

Autres macrosomies syndromiques

Syndrome de Perlman

Syndrome de Weaver

Syndrome de Sotos et Sotos-like

Autres..

Syndrome de PERLMAN

(J Pediatr 1973: Renal hamartomas, nephroblastomatosis and fetal gigantism)

→ **1975: Pathologie complexe associant**

- Hamartomes reins bilat. néphroblastomose
- Macrosomie foétale
- Hypertrophie des îlots de Langerhans
- **Faciès particulier**

Reprend 6 cas: notion de consanguinité

- P,T,PC >90p (5/6)
- Pas de macroglossie, pas de Hernie Omb
- NB:1/6 cas avec cytomégalie surrénalienne



Perlman Cancer 1975



Chitty
Prenat Diag
1998
28SA
Reins
Hyperécho
Hydramnios



Schilke Am J Med Genet 2000:91;29-33 Dysmorphie:
enophthalmie, dépression racine du nez, petit nez, lèvre sup éversée, oreilles basses

Alessandri et al: case report *Am J Med Genet* 2008 146A:2532-2537

Antécédents

couple africain Ile de Mayotte

Pas de consanguinité

3 enfants sains

1 enfant DCD à qqH, gros abdomen

5^{ème} enfant écho ref. à 32SA

-Macrosomie (P estimé: 3800g)

-Ascite

-Gros reins :7,6 et 8,1 cm (97[°]p)

Césarienne à 36 SA 5j

Thorax en cloche Apgar 2 à 1'

Intubation

Ascite 500ml

P 3220g (75[°]p) après pct

Gros Reins – Foie, rate: RAS,

ETF et Echo card normales

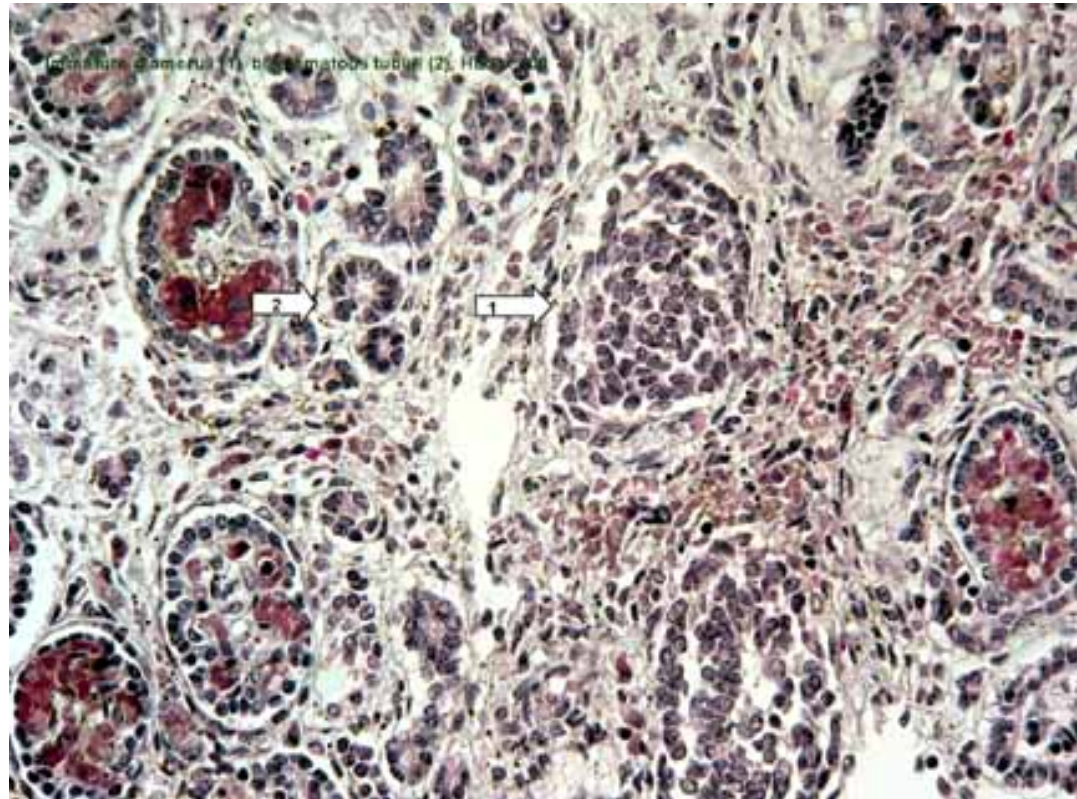


Evolution

IR, anurie, Décès à J2

Placenta 700G

Refus d'autopsie , mais ponction rénale post-mortem



Placenta 700g, Histologie rapportée comme normale



DYSMORPHIE

Face lunaire

Racine du nez déprimée

Yeux enfoncés

Lèvre sup éversée

Petit menton

Pas de macroglossie

GENETIQUE

46,XX

Etude de la Méthylation en 11p15

→ Pas d'anomalie (ICR1-2)

Séquençage *CDKN1C*: RAS

Séquençage *GPC3*: RAS

Revue de 28 cas depuis 1970 (*Alessandri, 2008*)

Données anténatales

– Hydramnios	17/27
– Macrosomie	5/10
– Néphromégalie	8/10
– Ascite foétale	5/10

Evolution: Décès 23/28

– IMG	1
– Néonatal < 28j	16/28
– > 28j	6
– Vivant > 1 an	5/28

→ Une fille sans DI à 9 ans

Revue de 28 cas depuis 1970 (*Alessandri, 2008*)

