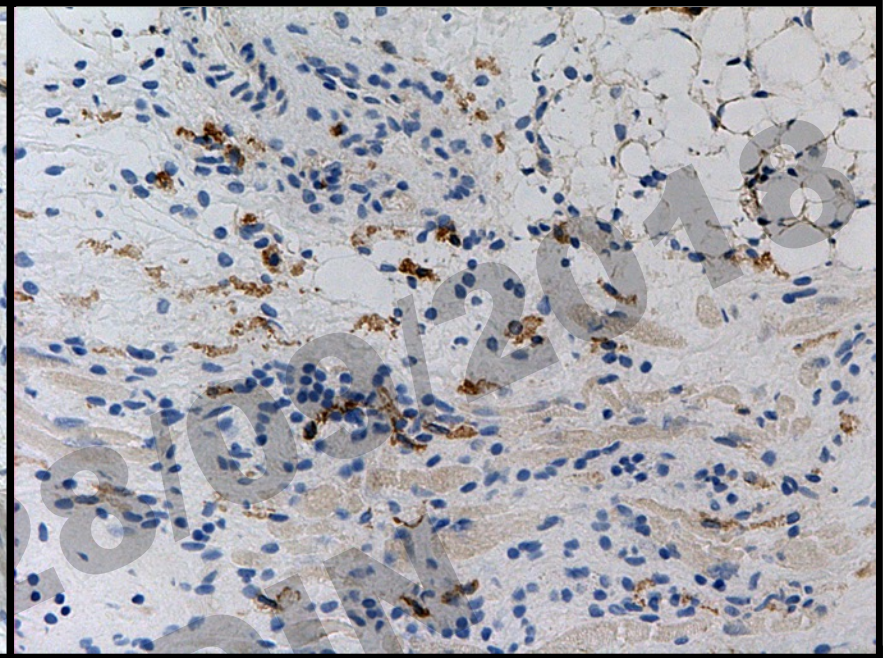
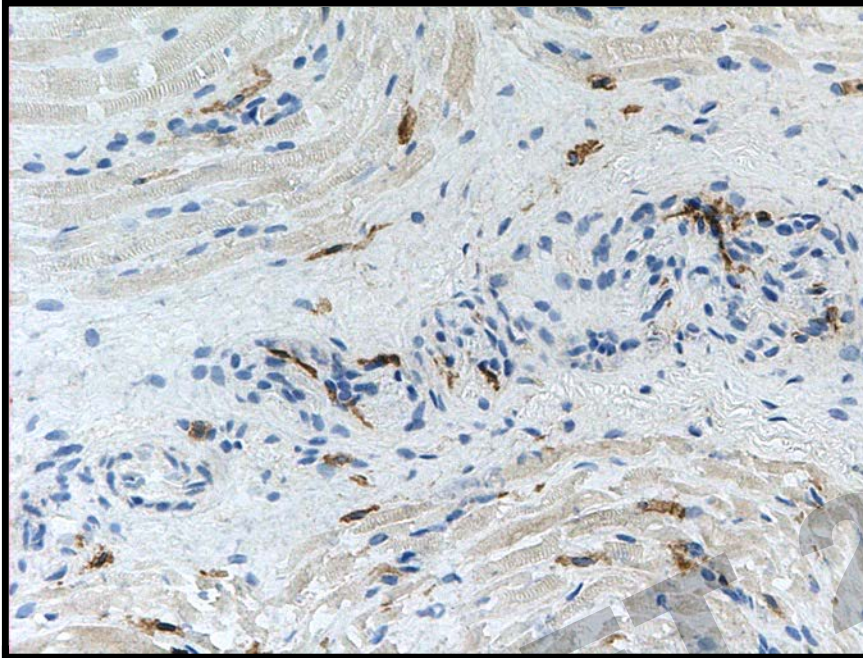
- Muscle analysé par le Dr MUSSINI (CHU Nantes):
  - Altération de l'architecture
    - Irrégularité du calibre des fibres musculaires
    - Contours pathologiquement arrondis
  - Structure interne modifiée:
    - Image de nécrose
    - Fibres en cours de développement
    - Centralisation nucléaire
  - Myosite semblant chronique (tissu conjonctif abondant)
- Encéphale, moelle et nerf : pas de lésion significative dans la limite de la lyse.
- Analyse limitée des autres viscères et non contributive



