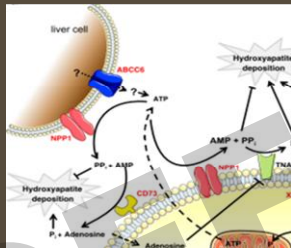
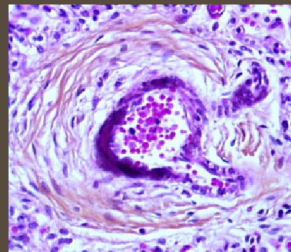


# CALCIFICATION ARTERIELLE GENERALISEE INFANTILE (GACI)



DESCRIPTION DE 7 CAS FŒTAUX  
ET REVUE DE LA LITTERATURE

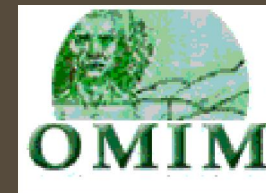
HISTORIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIE  
DIAGNOSTIC PRÉNATAL  
DIAGNOSTIC CLINIQUE POST NATALE  
DIAGNOSTIC FŒTOPATHOLOGIQUE  
DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL  
DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE

ETUDE  
DESCRIPTION DE 7 CAS FŒTAUX

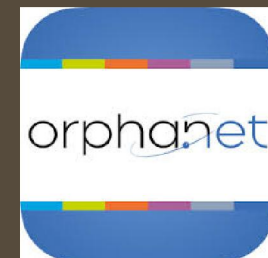
DISCUSSION

TAKE HOME MESSAGE

GENERALIZED  
ARTERIAL  
CALCIFICATION  
of INFANCY



OMIM 208000



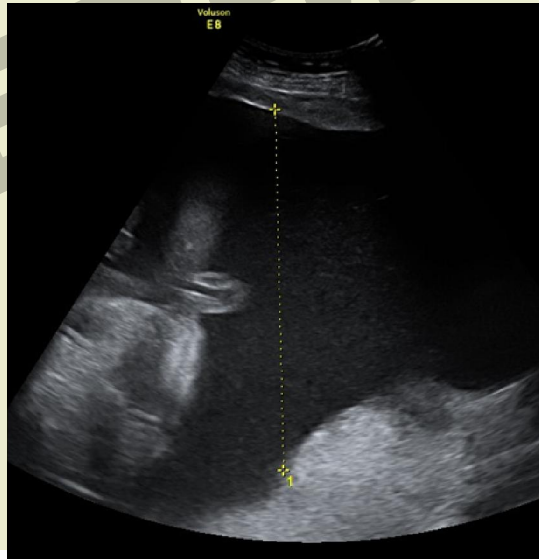
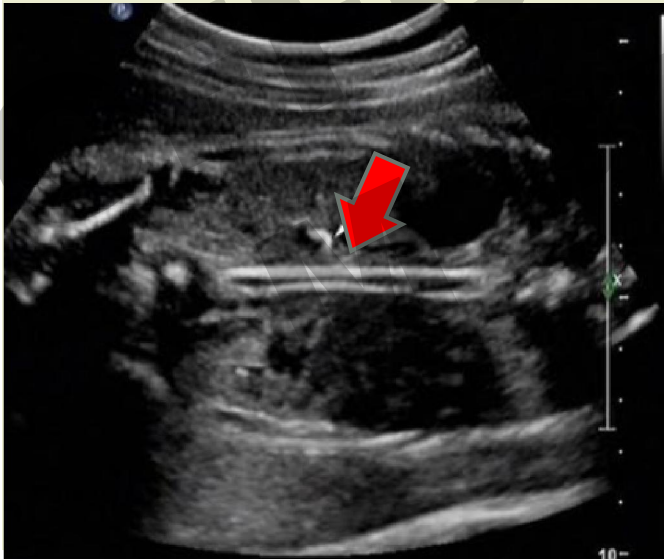
ORPHA:51608

# HISTORIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIE

- Maladie rare
- décrite pour la première fois en 1899 par Durante en 1901 par Bryant and White
- 200 cas rapportés dans la littérature
- 48% ont eu des signes d'atteinte précoce en anténatal ou dans la première semaine de vie et 52% découverte en postnatal à un âge moyen de 3 mois de vie
- seulement 21 cas diagnostiqués en anténatal

# DIAGNOSTIC PRÉNATAL

- Le diagnostic anténatal est possible mais demeure difficile et souvent tardif (au 3ème trimestre de la grossesse)
- Signes d'appel échographique :
  - Hyperéchogénicités intracardiaques ainsi que dans la paroi des artères principales
  - Hydramnios
  - Anasarque (épanchement péricardique, pleural, ascite...)



Cas n 1, Dr J Rosenblatt

# DIAGNOSTIC CLINIQUE POST NATALE

## ■ Deux formes cliniques :

- Early onset : 25% des enfants décèdent dans les 24 premières heures de vie dans un tableau d'ischémie myocardique et de défaillance cardiaque

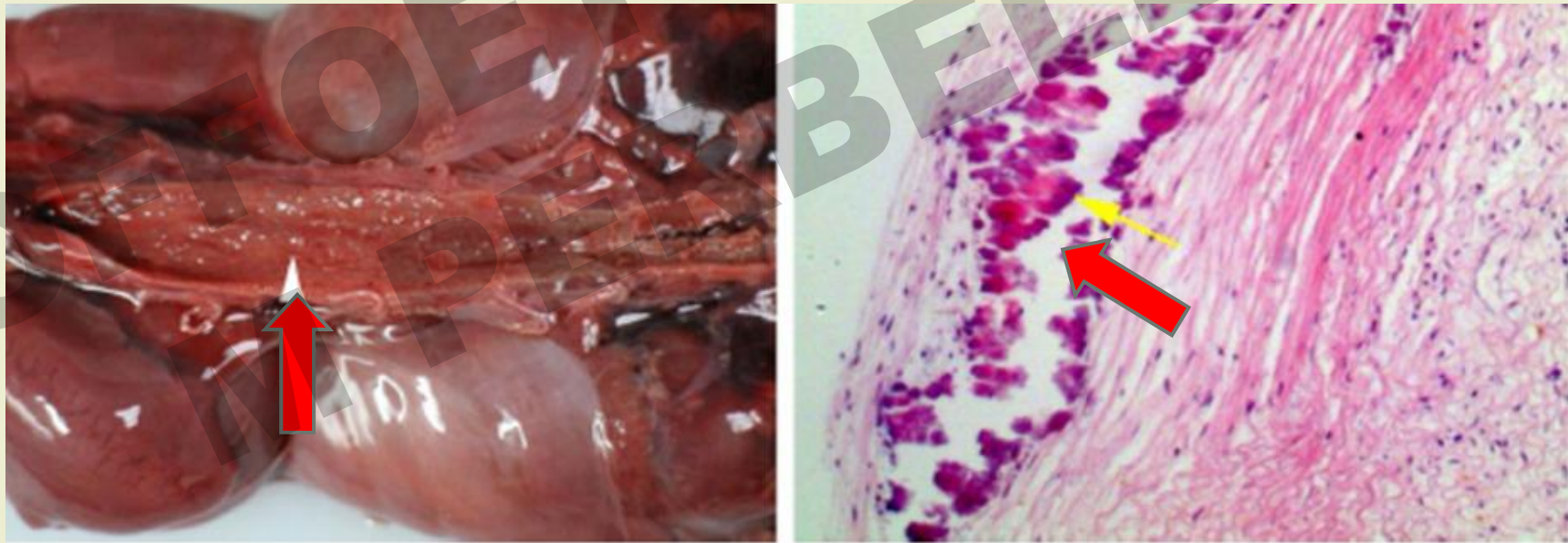
- Late onset : 85% des patients atteints sont morts lors des six premiers mois après la naissance

