

Duplicated distal phalanx of thumb or hallux in trisomy 13: a recurrent feature in a series of 42 fetuses

Article accepté



Pascaline Létard^{1,2}, Fabien Guimiot^{1,2}, Céline Dupont³, Jonathan Rosenblatt⁴, Anne-Lise Delezoide¹ and Suonavy Khung-Savatovsky¹

¹ Unité fonctionnelle de fœtopathologie, Département de génétique, CHU Robert Debré, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, France.

² INSERM, UMR1141 PROTECT, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France.

³ Unité fonctionnelle de cytogénétique, Département de génétique, CHU Robert Debré, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, France.

⁴ Service de gynécologie-obstétrique, CHU Robert Debré, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, France

- Contexte: duplication dernière phalange pouce/hallux chez fœtus avec trisomie 13: rareté?
- Objectif: reprendre tous les fœtus avec trisomie 13 depuis 1999 afin de reprendre leurs caractéristiques radiologiques (P2 pouces/hallux,...) mais aussi l'ensemble des signes:
 - Fréquence de l'anomalie pré-axiale?
 - Comparaison avec littérature (cohortes fœtales et cohortes patients nés vivants) pour différents critères

Cohortes autopsies foétales publiées

- Fujinaga et al. (Teratology, 1990): 10 foetus

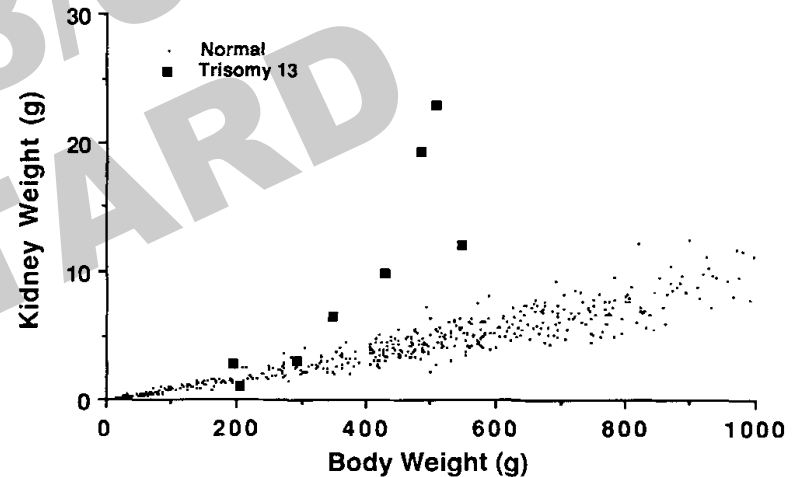
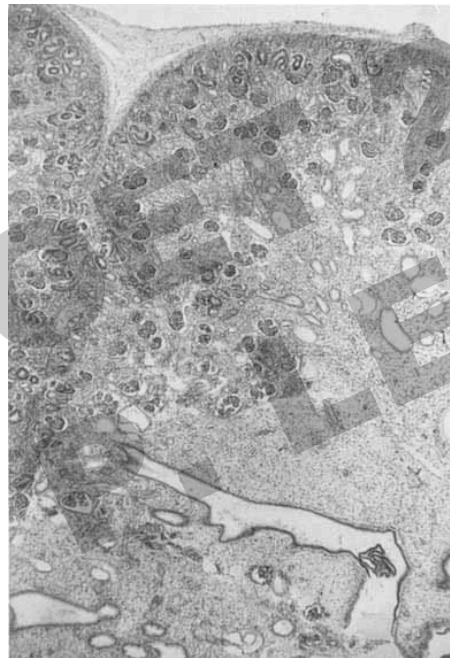
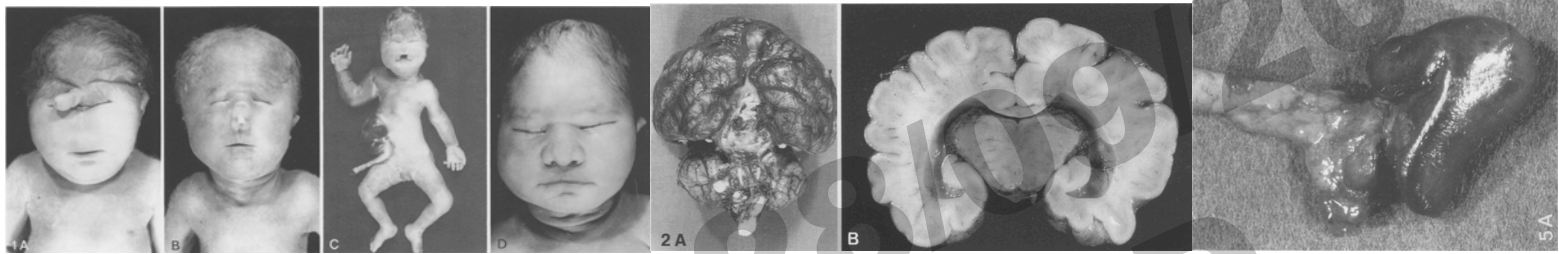
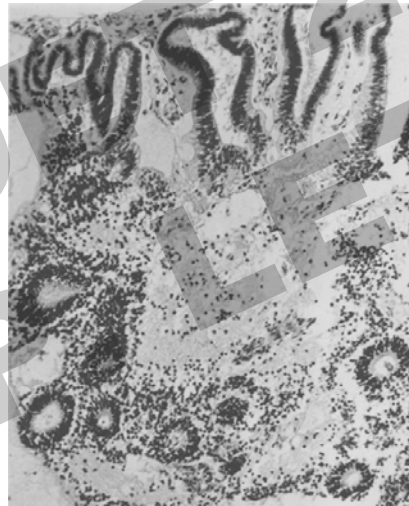