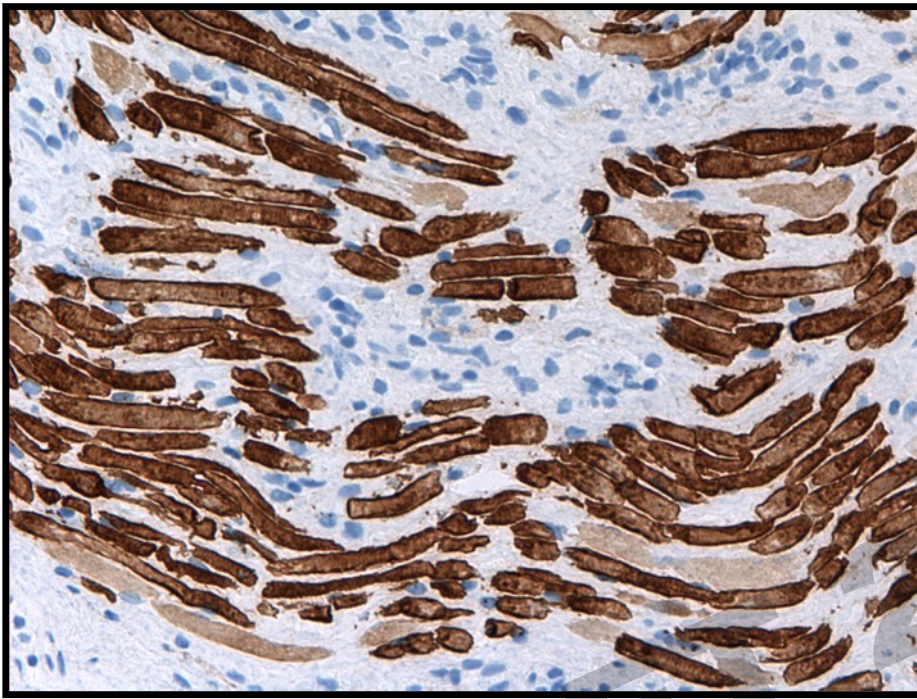


CD4

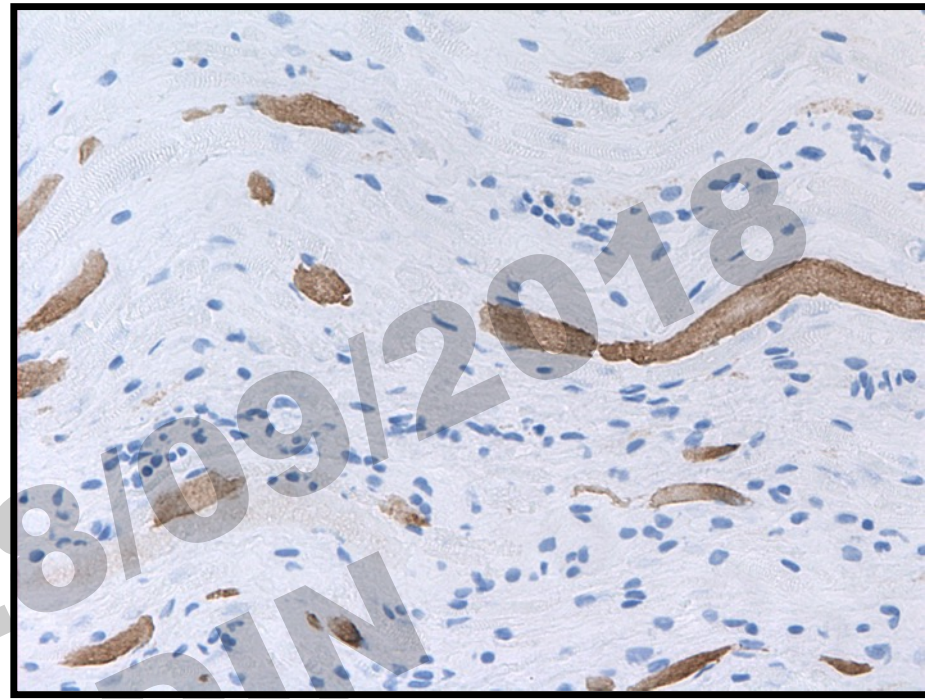
CD8



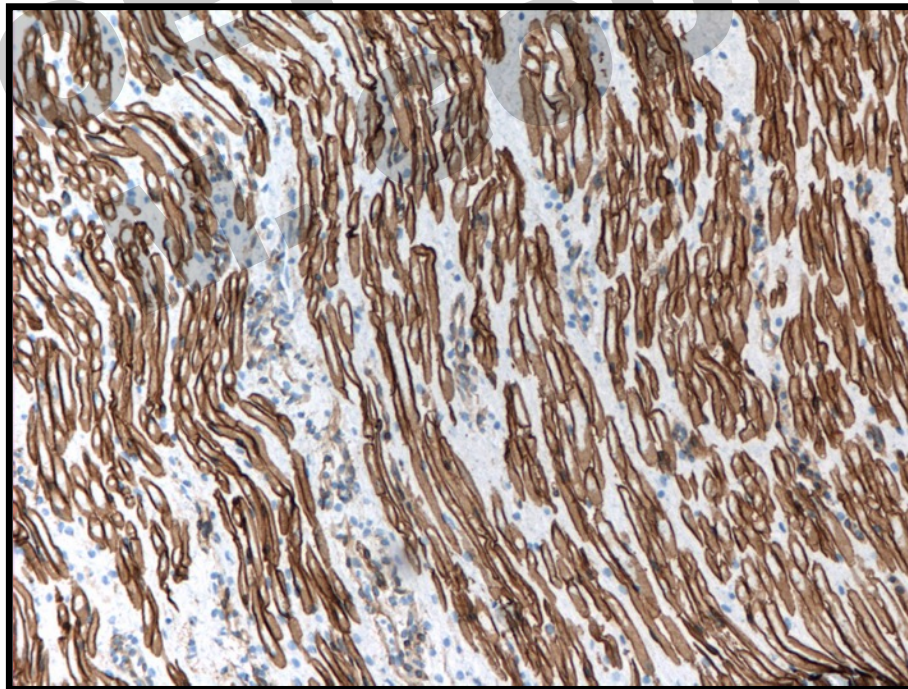
CD14



**Myosine rapide**



**Myosine lente**



**Mérosine**

=> Récidive d'embryofoetopathie à la DP?

- Littérature : pas de décès foetal rapporté.
- Atteinte plus sévère à une posologie de DP plus faible.
- Lésions musculaires atypiques d'origine indéterminée.

Autre hypothèse diagnostique?

# Analyses génétiques

- 2013 : Panel arthrogrypose multiple congénital (AMC) / hypokinésie foétale

Pas de mutation identifiée -> exome entier

⇒ 2017 : mutation **homozygote** du gène **SCN4A**

- c.3070G>A, p.Arg1257Gln
- parents hétérozygotes



# SCN4A

- Sous unité alpha, canal sodium voltage dépendant de type IV = Na<sub>v</sub> 1.4.
- Chr 17
- Autosomique récessive:
  - Syndrome myasthénique congénital de type 16 (OMIM 614198)
- Autosomique dominante:
  - Paralysie périodique hypokaliémique (OMIM 613345)
  - Paralysie périodique hyperkaliémique (OMIM 170500)
  - Paramyopathie congénitale (OMIM 168300)
  - Myotonie fluctuante, permanente ou sensible à l'acétazolamide (OMIM 608390)

# Syndrome myasthénique congénital de type 16 (OMIM 614198)

- Littérature : cas pré et post natal