- traitement par bisphosphonates



# DIAGNOSTIC FŒTOPATHOLOGIQUE

- Deux éléments :
  - Anasarque généralisée
  - Calcifications au niveau de la média des artères systémiques et pulmonaires et au niveau des glomérules. Souvent associées à une prolifération myointimale responsable d'occlusions vasculaires.

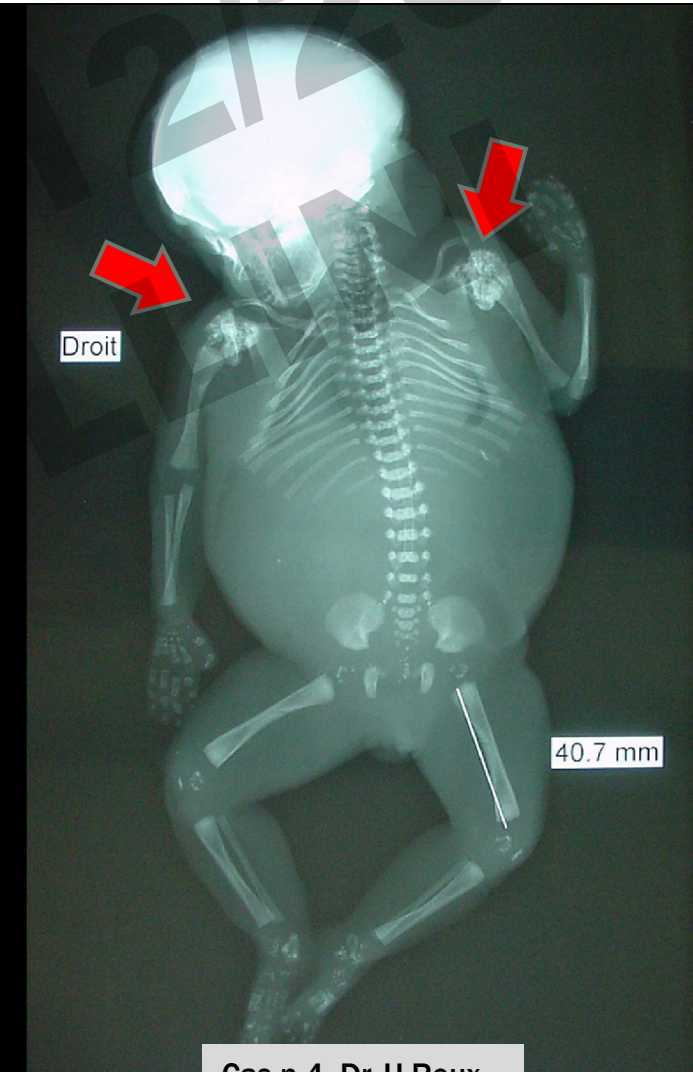


# L'EXAMEN RADIOLOGIQUE

- mise en évidence :
- Anasarque
- Calcifications artérielles multi viscérales et péri articulaires



Yi Y. et al, 2016



Cas n 4, Dr JJ Roux

# DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

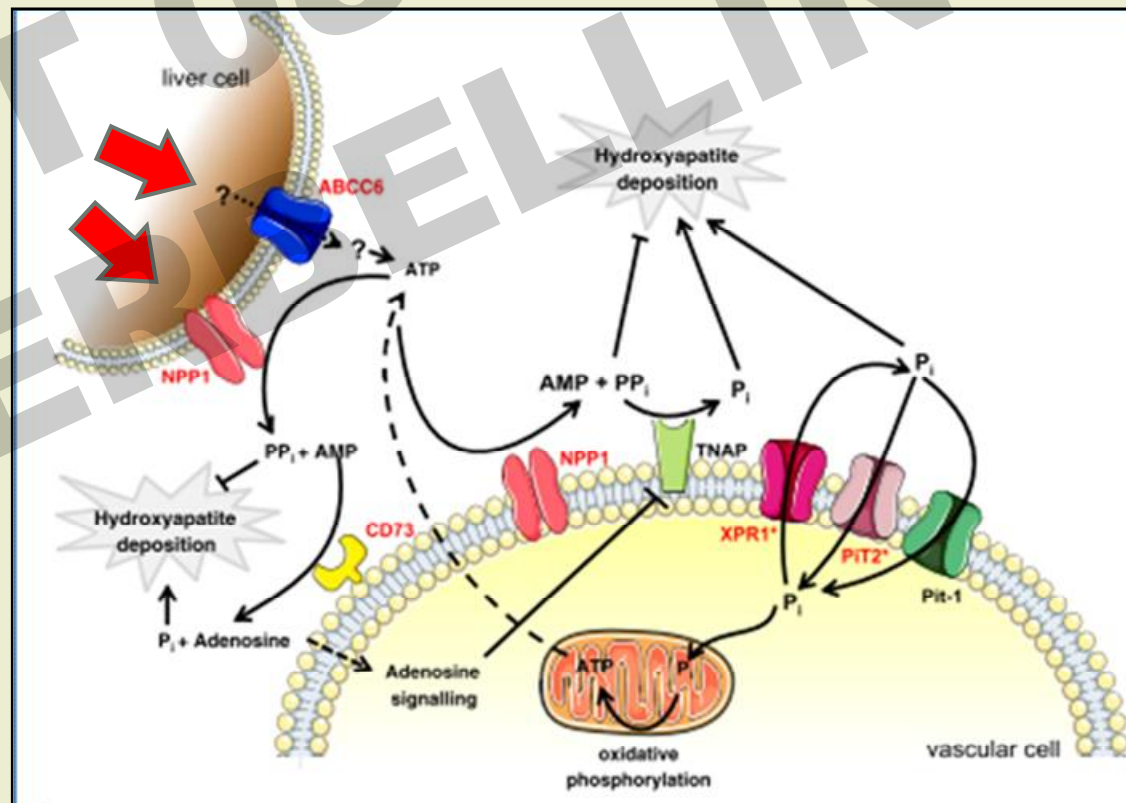
Face à la présence d'hyperéchogenicités à l'échographie anténatale ou de calcifications à la radiologie et à l'examen fœtopathologique

