

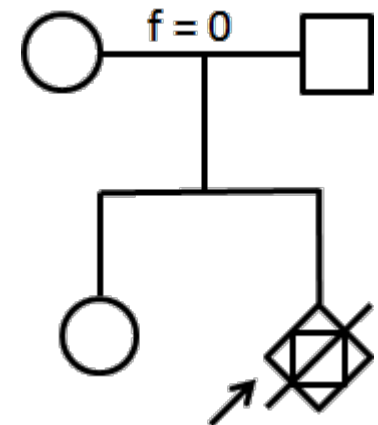
Syndrome Polymalformatif foetal reconnaissable :

Description de 2 nouveaux cas

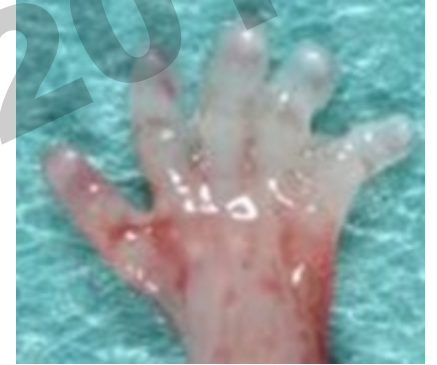
Dr Claire Beneteau
Leïla Ghesh (Interne)

Foetus 1 Nantes

- Echographie T1 : Syndrome polymalformatif :
 - Exencephalie
 - Os longs courts
- IMG à 12 SA
- Autopsie foetale :
 - RCIU précoce : (P : 3,2g correspondant à 10SA)
 - Craniorachischisis
 - Angulation rachidienne
 - Anomalies des extrémités
 - Anomalies des OGE.
 - Imperforation anale
- K : 46, XY, CGH : N

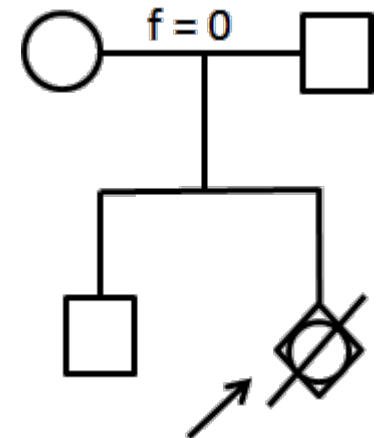


Foetus 1

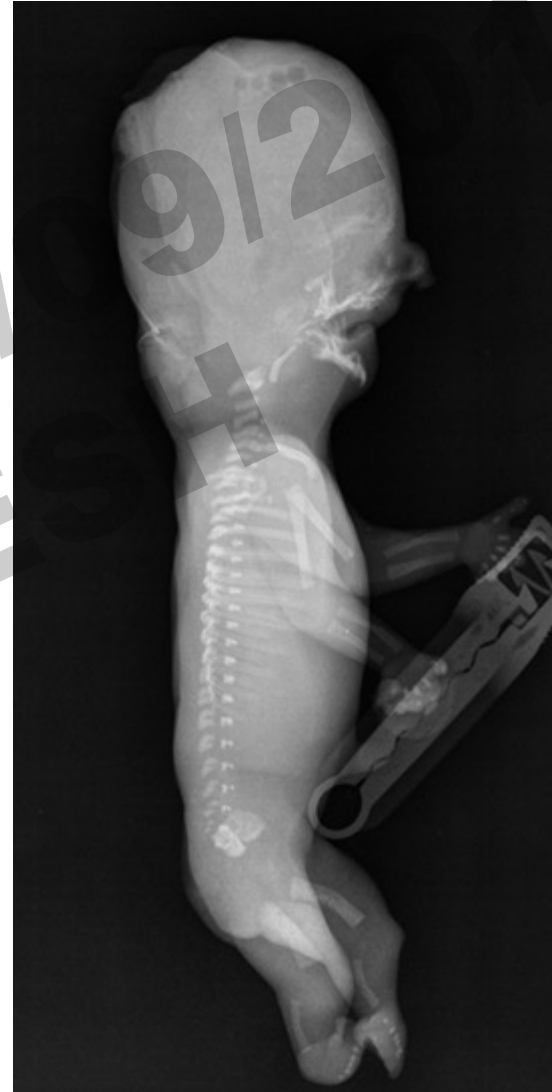


Fœtus 2 Lille

- RT21 : 1/3612
- Echographie 14 SA : Syndrome polymalformatif :
 - Anomalie cérébrale : ventricule unique, dilatation du V3 et V4, ouverture du V4 et méningocèle occipitale.
 - Fente faciale médiane
 - Orbites asymétriques
 - Cardiopathie avec CAV large
 - MI trapus avec malposition des pieds.
- IMG à 15 SA