Fig. 5. Renal section from case 9 to illustrate cystic dilatation of the collecting tubules and exaggerated fetal lobulation with hyperplastic areas deep in the medulla.

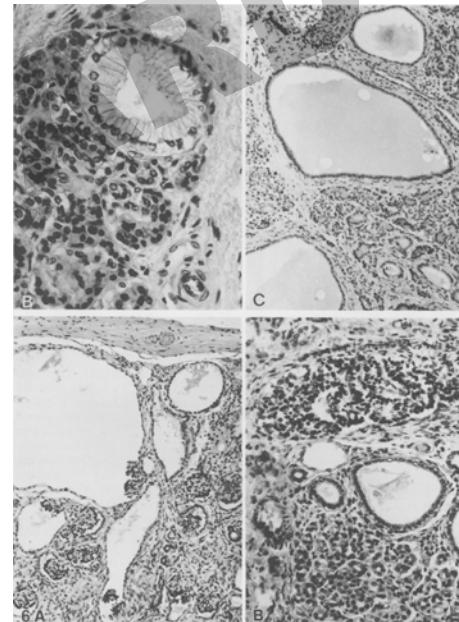
- Moerman et al. (Human genetics, 1998): 12 foetus



Hétérotopie cellules Purkinje cervelet



Dysplasie rétinienne



Anomalies pancréatiques

Anomalies rénales

Cohortes « nés-vivants »

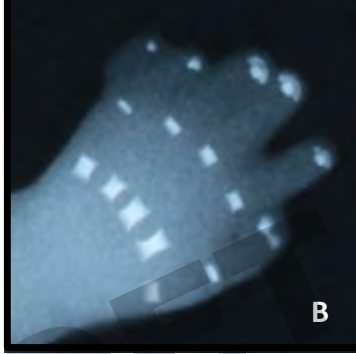
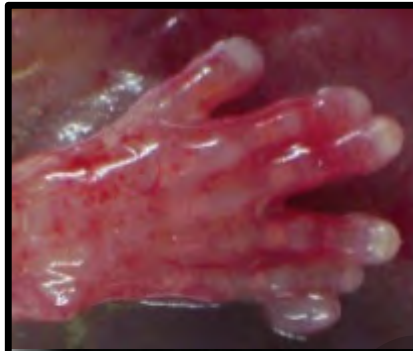
- 6 grandes cohortes: 12 à 30 patients + données registre européen (1441 patients: *Springett et al., 2015, AJMG*)
- 1 seule évoque la duplication de l'hallux (1 seul patient- pas d'iconographie: *Petry et al., 2013, AJMG*)