- Fœtopathie infectieuse (Varicelle, Coxsackie, Syphilis congénitale)
- Twin-twin transfusion syndrome (TTTS) and twin reversed arterial perfusion (TRAP) séquence
- Syndrome de Singleton-Merten
- Hypervitaminose D, Hyperparathyroïdie ou insuffisance rénale terminale
- secondaires à la macération, MFIU
- chez les enfants de mère lupique



# DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE

- Maladie métabolique liée à un **déficit enzymatique** en ENPP1 (ecto-nucléotide pyrophosphate/ phosphodiesterase 1) et/ou en ABCC6 (ATP-binding cassette, subfamily 6, member 6)
- Responsable d'un déficit en pyrophosphate inorganique (PPi) qui est un inhibiteur des dépôts d'hydroxyapatite



# DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE

- Etude des mutations du gène ENPP1 en 6q23 ou du gène ABCC6 en 16p13.11
- À ce jour, plus de 40 mutations causales différentes ont été identifiées chez des patients atteints de GACI, représentant plus de 75% des cas.
- Affection **récessive autosomique**

# ÉTUDE : 7 CAS FOETAUX



CAS 1	H Robert Debrè	Paris	Dr F Guimiot	
CAS 2	H Edouard Herriot	Lyon	Dr N Chiquet	
CAS 3	H de Lyon	Lyon	Dr R Bouvier	
CAS 4	H de Chambéry	Chambéry	Dr JJ Roux	Dr R Bouvier
CAS 5	H Simone Veil	Eaubonne	Dr E Auberger	Dr J Albuisson
CAS 6	H Saint Vincent De Paul	Poissy	Dr J Tantau	Dr S Collardeau-Frachon
CAS 7	H de Lisieux	Caen	Dr C Jeanne-Pasquier	

# ÉTUDE : 7 CAS FOETAUX

	CAS 1	CAS 2	CAS 3	CAS 4	CAS 5	CAS 6	CAS 7
Diagnostic pré-natal	+	+	+		+	+	
Terme DAN (SA)	23	22	31		25	34	
Diagnostic post-natal				+			+
MFIU	+			+		+	
Terme MFIU (SA)	27			25		35	
IMG		+	+				
Terme IMG (SA)		28	32				
Naissance					28		AT
Mort périnatale					+		+
Amniocentèse	+	+	+	-	-	+	-
Radiologie	+	+	+	n.r.	+	+	n.r.
Examen foetopathologique	+	+	+	+	+	+	+
Consanguineité	-	-	-	-	-	+	-
Recherche génétique	+	n.r.	+	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.

# SIGNES ÉCHOGRAPHIQUES

<b>Anomalies</b>	CAS 1	CAS 2	CAS 3	CAS 4	CAS 5	CAS 6	CAS 7
Hyperéchogénicité cardiaque	+	+	-	-	+	-	+
Epanchement péricardiaque	+	+	+	+	+	+	-
Epanchement pléural	-	-	+	+	+	+	-
Ascite	+	+	+	+	+	+	-
Anasarque	-	+	+	+	-	+	-
œdème préfrontal	+	+	-	-	-	-	-
Hydramnios	+	-	+	-	+	-	-
Oligoamnios	-	+	-	-	-	-	-
Anomalies faciales	+	-	-	-	-	-	-
Anomalies cérébrales	-	+	-	-	-	+	-
Cardiomégalie	-	-	+	-	-	+	-
Coeur hypokynétique	-	-	+	-	-	-	-
Placentomegalie	-	+	+	-	-	-	-
Reduction mouvements actifs foetaux	-	-	+	-	-	-	-



# EXAMEN FOETOPATHOLOGIQUE

<i>Anomalies</i>	CAS 1	CAS 2	CAS 3	CAS 4	CAS 5	CAS 6	CAS 7
Oedème généralisé	+	+	+	-	-	+	-
Epanchement péricardiaque	+	+	+	-	+	+	-
Epanchement pléural	-	-	+	-	+	+	-
Ascite	+	+	+	-	-	+	+
Calcifications	+	+	+	+	+	+	+
Cardiomegalie	-	-	+	-	-	+	+
Oreillette droite épaissie indurée	-	+	-	-	-	-	-
Fibroelastose endocarde	-	+	-	-	-	-	-
Lésions ischémiques cardiaques	-	-	+	+	-	+	+
Lésions ischémiques pulmonaire	+	-	-	-	-	-	-
Lésions ischémiques hépatiques	-	-	-	-	-	+	-
Diminution calibre coronaire	-	-	-	-	-	-	+
Nécrose intestinale	-	-	-	-	-	-	+
Hépatomégalie	-	-	+	-	-	+	-
Splénomégalie	-	-	-	-	-	+	-
Fibrose portale	-	+	-	-	-	-	-
Dysmorphie faciale	+	-	-	-	-	-	-

# CALCIFICATIONS

<i>Calcifications</i>	CAS 1	CAS 2	CAS 3	CAS 4	CAS 5	CAS 6	CAS 7
Valves mitrales	-	-	-	-	-	-	+
Artères Coronaires	-	-	+	-	-	+	-
Aorte	+	-	+	-	+	-	+
Artère pulmonaire	+	-	-	+	+	+	+
Artère carotide	-	-	+	-	-	-	+
Thymus	-	-	-	-	-	+	-
Thyroïde	-	-	-	-	-	+	-
Poumons	+	-	+	-	-	-	+
Tronc cœliaque	-	-	+	-	-	-	+
Vaisseaux digestifs	-	-	+	-	-	-	+
Foie	-	+	+	-	-	-	-
Rate	+	-	+	-	+	+	-
Pancréas	-	-	+	-	+	+	-
Reins	+	+	+	+	+	+	+
Surrenales	-	-	+	-	-	-	+
Gonades	+	-	+	-	+	-	-
Articulations	-	-	-	+	-	-	-
Muscles (psoas)	+	-	+	-	+	-	-
Nerfs	-	+	-	-	-	-	-
Artères ombilicales	-	-	+	-	+	-	-
Membres supérieures et inférieures	-	-	+	-	-	-	-