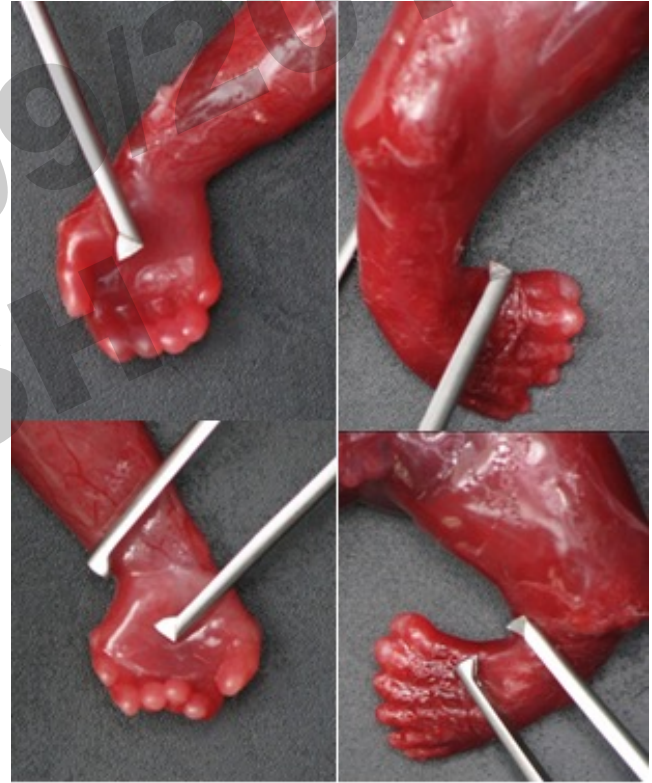
Foetus 2



Fœtus 2

- Autopsie fœtale 15 SA :
 - RCIU (P : 103g, VT : 15,3cm PC : 12,5cm correspondant à 14 SA).
 - Malformation cérébrale complexe :
 - Méningocèle occipitale
 - Déformation du TC
 - Dysplasie cérébelleuse
 - Agénésie des faisceaux pyramidaux
 - Elargissement de l'acqueduc de Sylvius évoquant une dent molaire
 - Désorganisation du parenchyme cérébral
 - Microphthalmie bilatérale avec dysplasie rétinienne bilatérale
 - Large fente labiopalatine et narinaire bilatérale, lèvre sup absente
 - CAV, Poumons unilobés
 - Dysplasie rénale multikystique avec fibroadénomatose biliaire hépatique
 - Hypoplasie thymique et surrénalienne, 2 héli utérus, pas de trompe.
 - Anomalies des extrémités.
- K : 46, XX, CGH : N

Foetus 2



Dr Devisme

Résumé

- RCIU
- Anomalies cérébrales majeures avec AFTN.
- Anomalies des extrémités avec polydactylie croisée.
- Anomalies des OGE



Hypothèses ?

28/09/2018

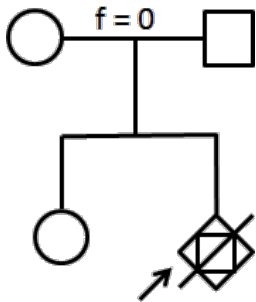


HYLS1



c.632A>G p.(Asp211Gly)

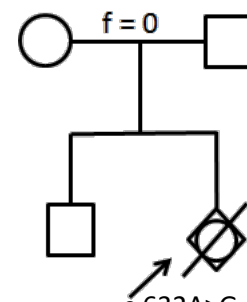
c.662G>C p.(Arg221Pro)



c.632A>G p.(Asp211Gly)
c.662G>C p.(Arg221Pro)

c.632A>G p.(Asp211Gly)

c.613C>T p.(Arg205*)



c.632A>G p.(Asp211Gly)
c.613C>T p.(Arg205*)

HYLS1 (11q24.2)