## Loss-of-function mutations in *SCN4A* cause severe foetal hypokinesia or 'classical' congenital myopathy

Irina T. Zaharieva,<sup>1,\*</sup> Michael G. Thor,<sup>2,\*</sup> Emily C. Oates,<sup>3,4,\*</sup> Clara van Karnebeek,<sup>5</sup> Glenda Hendson,<sup>6</sup> Eveline Blom,<sup>7</sup> Nanna Witting,<sup>8</sup> Magnhild Rasmussen,<sup>9,10</sup> Michael T. Gabbett,<sup>11</sup> Gianina Ravenscroft,<sup>12</sup> Maria Sframeli,<sup>1</sup> Karen Suetterlin,<sup>2</sup> Anna Sarkozy,<sup>1</sup> Luigi D'Argenzio,<sup>1</sup> Louise Hartley,<sup>13</sup> Emma Matthews,<sup>2</sup> Matthew Pitt,<sup>14</sup> John Vissing,<sup>8</sup> Martin Ballegaard,<sup>15</sup> Christian Krarup,<sup>15</sup> Andreas Slørdahl,<sup>16</sup> Hanne Halvorsen,<sup>17</sup> Xin Cynthia Ye,<sup>5</sup> Lin-Hua Zhang,<sup>5</sup> Nicoline Løkken,<sup>8</sup> Ulla Werlauff,<sup>18</sup> Mena Abdelsayed,<sup>19</sup> Mark R. Davis,<sup>20</sup> Lucy Feng,<sup>1</sup> Rahul Phadke,<sup>1</sup> Caroline A. Sewry,<sup>1</sup> Jennifer E. Morgan,<sup>1,2</sup> Nigel G. Laing,<sup>12</sup> Hilary Vallance,<sup>5</sup> Peter Ruben,<sup>19</sup> Michael G. Hanna,<sup>2</sup> Suzanne Lewis,<sup>5</sup> Erik-Jan Kamsteeg,<sup>21</sup> Roope Männikkö<sup>2</sup> and Francesco Muntoni<sup>1,2</sup>