### Mensurations :

Poids = 874 g, 25<sup>ème</sup> p

VC = 24 cm, 25<sup>ème</sup> p

VT = 33 cm, 5<sup>ème</sup> p

PC = 24 cm, 25<sup>ème</sup>

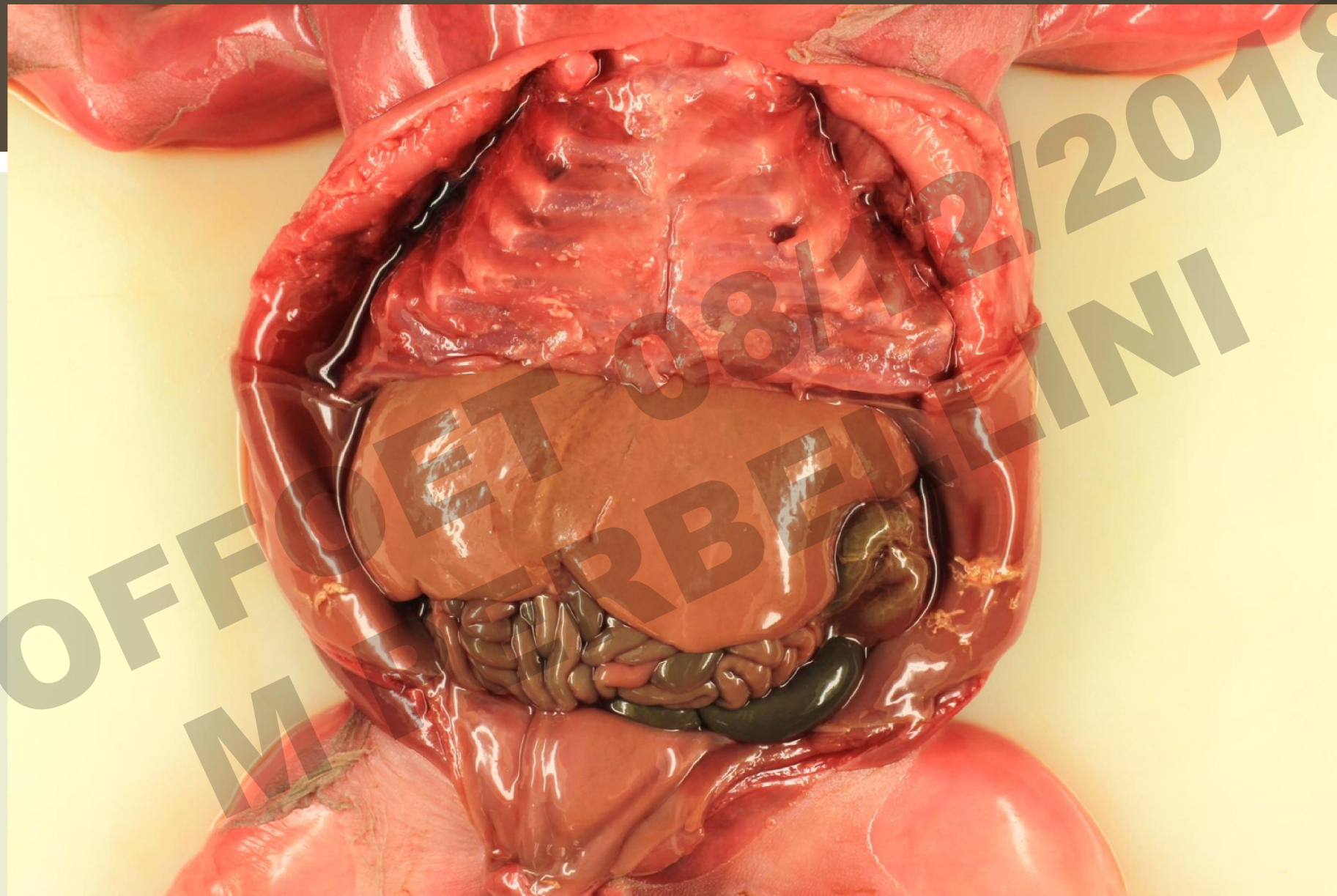
BIP = 72 mm, 75<sup>ème</sup> p

Pieds = 48 mm, 25<sup>ème</sup> p



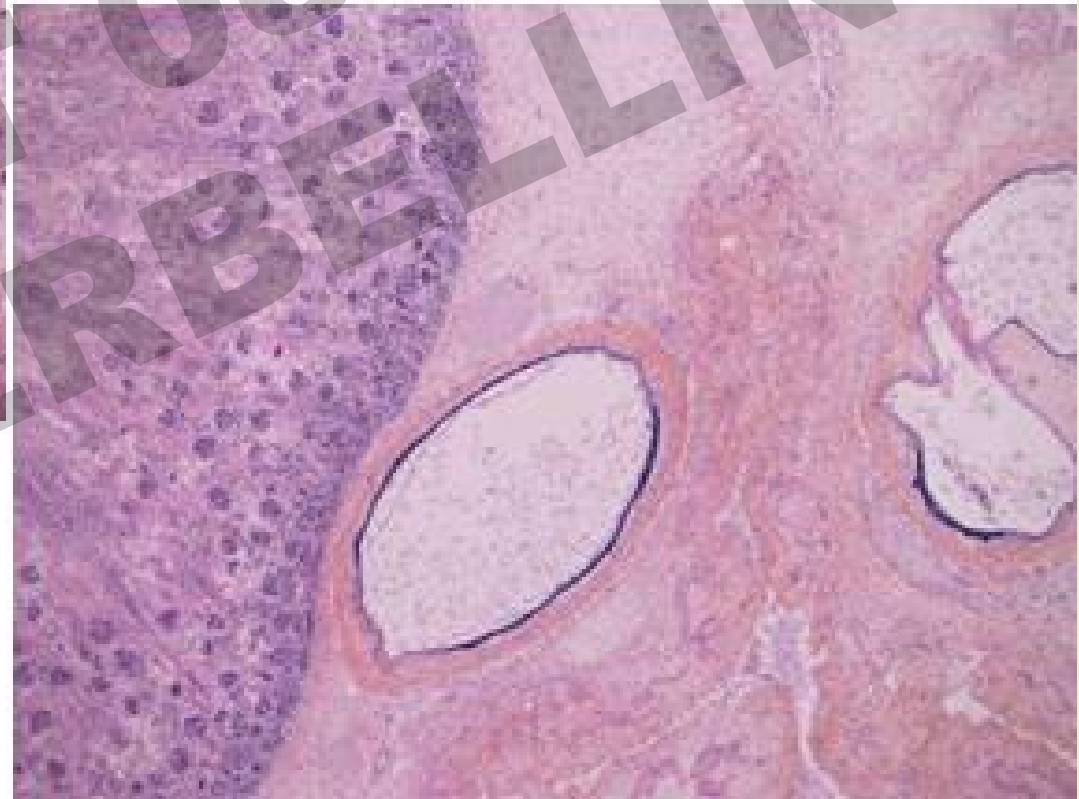
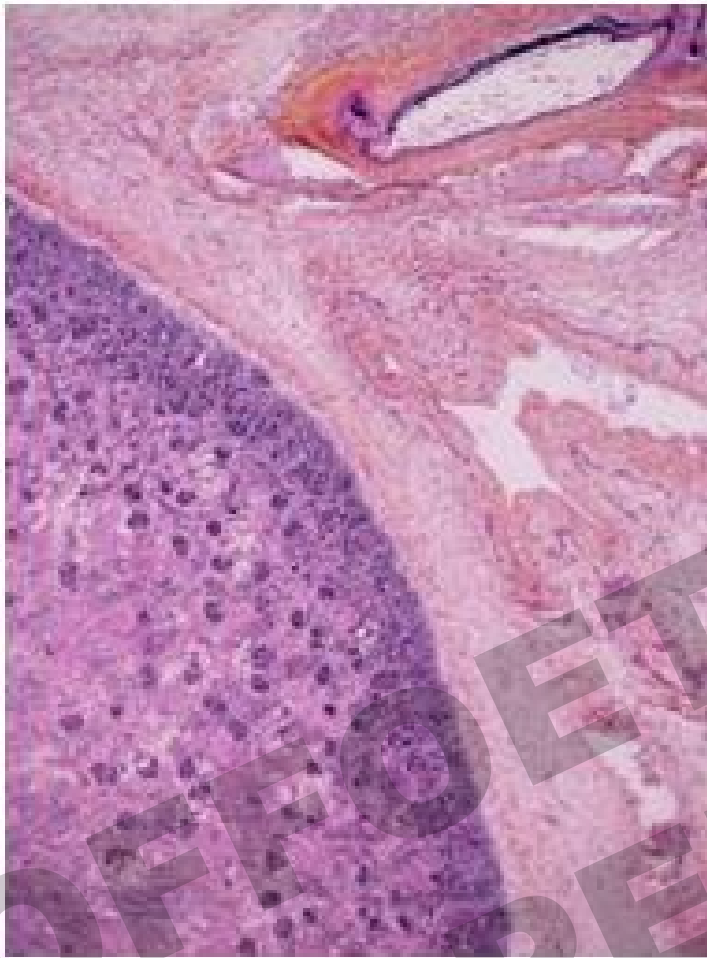
Cas n 1, Dr F Guimiot