Résultats de notre série

- 42 foetus
 - dont 38 EFP avec autopsie
 - 9F/4M
 - 39 trisomie 13 complète et homogène
 - 1 dérivé de translocation t(13;14)
 - 1 invdupdel13q (Quelin et al., 2014)
 - 1 translocation t(13;13) de novo
 - 34 IMG, 5 MFIU, 1 FCT, 2 décès néonatal
 - Terme moyen: 21,5 SA
- Âge maternel moyen : 33,5 ans

Analyse radiologique

- 24 foetus avec phalange distale pouces/hallux anormale (57%)
 - Élargie (n=8)
 - Bifide/dupliquée (n=15)
 - Tripliquée (n=1)
 - Atteinte 1/4 à 4/4

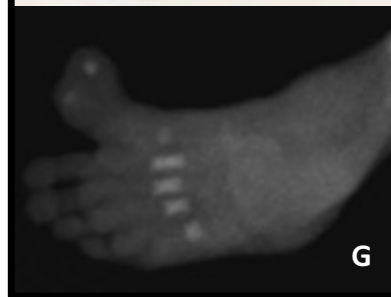
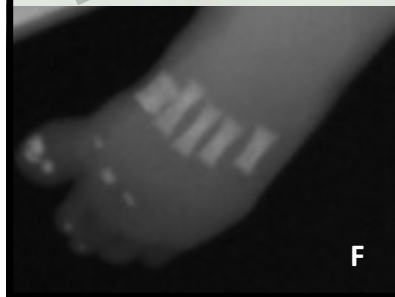