- PN > 97°p 14/22
- TN > 97°p 5/10
- PC > 97°p 11/19

Ex Macroscopique

- Néphromégalie 21/25
- Hépatomégalie 19/25
- Distension abdo 12/26
- Hypotonie 17/23
- Cryptorchidie 12/16

Ex Histologique

- Néphroblastomatose: 17/23
- T Wilms 9/28
- Hyperplasie des îlots de Langerhans 10/14

Syndromes	Perlman S	BWS	SGBS
Hydramnios	++	++	++
Macrosomie fœtale	++	++	++
Macrocéphalie	++	-	+
Ascite fœtale	++	-	-
Hépatomégalie	++	++	++
Néphromégalie	+++	++	++
Abdomen distendu	++	++	++
Macroglossie	-	+++	++
FLP	-	-	rare
Hernie diaphr.	-	rare	+
Hyperplasie îlots Lan.	++	++	rare
Néphroblastomatose	++	+	+
Wilms	++	+	+
DI	++	Rare	+

Syndromes	Perlman S	BWS	SGBS
Hydramnios	++	++	++
Macrosomie fœtale	++	++	++
Macrocéphalie	++	-	+
Ascite fœtale	++	-	-
Hépatomégalie	++	++	++
Néphromégalie	+++	++	++
Abdomen distendu	++	++	++
Macroglossie	-	+++	++
FLP	-	-	rare
Hernie diaphr.	-	rare	+
Hyperplasie îlots Lan.	++	++	rare
Néphroblastomatose	++	+	+
Wilms	++	+	+
DI	++	Rare	+

Syndrome de Perlman: AR

- Astuti D, 2012, Nat Genet 2012:44;277
- 2q37.1
- **Gène *DIS3L2***
- Activité exoribonucléase et se lie à ARN
- Inactivation → anomalies mitotiques
- Surexpression → pas de croissance des cell Kc
- 6 SP étudiés: surtout del d'exons et mut ponctuelles
- NB: del retrouvée aussi dans 2/40 T Wilms sporadiques

Syndrome de Weaver (1974)

(Weaver-Smith)

Macrosomie pré et postnatale

Avance d'âge osseux (carpe)

Faciès particulier

Cri rauque

Hypertonie

Camptodactylie

DI

Evol: macrocânie



Front large (bosses frontales),
Hypertélorisme, Philtrum long,
Micrognathisme (fossette menton)
Oreilles basses, grandes

Gibson et al (2012) exome pour 4 cas
dont un adulte décrit par Weaver en 1974

7q36.1

Gène *EZH2*, mutations à l'état hétérozygote (AD)

→ Trait caractéristique: rétrognathie avec fossette
marquée au menton et os du carpe trop matures

HO possible

NB: mutations somatiques dans Leucémie ou TM

Diag différentiel: Syndrome de SOTOS (AD)

Taille foétale↑ (1^{ère} année++), macrocrânie, visage +allongé



Avance os carpe

Tatton K Rahman N *Gene Reviews* 2013
EZH2-related Weaver Syndrome (7q36)



Grandes mains
 et pieds
 Avance dentition

5q35 microdeletion

deletion exons 1-2

B582-7delGAAGGGinsA

R1914C

Tatton-Brown K *Am H Hum Genet* 2005;77:193-204
NSD1 (5q35) Sotos Syndrome (Sotos1)
 (Récepteur nucléaire)

Syndromes	P S	BWS	SGBS	WS	SS
Hydramnios	++	++	++		
Macrosomie fœtale	++	++	++	+	+
Macrocéphalie	++	-	+	++	++
Ascite fœtale	++	-	-	--	-
Hépatomégalie	++	++	++	-	-
Néphromégalie	+++	++	++	-	-
Abdomen distendu	++	++	++	-	-
Omphalocèle HO	-	++	-	+	-
Macroglossie	-	+++	++	-	-
FLP	-	-	rare	-	-
Hernie diaphr.	-	rare	+	-	-
Hyperplasie îlots L	++	++	rare	-	-
Néphroblastomatose	++	+	+	-	-
T Wilms	++	+	+	autres	autres
DI	++	Rare	+	±	+

Autre diagnostic: Syndrome de Marshall-Smith (1971) (Sotos 2)

PN, TN et PC >3DS

Avance âge osseux

Difficultés respiratoires

Décès néonatal fréquent

Dysmorphie (front haut face allongée)

DI

19p13.2

Gène *NFIX* exprimé dans le SNC fœtal et SNP

AD



V Malan et al. Am J Hum Genet 2010;87:189

V Malan et al. Am J Hum Genet 2010;87:189



NFIX (19p13) Sotos-like Syndrome (SOTOS2)
Marshall-Smith Syndrome

Conclusion:

Macrosomies fœtales, place de la Génétique

3 syndromes avec viscéromégalie, difficiles à différencier en anténatal:

- Beckwith-Wiedemann, (génétique complexe)
- Simpson Golabi Behmel (*GPC3* lié à X)
- Perlman (AR)

Tous 3 anomalies rénales et risques de T.Wilms ou autres
DI varie: SP>>SGBS>BWS

4 syndromes avec macrocéphalie

- Perlman *DIS3L2* (2q)
- Weaver *EZH2* (7q)
- Sotos 1 *NSD1* (5q)
- Sotos 2 (Marshall Smith) *NFIX* (19q)