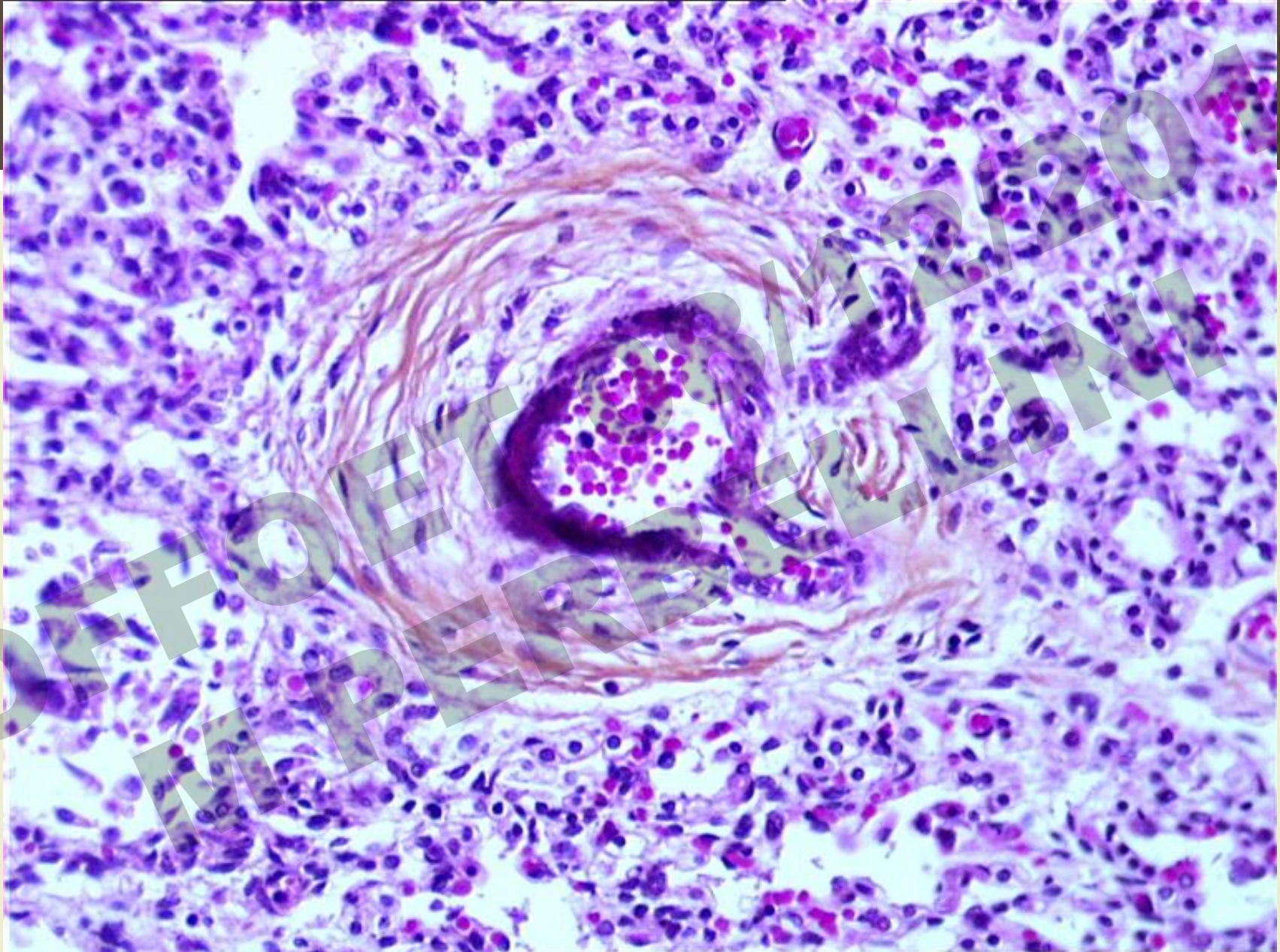


Cas n 1, Dr F Guimiot

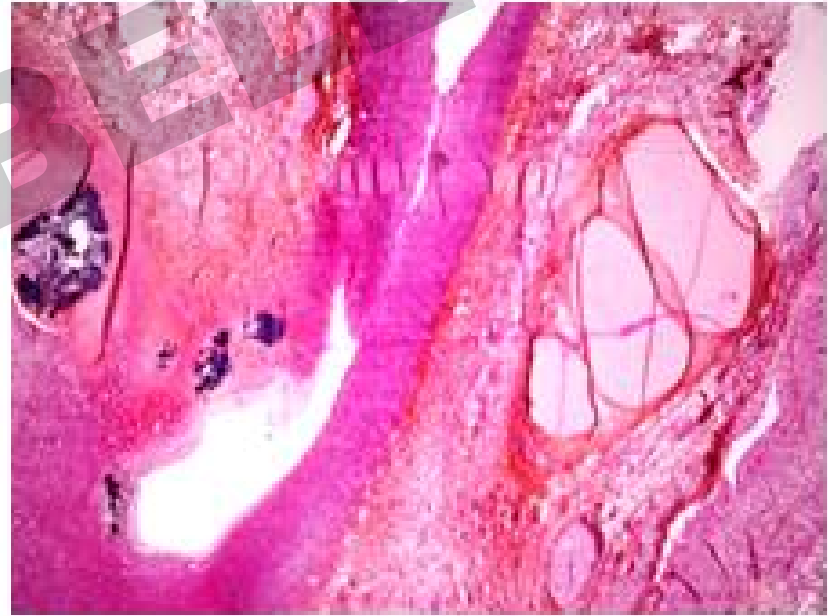
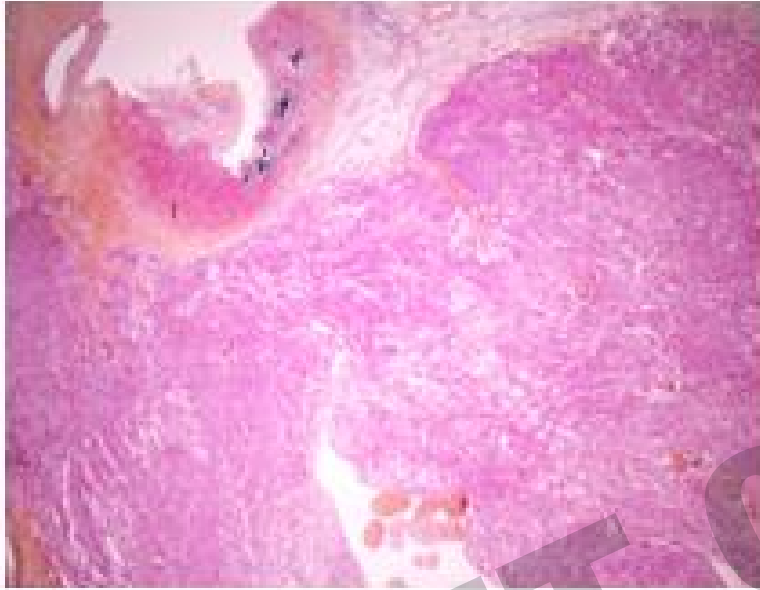
REINS