A

B

C

D



E

F

G

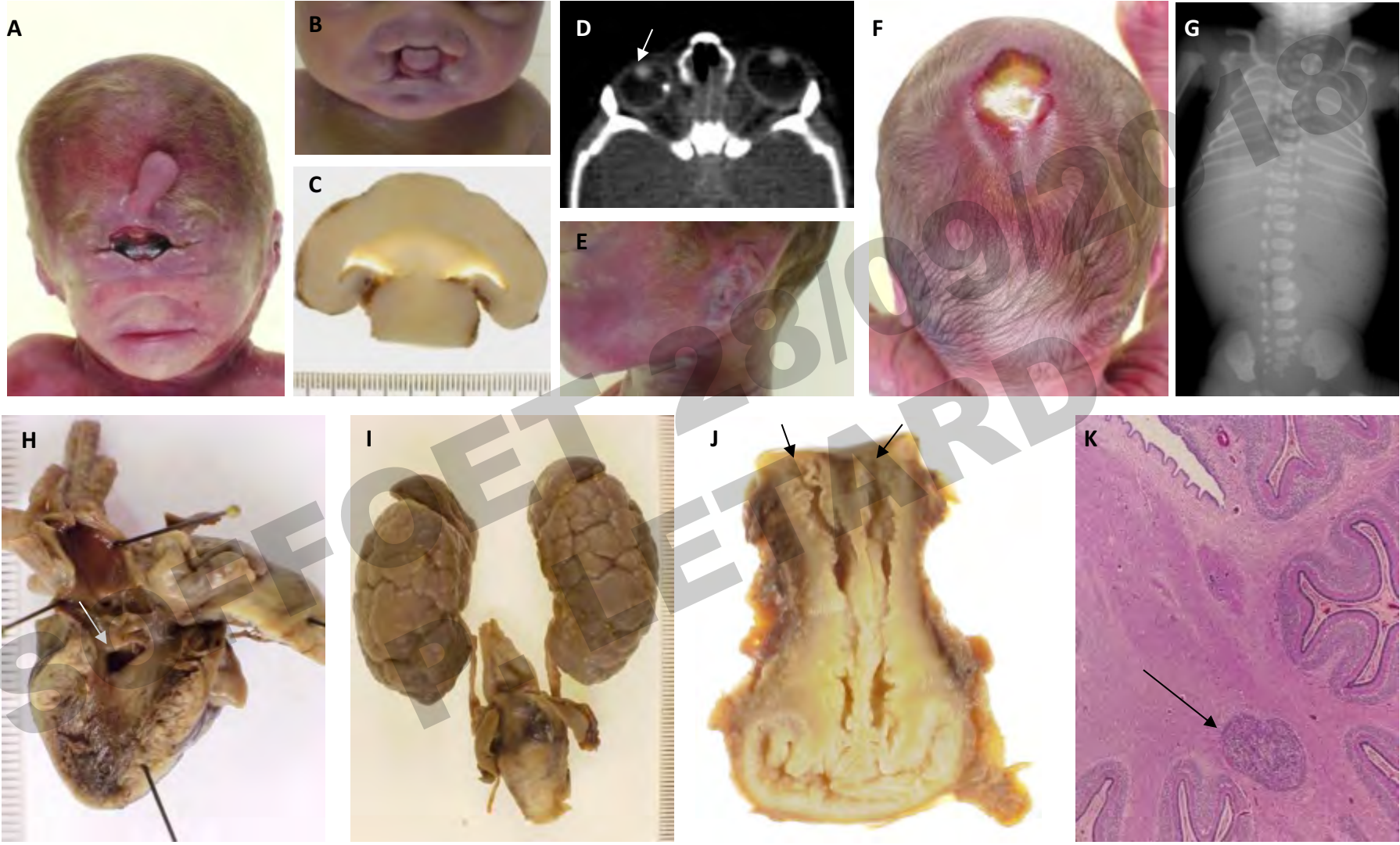
H

Autres signes « classiquement » décrits

- Anomalies cardiaques 76%
- Anomalies du spectre de l'holoprosencéphalie 74%
- Anomalies réno-urinaires 71%
- Anomalies des oreilles 69%
- Polydactylie post-axiale 67%
- Anomalies anales et/ou génitales 60%
- An- ou microphthalmie 53%

Signes moins fréquents

- Syndactylie 10%
- Aplasie du scalp 7%
- Anomalies de fermeture du tube neural 7%
- Mamelons anormaux 7%
- Anomalies vertébrales 7%
- Hygroma 2%
- Ectrodactylie 2%



	Our fetal series (n total _{max} = 42)		In the literature			
	n	%	Fetal series (n total _{max} = 22)		Live patients cohorts (n total _{max} = 391)	
			n	%	n	%
IUGR	7	17	--	--	--	--
Hygroma	1	2	2	9	--	--
Midline anomalies						
Arhinencephaly/holoprosencephaly/ hypotelorism	31	74	13	65	41	14
Oro-facial clefts	19	45	9	45	176	48
Face						
Ear anomalies	29	69	4	20	78	81
Brachycephaly	19	45	--	--	--	--
Broad nasal bridge	9	21	--	--	7	23
Premaxillary underdevelopment/agenesis	5	12	3	15	--	--
Short neck	5	12	--	--	44	42
Upslanted palpebral fissures	5	12	--	--	9	18
Aplasia cutis/scalp defects	3	7	3	15	49	40
Eye						
Anophthalmos/microphthalmos	20	53	11	65	143	39
Retinal dysplasia	13	37	6	35	--	--
Congenital cataract	11	29	1	6	6	3
