

**LE PHENOTYPE FCËTAL DU SYNDROME DE  
SIMPSON-GOLABI-BEHMEL :  
ETUDE D'UNE SERIE DE LA  
SOFFOET**

**résumé de la présentation à la réunion  
SOFFOET du 4 avril 2014**

**C.Fleury, E.Alanio , L.Devisme, N.Laurent, L.Loeuillet, I. Pommepuy,  
V.Fermeaux, E. Cottereau, MP Moizard,  
B Gilbert-Dussardier, F.Petit, P.Loget, C.Quelin, A.Toutain, D.Gaillard.**

# Introduction

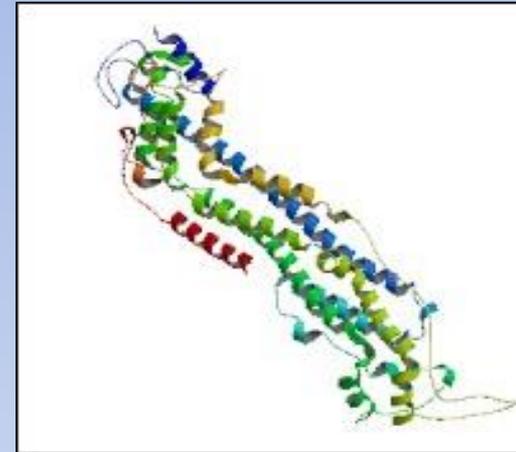
- Le syndrome de Simpson-Golabi-Behmel (SGBS) est **rare, lié à l'X** (OMIM 321870)
- Syndrome caractérisé par une croissance excessive et des malformations
- Lié au gène codant pour le **glypicane 3**
- Incidence et prévalence non connues actuellement
- Actuellement absence d'étude ciblée sur le phénotype foetal

# But de l'étude

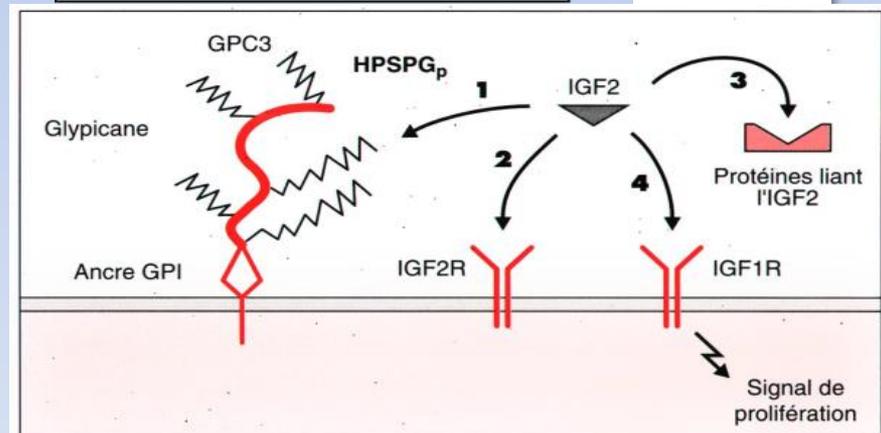
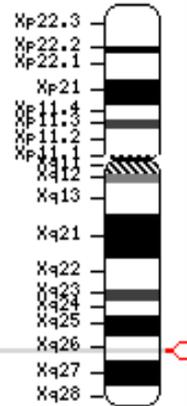
- Compléter la description du syndrome dans sa **forme pure** :
  - Echographique
  - Fœtopathologique
- Evoquer les diagnostics différentiels
- Etayer les données génétiques
- Améliorer la prise en charge médicale de ces familles

# Généralités : le GPC3

- Gène localisé sur le chromosome X (Xq26.1) constitué de **5 exons**
- Code pour une protéoglycane de la matrice extracellulaire constituée de 580 AA
- Rôle dans **la régulation** :
  - de la **croissance** via IGF2
  - de l'**apoptose** par inhibition du CD26
- Expression cantonnée aux **dérivés mésodermiques**



Ideogram



- OMIM gene ; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2719>.
- modbase.com ; [http://modbase.compbio.ucsf.edu/modbase-cgi/model\\_details.cgi?queryfile=1376829757\\_7463&searchmode=default&displaymode=moddetail&referer=yes&snpflag=&](http://modbase.compbio.ucsf.edu/modbase-cgi/model_details.cgi?queryfile=1376829757_7463&searchmode=default&displaymode=moddetail&referer=yes&snpflag=&)
- Facteurs de croissance et macrosomies : le temps des surprises, médecine/sciences 1996 ; 12 : 815-7

# Généralités : Le SGBS

- Données prénatales :
  - **Macrosomie : 95%**
  - **Hydramnios : 73%**
  - **Viscéromégalie : 62%**
  - Hernie diaphragmatique : 24%
  - Malformation cardiaque : 10%
  - Hyperéchogénicité rénale : 16%
  - Naissance avant 37 SA : 42%
  - Poids de naissance sup 90<sup>e</sup> p : 74%
  - Taille sup au 90<sup>e</sup> p : 87%
  - Périmètre crânien sup au 90<sup>e</sup> p : 64%
  - Organomégalie :
    - **Macroglossie : 76%**
    - Néphromégalie : 57%
    - Hépatomégalie : 45%

- Dysmorphie faciale post-natale:
  - **Face carrée : 90%**
  - **Macrocéphalie : 75%**
  - Hypertélorisme : 53%
  - **Petit nez avec enclure marquée : 80%**
  - **Macrostomie : 86%**
  - Sillon médian de la lèvre inférieure : 50%
  - Lèvre inférieure éversée : 71%
  - Macrognathisme : 62%
  - Pits retro-auriculaires : 17%