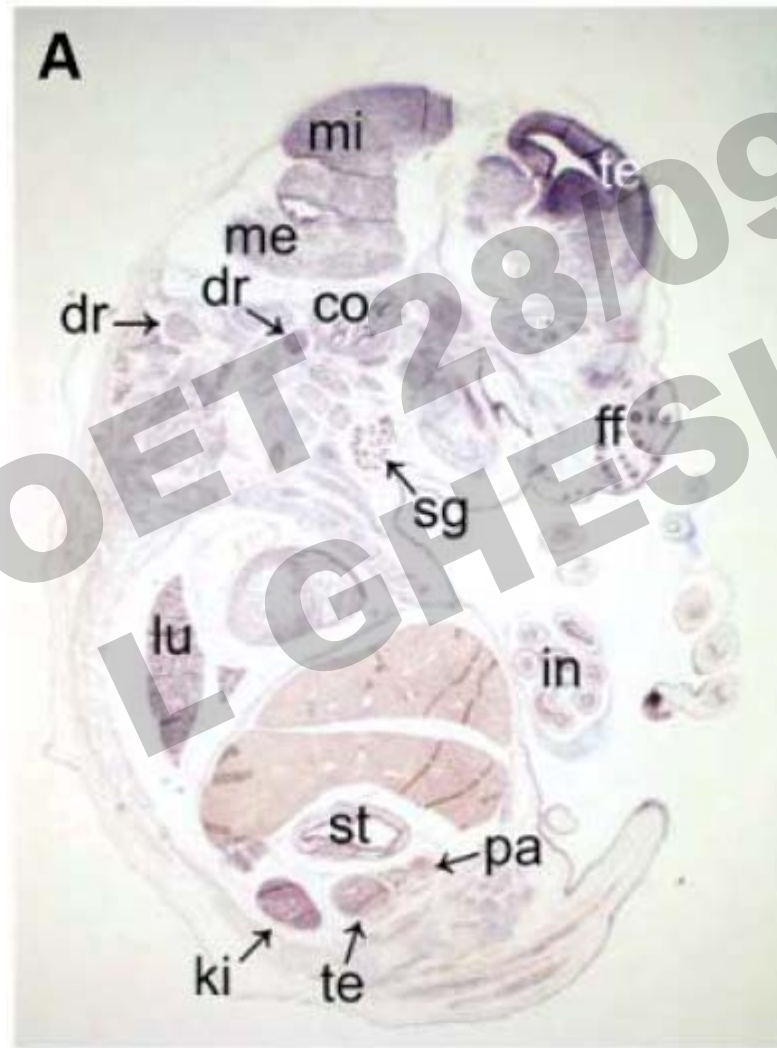
HYLS1

ENST00000356438.7



- Code pour HYLS-1, une protéine centriolaire très conservée
- Impliqué dans l'initiation de la ciliogenèse
- Nécessaire à l'ancrage apical des centrioles à la membrane plasmatique
- Exprimé dans de nombreux tissus, surtout dans le SNC (embryons de souris)
- Découvert en 2005.

HYLS1 (11q24.2)



Syndrome Hydrolethalus

- Polyhydramnios – Hydrocéphalie – Létalité
- Phénotype foetal reconnaissable
- Une des ciliopathies les plus sévères
- Identifié en Finlande au cours d'une étude sur le syndrome de Meckel en 1981.
- *HYLS1* : Mutation fondatrice Finlandaise c.632A>G p.(Asp211Gly). gnomAD ~ 1%
- *KIF7* : c.2896_2897del p.(Ala966Profs*81) homozygote dans une famille consanguine Algérienne.
- *KIAA0586* : c.230C>G p.(Ser77*) homozygote dans une famille consanguine Libanaise

Syndrome Hydrolethalus

Percentage frequency of the observed symptoms of 56 patients with hydrolethalus syndrome.

	Polyhydramnios	91
	Gestational age less than 38 weeks	78
	Stillborn	73
Atteinte neuro	Hydrocephalus	85
	Occipital bone defect	75
Atteinte craniofaciale	Micrognathia	100
	Cleft lip/palate	52
	Anomalous nose	89
	Small/deep set eyes	87
	Anomalous/low set ears	64
Anomalies viscérales	Abnormal larynx/trachea	58
	Defective lobulation of the lungs	62
	Congenital heart disease	46
	Urinary tract anomalies	16
	Abnormal genitalia	59
	Uterus duplex in females	52
Dysplasie squelettique	Polydactyly	78
	Fingers	52
	Toes	65
	Duplicated big toe	43
	Club feet	48
	Short limbs	20