# Syndrome myasthénique congénital de type 16 (OMIM 614198)

- **7 cas foëtaux** dans 3 familles différentes
- Signes communs :
  - Hydramnios (7/7)
  - Séquence d'hypokinésie foëtale (6/7)
    - Hypoplasie pulmonaire, pieds bots, arthrogrypose.
  - Hypoplasie musculaire (6/7)
  - Lésions musculaires microscopiques (7/7) : variation du calibre des fibres, fibres lentes hypotrophiques/fibres rapides hypertrophiques

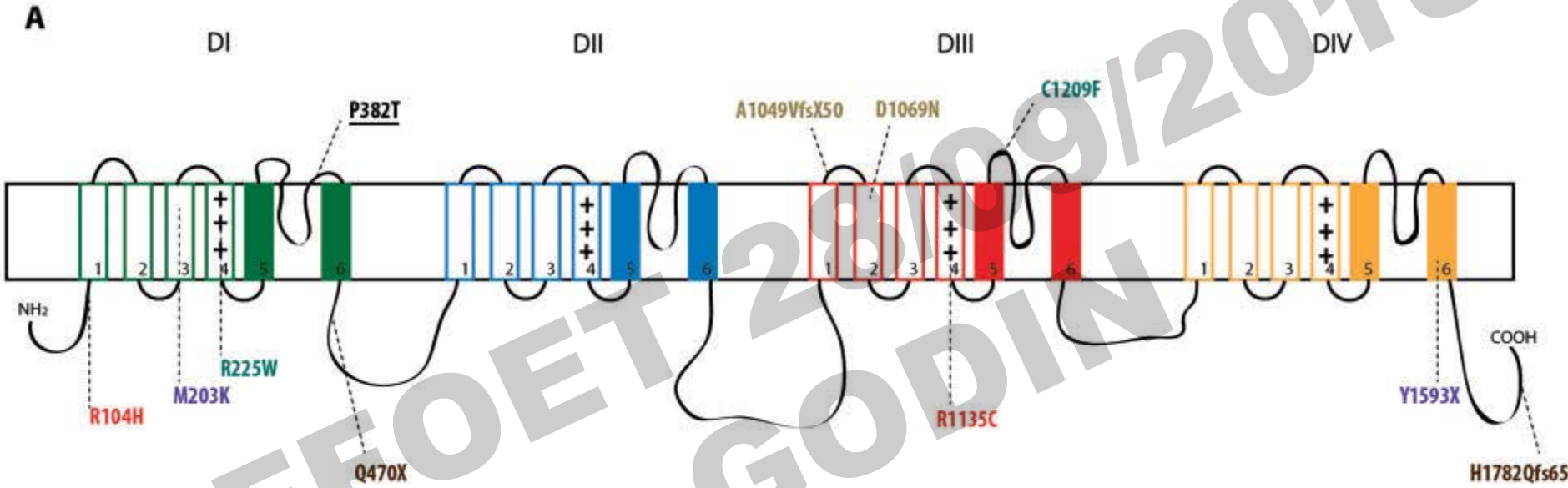
# Syndrome myasthénique congénital de type 16 (OMIM 614198)

- **4 cas de 2,5 à 35 ans** dans 4 familles différentes
- Signes foetaux:
  - Hydramnios (2/4), diminution des MAF (2/4)
- Signes post-nataux :
  - Hypotonie néonatale, assistance respiratoire (4/4)
  - Difficultés alimentaires (3/4)
  - Faiblesse musculaire importante, acquisition de la marche (4/4)
  - Pas de déficience intellectuelle