Coloboma	8	21	1	6	27	42
Congenital glaucoma	0	0	0	0	1	0,5
Nervous system						
Microcephaly	17	40	7	32	102	28
Subtentorial neuronal heterotopia	13	35	0	0	--	--
Corpus callosum hypoplasia or agenesis without other cerebral anomalies	4	11	0	0	--	--
Neural tube defects	3	7	2	10	10	3
Hydrocephalus	0	0	1	5	5	2
Cerebellar hypoplasia	0	0	1	5	--	--
Thorax/abdomen/pelvis						
Congenital heart defects	29	76	18	82	225	62
Urinary tract anomalies	27	71	20	95	37	15
Anogenital anomalies	25	60	12	55	131	36
Pancreatic dysplasia	16	42	12	55	--	--
Intestinal atresia /malrotation	13	34	4	18	--	--
Single umbilical artery	9	24	3	30	--	--
Thyroid lesions	8	21	--	--	--	--
Abdominal wall defects	7	17	4	18	70	18
Abnormal nipples	3	7	0	0	0	0
Diaphragmatic hernia/ undermuscularization	0	0	13	59	8	3
Esophageal atresia	0	0	1	5	1	0,5
Limb/skeletal anomalies						
Postaxial polydactyly	28	67	13	59	200	51
Abnormal number of ossified ribs	25	60	--	--	--	--
Absence/hypoplasia of the nasal bone	16	39	--	--	--	--
Triplicated/duplicated distal phalanx of thumb/hallux	16	38	--	--	1	3
Single transverse palmar crease	12	29	5	23	35	41
Foot malposition	7	17	6	27	59	48
Climo/camptodactyly	5	12	4	18	73	59
Syndactyly	4	10	1	5	29	35
Vertebral anomalies	3	7	--	--	--	--
Ectrodactyly	1	2	0	0	1	3
Limb reduction	0	0	0	0	5	2