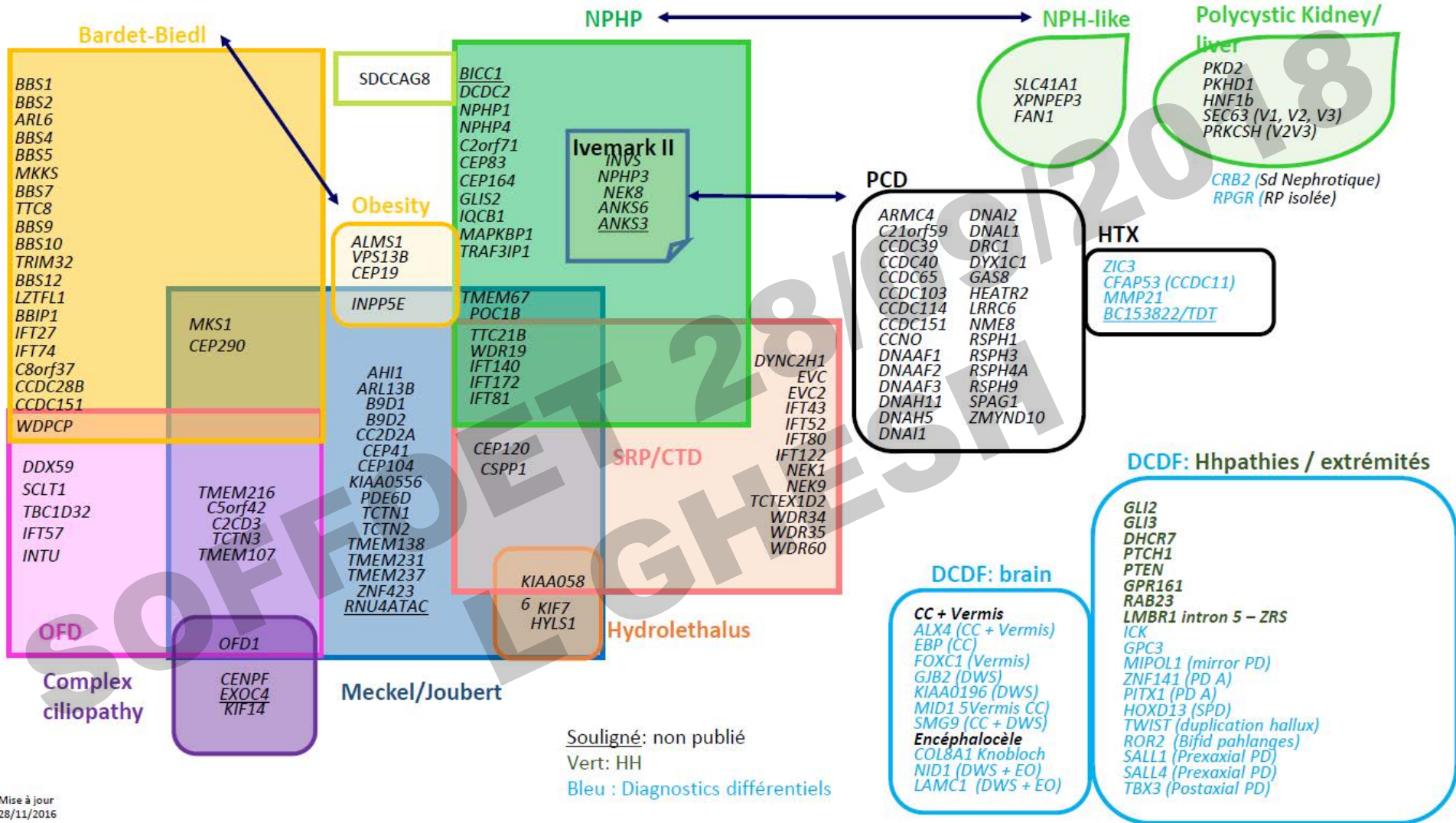


R Salonen, R Herva *J Med Genet* 1990; 27: 756-759

Ciliopathies

- *HYLS1* : c.900A>C, p.(Ter300TyrextTer11) rapporté chez 2 frères atteint du syndrome de Joubert.
- *KIAA0586* : c.1815G>A rapporté chez 3 patients SRP
- *KIF7* : ACLS. c.217delG rapporté chez 2 frères atteint JS. Digénisme chez 1 patient JS ? *CEP41* et *KIF7*.
- Groupe hétérogène
- Spectre phénotypique large (létales-viables).
- Chevauchement phénotypique
- Hétérogénéité génétique
- Chevauchement génétique

CILDIAG V1



Résumé

- Ciliopathie foétale létale
- Transmission AR
- Polyhydramnios – Hydrocéphalie - Létalité
- Atteinte majeure du SNC :
 - Hydrocéphalie
 - Structures de la ligne médiane absentes
 - Trou de serrure base du crâne
 - AFTN
- Micrognathie
- Polydactylie croisée
- Typiquement reins et foie normaux (≠MKS)

Conclusion

- Phénotype foetal souvent reconnaissable
- Diagnostic échographique précoce
- Pas d'intérêt de la biologie moléculaire en anténatal
- Biologie moléculaire postnatale indispensable
 - Conseil génétique
 - DPI
- Mutations rares, pas d'intérêt de tester la famille sauf si :
 - Consanguinité
 - Ascendance Finlandaise