Cas n 1, Dr F Guimiot

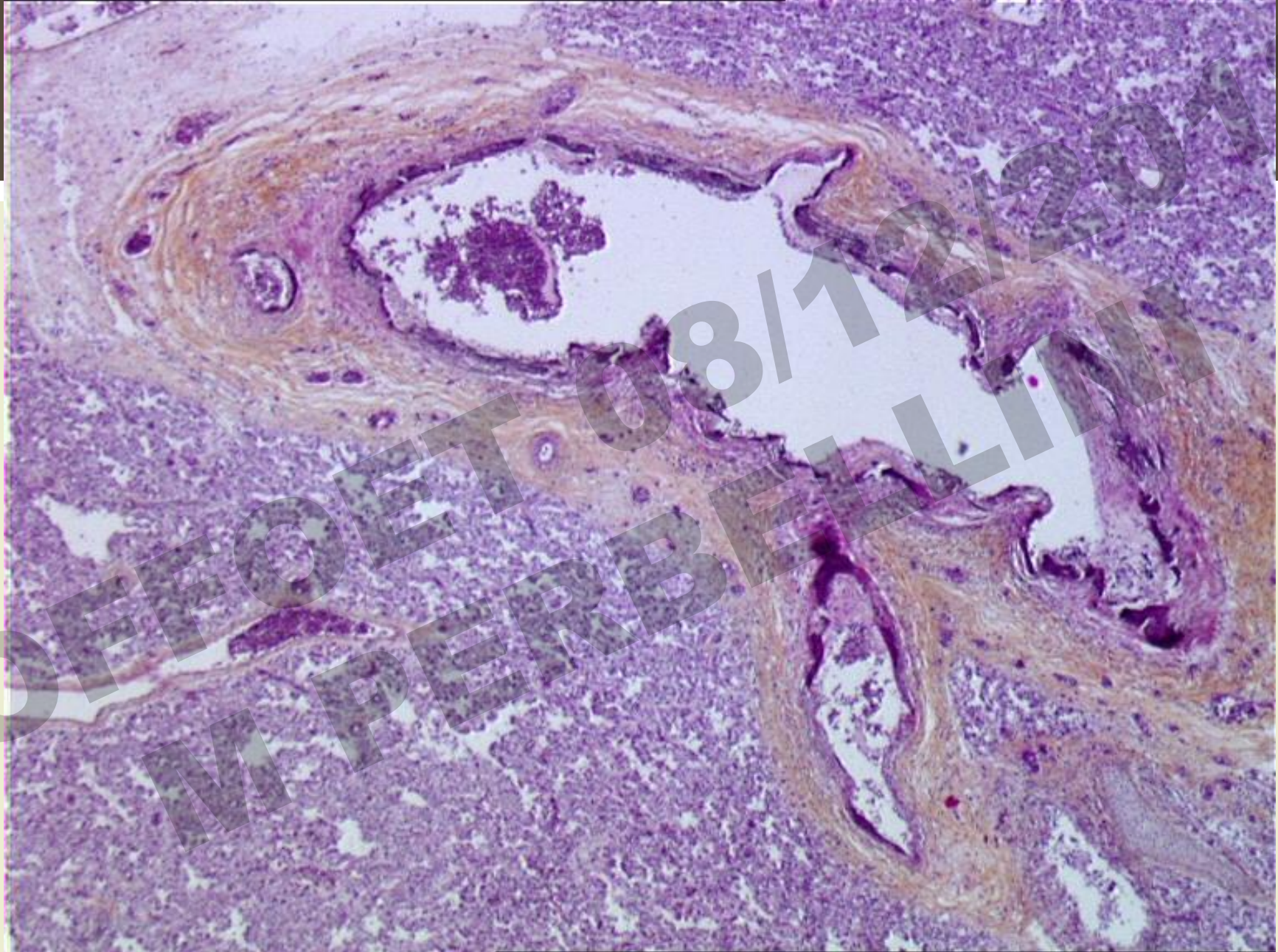


Cas n 3, Dr R Bouvier, Dr S Collardeau-Frachon



**CŒUR**

Cas n 1, Dr F Guimiot



Cas n 3, Dr R Bouvier, Dr S Collardeau-Frachon

# GENETIQUE MOLECULAIRE

- fœtus (cas n° 1) est porteur de 2 mutations hétérozygotes composites dans le gène *ABCC6*.

**Conclusion :** Présence de deux mutations c.1132C>T (p.Gln378\*) et c.3940C>T (p.Arg1314Trp) à l'état hétérozygote composite dans les exons respectifs 9 et 28 du gène *ABCC6* (transmission autosomique récessive), identifiées en NGS et confirmées en Sanger.

Ce résultat est compatible avec le phénotype clinique du cas-index. Ce résultat est en faveur d'un syndrome **GACI**.

Pr AS Lebre, Reims, 2017

- foetus (cas n° 3) : porteur de 2 mutations du gène *ENPP1* :  
Exon 5 : c.583T/A p.C195S et Exon 8 : C.902A/G p.Y301C.