Comparaison avec la littérature

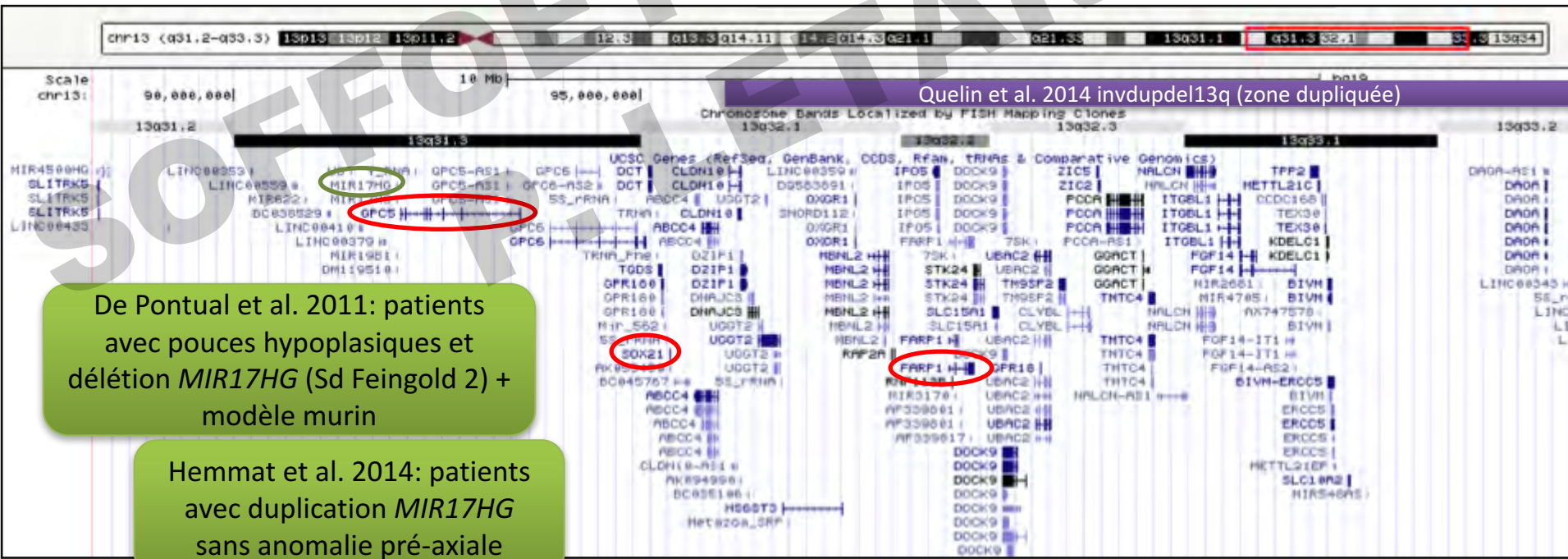
- Sensiblement identique
- Petit excès d'HPE/malfo cœur dans notre cohorte
- 4 signes majeurs:
 - Malformation cardiaque
 - Hypertrophie rénale
 - Anomalies de la ligne médiane
 - Polydactylie post-axiale