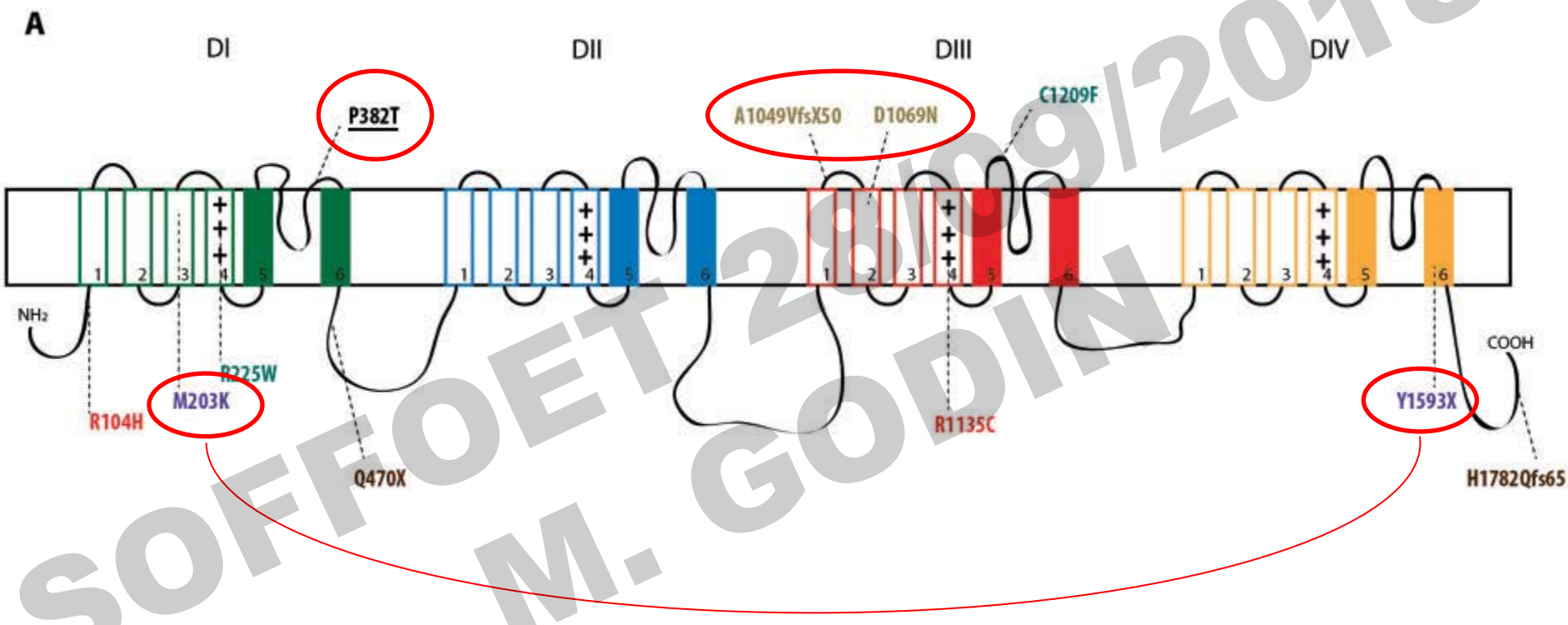
# Syndrome myasthénique congénital de type 16 (OMIM 614198)

- Mutations de *SCN4A* :
  - Non sens, faux sens, frameshift, intronique
  - Pas de locus ni de domaine spécifique
  - Perte de fonction, physiopathologie mal connue :
    - Deux allèles non exprimés
    - Un allèle non exprimé / un allèle peu exprimé