L'analyse de l'ADN des parents a montré que la mutation dans l'exon 5 était héritée de la mère et la mutation dans l'exon 8 héritée du père. Il s'agit de 2 mutations déjà décrites. Le couple n'est pas apparenté.

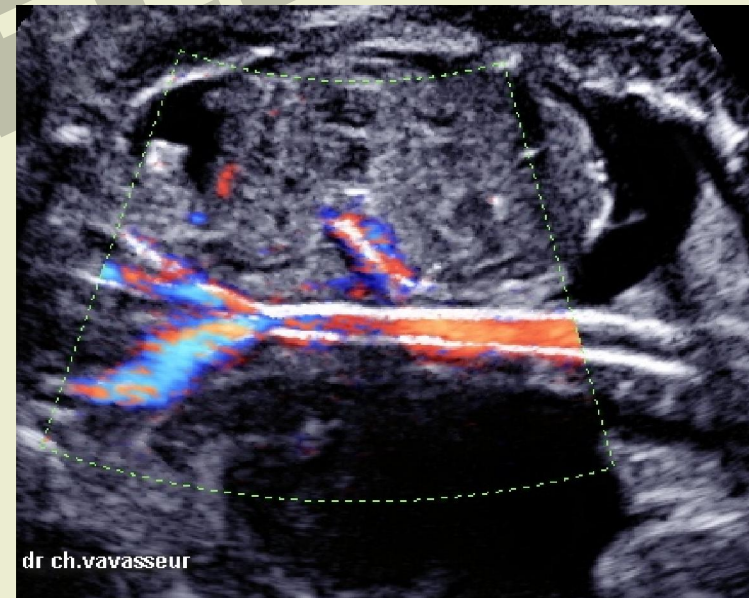
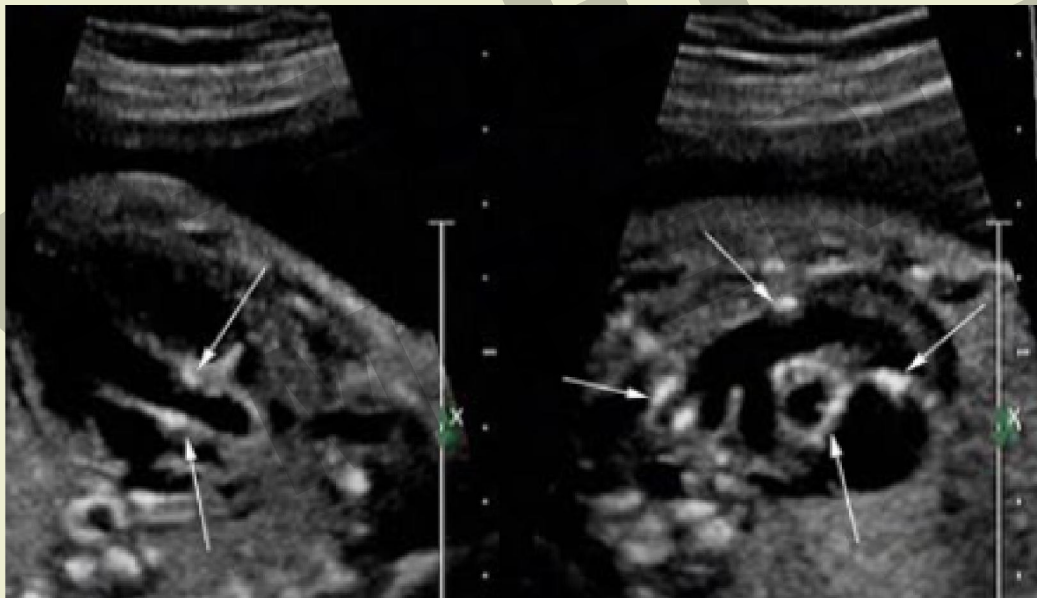
Dr F Rutsch, 2007

# CONCLUSIONS

- GACI est une maladie rare mais grave principalement du fait du mauvais pronostic chez le fœtus et le nouveau-né.
- Signes échographiques évocateurs en anténatal (6 cas sur 7)
- Le diagnostic a été établi à l'examen fœtopathologique
- Bonne corrélation écho-fœtopathologique
- L'analyse génétique sera orientée vers l'identification de variantes pathogènes bi alléliques dans les gènes ENPP1 ou ABCC6.

# TAKE HOME MESSAGE

- Une augmentation de l'échogénicité des parois artérielles fœtales devrait alerter l'échographiste afin de diagnostiquer précocement cette pathologie et de mettre en place une prise en charge multidisciplinaire.