- Forme (très) légère de polydactylie pré-axiale?
- Quel(s) gène(s) du chromosome 13 serai(en)t impliqué(s) dans l'atteinte des pouces/hallux?

Chromosome 13 et anomalies du rayon pré-axial

- Déjà décrit
- Plusieurs régions candidates en 13q



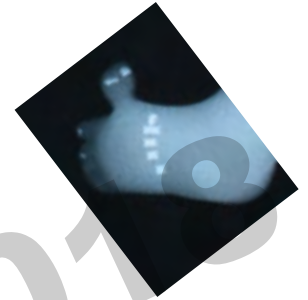
Conclusion

- La plus grande cohorte foétale de trisomie 13 publiée
- Aspects cliniques, radiologiques et histologiques
- 1 signe non rare mais discret décrit chez 1 seul patient jusqu'à présent: duplication ou triplification de la phalange distale des pouces ou hallux (38% de notre cohorte)
- Mécanisme physiopathologique non clairement défini

Références

- Alberman, E., Mutton, D., & Morris, J.K. (2012). Cytological and epidemiological findings in trisomies 13, 18, and 21: England and Wales 2004-2009. *American Journal of Medical Genetics: Part A*, 158A(5), 1145-1150. doi:10.1002/ajmg.a.35337
- Baty, B.J., Blackburn, B.L., & Carey, J.C. (1994). Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: I. Growth, physical assessment, medical histories, survival, and recurrence risk. *American Journal of Medical Genetics*, 49(2), 175-188.
- Brown, S., Gersen, S., Anyane-Yeboah, K., & Warburton, D. (1993). Preliminary definition of a "critical region" of chromosome 13 in q32: report of 14 cases with 13q deletions and review of the literature. *American Journal of Medical Genetics*, 45(1), 52-59.
- Chen, C.P. (2010). Prenatal sonographic features of fetuses in trisomy 13 pregnancies. IV. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 49(1), 3-12. doi:10.1016/S1028-4559(10)60002-2
- de Pontual, L., Yao, E., Callier, P., Faivre, L., Drouin, V., Cariou, S., ... Amiel, J. (2011). Germline deletion of the miR-17~92 cluster causes skeletal and growth defects in humans. *Nature Genetics*, 43(10), 1026-1030. doi:10.1038/ng.915
- Fujinaga, M., Shepard, T.H., & Fitzsimmons, J. (1990). Trisomy 13 in the fetus. *Teratology*, 41(2), 233-238.
- Hemmat, M., Rumble, M.J., Mahon, L.W., Strom, C.M., Anguiano, A., Talai, M., ... Boyar, F.Z. (2014). Short stature, digit anomalies and dysmorphic facial features are associated with the duplication of miR-17~92 cluster. *Molecular Cytogenetics*, 7, 27. doi:10.1186/1755-8166-7-27
- Hodes, M.E., Cole, J., Palmer, C.G., & Reed, T. (1978). Clinical experience with trisomies 18 and 13. *Journal of Medical Genetics*, 15(1), 48-60.
- Jones, K.L. (2006). Trisomy 13 syndrome. In T. Hummel & K.L. Davis (Eds), *Smith's recognizable patterns of human malformations, 6th edition* (pp.18-21). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
- Kirchhoff, M., Bisgaard, A.M., Stoeva, R., Dimitrov, B., Gillesen-Kaesbach, G., Fryns, J.P., ... Stefanova, M. (2009). Phenotype and 244k array-CGH characterization of chromosome 13q deletions: an update of the phenotypic map of 13q21.1-qter. *American Journal of Medical Genetics: Part A*, 149A(5), 894-905. doi:10.1002/ajmg.a.32814
- Lin, H.Y., Lin, S.P., Chen, Y.J., Hsu, C.H., Kao, H.A., Chen, M.R., ... Chan, W.T. (2007). Clinical characteristics and survival of trisomy 13 in a medical center in Taiwan, 1985-2004. *Pediatrics International: official journal of the Japan Pediatric Society*, 49(3), 380-386.
- Meyer, R.E., Liu, G., Gilboa, S.M., Ethen, M.K., Aylsworth, A.S., Powell, C.M., ... National Birth Defects Prevention Network. (2016). *American Journal of Medical Genetics: Part A*, 170A(4), 825-837. doi:10.1002/ajmg.a.37495
- Moerman, P., Fryns, P.J., van der Steen, K., Kleczkowska, A., & Lauweryns, J. (1988). The pathology of trisomy 13 syndrome. A study of 12 cases. *Human Genetics*, 80(4), 349-356.
- Patau, K., Smith, D.W., Therman, E., Inhorn, S.L., & Wagner, H.P. (1960). Multiple Congenital Anomaly Caused by an Extra Autosome. *Lancet*, 1(7128), 790-793.
- Petry, P., Polli, J.B., Mattos, V.F., Rosa, R.C., Zen, P.R., Graziadio, C., ... Rosa, R.F. (2013). Clinical features and prognosis of a sample of patients with trisomy 13 (Patau syndrome) from Brazil. *American Journal of Medical Genetics: Part A*, 161A(6), 1278-1283. doi:10.1002/ajmg.a.35863
- Quelin, C., Spaggiari, E., Khung-Savatovsky, S., Dupont, C., Pasquier, L., Loeuillet, L., ... Guimiot, F. (2014). Inversion duplication deletions involving the long arm of chromosome 13: phenotypic description of additional three fetuses and genotype-phenotype correlation. *American Journal of Medical Genetics: Part A*, 164A(10), 2504-2509. doi:10.1002/ajmg.a.36658
- Smith, D.W., Patau, K., Therman, E., & Inhorn, S.L. (1960). A new autosomal trisomy syndrome: Multiple congenital anomalies caused by an extra chromosome. *The Journal of Pediatrics*, 57, 338-345.
- Springett, A.L., & Morris, J.K. (2014). Antenatal detection of Edwards (Trisomy 18) and Patau (Trisomy 13) syndrome: England and Wales 2005-2012. *Journal of Medical Screening*, 21(3), 113-119. doi:10.1177/0969141314543128
- Springett, A., Wellesley, D., Greenlees, R., Loane, M., Addor, M.C., Arriola, L., ... Morris, J.K. (2015). Congenital anomalies associated with trisomy 18 or trisomy 13: A registry-based study in 16 European countries, 2000-2011. *American Journal of Medical Genetics: Part A*, 167A(12), 3062-3069. doi:10.1002/ajmg.a.37355
- Taylor, A.I. (1968). Autosomal trisomy syndromes: a detailed study of 27 cases of Edwards' syndrome and 27 cases of Patau's syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 5(3), 227-252.
- Wu, J., Springett, A., & Morris, J.K. (2013). Survival of trisomy 18 (Edwards syndrome) and trisomy 13 (Patau syndrome) in England and Wales: 2004-2011. *American Journal of Medical Genetics: Part A*, 161A(10), 2512-2518. doi:10.1002/ajmg.a.36127

Remerciements



 Hôpital universitaire
mère-enfant
Robert-Debré



UF de fœtopathologie

Dr Anne-Lise Delezoide

Dr Fabien Guimiot

Dr Suonavy Khung-Savatovsky

L'équipe des techniciens

Les secrétaires

UF de cytogénétique

Dr Céline Dupont

Relecture article

Sowmyalakshmi Rasika

Merci de de votre
attention