# Protéine SCN4A

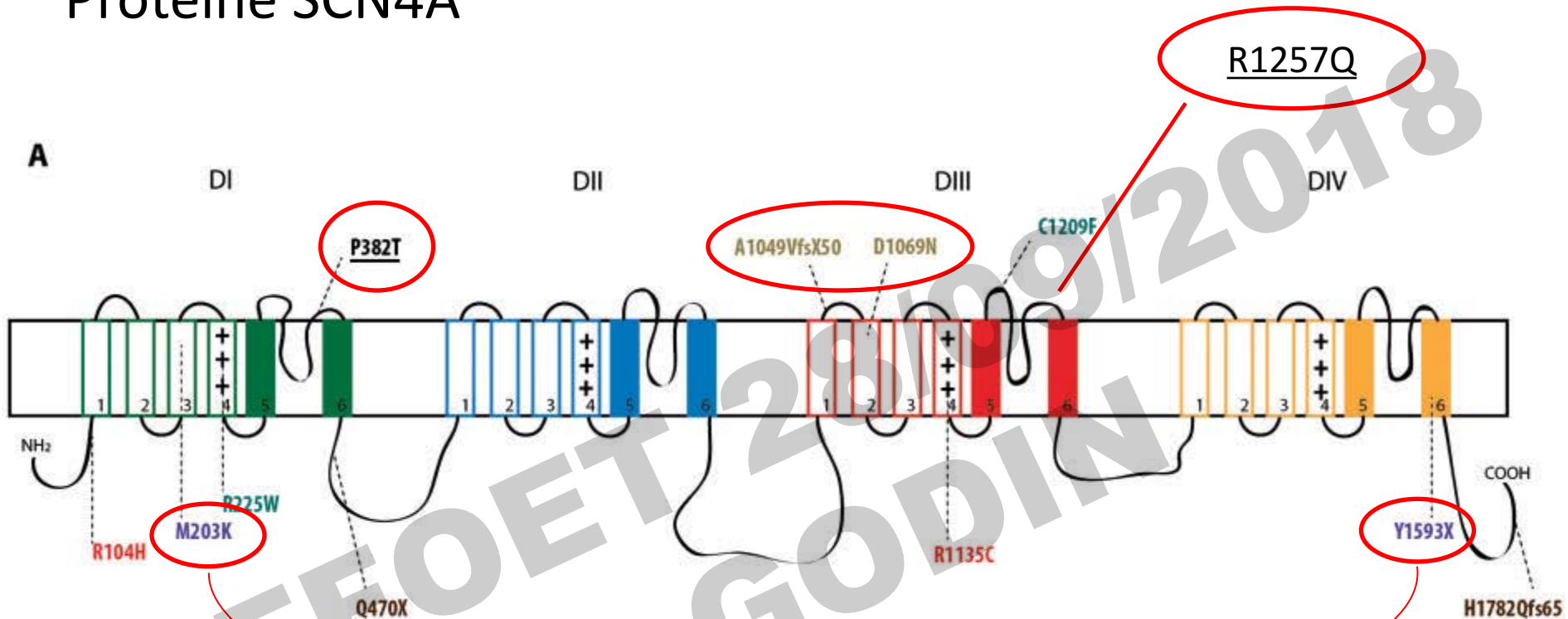


# Protéine SCN4A



 Familles avec cas foetaux

# Protéine SCN4A



Familles avec cas foetaux



# SCN4A et mort inattendue du nourrisson (MIN)

Dysfunction of NaV1.4, a skeletal muscle voltage-gated sodium channel, in sudden infant death syndrome: a case-control study

Roope Männikkö\*, Leonie Wong\*, David J Tester, Michael G Thoe, Richa Surd, Dimitri M Kullmann, Mary G Sweeney, Costin Leu, Sanjay M Sisodiya, David R FitzPatrick, Margaret J Evans, Iona JM Jeffrey, Jacob Tfelt-Hansen, Marta C Cohen, Peter J Fleming, Amie Jaye, Michael A Simpson, Michael J Ackerman, Michael G Hanna, Elijah R Behr†, Emma Matthews†

# *SCN4A* et mort inattendue du nourrisson (MIN)

- Etude sur 278 MIN vs 729 contrôles adultes
  - Variants hétérozygotes rares de *SCN4A* (ExAC)
    - MIN : 6 variants rares vs 9 dans groupe contrôle
    - Études fonctionnelles :  
4 variants avec un défaut de fonction de la protéine vs 0 dans groupe contrôle (1,4% des MIN)
- => Variants hétérozygotes rares de *SCN4A* facteur de risque de MIN

# Conclusion

- Syndrome myasthénique congénital de type 16
  - Gène *SCN4A* ; autosomique récessive
  - Hétérogénéité allélique
  - Variabilité intra et inter familiale avec une expression pré et/ou post-natale
  - Séquence d'hypokinésie foetale et hydramnios
  - Hypoplasie musculaire et lésions microscopiques atypiques.
- Variants hétérozygotes rares de *SCN4A*: possible facteur de risque dans les MIN.