# BIBLIOGRAPHIE

- Bryant J, W. W. (1901). A case of calcification of the arteries and obliterative endarteritis, associated with hydronephrosis, in a child aged six months. *Guy's Hospital Reports*. *Guy's Hospital Reports*, 55:17-28.
- Carles D, S. F. (1992). Idiopathic arterial calcification in a stillborn complicated by pleural hemorrhage and hydrops fetalis. *Arch Pathol Lab Med.*, Mar;116(3):293-5.
- Chong, C. R., & Hutchins, G. M. (2008). Idiopathic Infantile Arterial Calcification: The Spectrum of Clinical Presentations. *Pediatric and Developmental Pathology*, 11(5), 405-415. <https://doi.org/10.2350/07-06-0297.1>
- Corbacioglu Esmer, A., Kalelioglu, I., Omeroglu, R. E., Kayserili, H., Gulluoglu, M., Has, R., & Yuksel, A. (2015). Prenatal Ultrasonographic Diagnosis of Generalized Arterial Calcification of Infancy. *Journal of Clinical Ultrasound*, 43(1), 50-54. <https://doi.org/10.1002/jcu.22121>
- Eronen, M., Pohjavuori, M., & Heikkilä, P. (2001). Fatal outcome of two siblings with idiopathic arterial calcification of infancy diagnosed in utero. *Pediatric Cardiology*, 22(2), 167-169. <https://doi.org/10.1007/s002460010189>
- Ferreira, C., Ziegler, S., & Gahl, W. (1993). Generalized Arterial Calcification of Infancy. *GeneReviews*(®). University of Washington, Seattle. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25392903>
- Freychet, C., Gay, C., Lavocat, M. P., Teyssier, G., Patural, H., Bacchetta, J., ... Stephan, J. L. (2014). Le syndrome GACI : A propos d'une observation à début néonatal. *Archives de Pédiatrie*, 21(6), 632-636. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2014.03.004>
- Kalal, I. G., Seetha, D., Panda, A., Nitschke, Y., & Rutsch, F. (2012). Molecular diagnosis of generalized arterial calcification of infancy (GACI). *Journal of Cardiovascular Disease Research*, 3(2), 150-154. <https://doi.org/10.4103/0975-3583.95373>
- Levine, J. C., Campbell, J., & Nadel, A. (2001). Prenatal Diagnosis of Idiopathic Infantile Arterial Calcification. *Circulation*, 103(2), 143-146. <https://doi.org/10.1007/s40556-016-0086-y>

# BIBLIOGRAPHIE

- Mastrolia, S. A., Weintraub, A. Y., Baron, J., Sciaky-Tamir, Y., Koifman, A., Loverro, G., & Hershkovitz, R. (2015). Antenatal diagnosis of idiopathic arterial calcification: a systematic review with a report of two cases. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 291(5), 977-986. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3567-z>
- Nasrallah, F. K., Baho, H., Sallout, A., & Qurashi, M. (2009). Prenatal diagnosis of idiopathic infantile arterial calcification with hydrops fetalis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 34(5), 601-604. <https://doi.org/10.1002/uog.7438>
- Nitschke, Y., Baujat, G., Botschen, U., Wittkamp, T., Du Moulin, M., Stella, J., ... Rutsch, F. (2012). Generalized arterial calcification of infancy and pseudoxanthoma elasticum can be caused by mutations in either ENPP1 or ABCC6. *American Journal of Human Genetics*, 90(1), 25-39. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.11.020>
- Nitschke, Y., & Rutsch, F. (2012). Genetics in Arterial Calcification: Lessons Learned From Rare Diseases. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 22(6), 145-149. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2012.07.011>
- Nitschke, Y., & Rutsch, F. (2017). Inherited Arterial Calcification Syndromes: Etiologies and Treatment Concepts. *Current Osteoporosis Reports*, 15(4), 255-270. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0370-3>
- Okawa, a, Nakamura, I., Goto, S., Moriya, H., Nakamura, Y., & Ikegawa, S. (1998). Mutation in Npps in a mouse model of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *Nature Genetics*, 19(3), 271-273. <https://doi.org/10.1038/956>
- Otero JE, G. G.-M. (2013). Severe skeletal toxicity from protracted etidronate therapy for generalized arterial calcification of infancy. *Off J Am Soc Bone Miner Res.* , 28(2): 419-30.
- Pala, H. G., Bilgili, G., Artunc Ulkumen, B., Alkan, F., & Coskun, S. (2016). A case of antenatal diagnosis and postnatal characteristics of idiopathic infantile arterial calcification (IIAC and prenatal diagnosis). *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 36(5), 665-667. <https://doi.org/10.3109/01443615.2015.1133577>

# BIBLIOGRAPHIE

- Pala, H. G., Bilgili, G., Artunc Ulkumen, B., Alkan, F., & Coskun, S. (2016). A case of antenatal diagnosis and postnatal characteristics of idiopathic infantile arterial calcification (IIAC and prenatal diagnosis). *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 36(5), 665-667. <https://doi.org/10.3109/01443615.2015.1133577>
- Ruf, N., Uhlenberg, B., Terkeltaub, R., Nürnberg, P., & Rutsch, F. (2005). The mutational spectrum of ENPP1 as arising after the analysis of 23 unrelated patients with generalized arterial calcification of infancy (GACI). *Human Mutation*, 25(1), 98. <https://doi.org/10.1002/humu.9297>
- Rutsch, F., Schauerte, P., Kalhoff, H., Petrarulo, M., August, C., & Diekmann, L. (2000). Low levels of urinary inorganic pyrophosphate indicating systemic pyrophosphate deficiency in a boy with idiopathic infantile arterial calcification. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 89(10), 1265-1269.
- Spear, R., Mack, L. A., Benedetti, T. J., & Cole, R. E. (1990). Idiopathic infantile arterial calcification. In utero diagnosis. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 9(8), 473-476. <https://doi.org/10.7863/jum.1990.9.8.473>
- Wax, J. R., Blackstone, J., Pinette, M. G., & Cartin, A. (2001). Hepatic vascular calcification: An early second trimester sonographic feature of idiopathic infantile arterial calcinosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 185(5), 1267-1268. <https://doi.org/10.1067/mob.2001.117186>
- Whitehall, J., Smith, M., & Altamirano, L. (2003). Idiopathic Infantile Arterial Calcification: Sonographic Findings. *Journal of Clinical Ultrasound*, 31(9), 497-501. <https://doi.org/10.1002/jcu.10208>
- Yi, Y., Tong, T., Liu, T., Lin, Q., Xiong, Y. and Xu, J. (2016), Prenatal diagnosis of idiopathic infantile arterial calcification without fetal hydrops. *Echocardiography*, 00: 1-4. doi: 10.1111/echo.13420

SOFFOET 08/12/2018  
M PERBELLINI