Cottreau *et al.* Phenotypic Spectrum of Simpson-Golabi- Behmel Syndrome in a series of 42 cases with a mutation in *GPC3* and review of the literature. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 163C:92-105

# Généralités : SGBS

- Malformations des membres :
  - **Mains courtes et carrées : 82%**
  - Doigts carrés : 53%
  - Brachydactylie : 48%
  - Syndactylie cutanée : 21%
  - Dysplasie unguéale : 27%
  - Polydactylie postaxiale : 20%
- Malformations viscérales :
  - Mamelon surnuméraire : 53%
  - **Anomalies génito-urinaires : 74%**
    - Malformation du tractus urinaire : 48%
    - Dysplasie rénale : 33%
  - **Anomalie gastro-intestinale : 70%**
    - Hernie diaphragmatique : 33%
    - Hernie inguinale/ombilicale : 59%
    - Fente palatine : 26%
  - Malformation cardiaque : 36%

- Anomalies squelettiques :
  - Pectus excavatum : 38%
  - Scoliose : 13%
  - Anomalies costales :
    - De nombre : 10%
    - De forme : 19%
  - Anomalie vertébrales :
    - De nombre : 15%
    - De forme : 29%

Cottreau *et al.* Phenotypic Spectrum of Simpson-Golabi-Behmel Syndrome in a series of 42 cases with a mutation in *GPC3* and review of the literature. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 163C:92-105

# Matériel et méthodes

- Appel aux membres de la SOFFOET
- Recueil des informations :
  - Questionnaire concernant les fœtus SGBS
  - Données : anténatales, biométriques, morphologique, histologique et génétique
- Critères d'inclusion : familles ayant un diagnostic génétique
- Critères d'exclusion : absence de diagnostic génétique, et cas relevant d'un syndrome de gènes contigus
- Patients inclus et données recueillies :
  - 5 familles soit 9 fœtus de sexe masculin, âgés de **18 à 32 SA**
  - Données **échographiques** : **9** dossiers
  - Données **fœtopathologiques** : **7** dossiers (2 cas de récurrence intra-familiale)

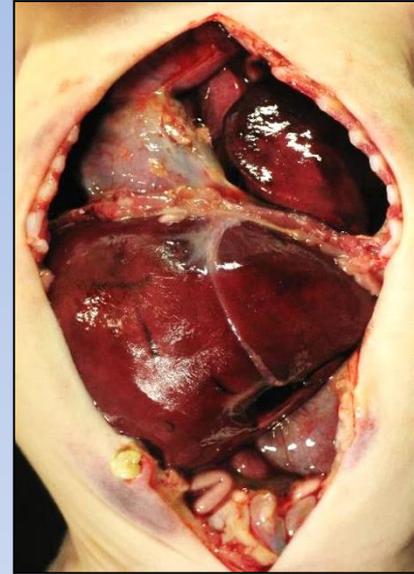
# Résultats échographiques

- Augmentation clarté nucale : 50%
- Anomalies au 2<sup>nd</sup> trimestre : 100% mais :
  - Anomalies faciales inconstantes
  - Viscéromégalie : diagnostic limité (hernie diaphragmatique)

	Nombre de fœtus
<b>Echographie du 1er trimestre</b>	4/9
Augmentation de la clarté nucale	4/4
<b>Echographie du 2nd trimestre</b>	9/9
Macrosomie	7/9
Hydramnios	6/9
Viscéromégalie	5/9
Hernie diaphragmatique	5/9
Anomalies faciales	5/9
Anomalies rénales	5/9
Anomalies du SNC	4/9
Organes génitaux externes	2/9
Anomalie de la paroi abdominale	1/9

# Résultats de l'examen macroscopique

- Anomalies du système urinaire (pyélectasie): 7/7
- Hernie diaphragmatique gauche : 5/7
- Anomalies de la rate (polysplénie) : 4/7
- Anomalies digestives (dilatation sans obstacle) : 4/7
- Anomalies des membres : 4/7
- Anomalies du SNC (ventriculomégalie): 3/7
- Anomalies du pancréas (fibrose) : 3/7



# Résultats biométriques

terme à l'examen (SA)	poids (g)	SA (différence avec le terme)	distance vertex-talon (cm)	SA (différence avec le terme)	distance vertex-coccyx (cm)	SA (différence avec le terme)	périmètre crânien (cm)	SA (différence avec le terme)	pied (cm)	SA (différence avec le terme)
29	2060	34,5 (+ 5,5)	44	34,5 (+5,5)	30	33,5 (+ 4,5)	29,8	33,5 (+ 4,5)	6,8	35,5 (+ 6,5)
32	2324	36,5 (+ 4,5)	45	35 (+3)	32	35 (+3)	32	35,5 (+ 3,5)	6,5	33,5 (+ 1,5)
24 + 4	1025	27,5 (+ 3)	39	30 (+5,5)	22	25,5 (+1)	23	25,5 (+1)	5	27 (+ 2,5)
28	1760	32,5 (+4,5)	43,3	34 (+6)	32,5	35 (+7)	29	31,5 (+3,5)	6,2	32 (+ 4)
23 + 3	702	25,5 (+2)	32	25,5 (+2)	22	25 (+2)	22	24,5 (+ 1)	4,5	25 (+ 2)
23 + 3	833	26,5 (+3)	33,5	26 (+2,5)	23	25,5 (+2,5)	22,5	25 (+1,5)	5	27 (+3,5)
27+6	1524	31 (+3)	41,5	32 (+4)	27,5	30 (+2,5)	27,5	30 (+2,5)	5,7	30 (+2,5)

- **Macrosomie globale et harmonieuse : 7/7**
- **Macrocrânie relative :**
  - 7/7 si rapportée au terme
  - 0/7 si rapportée à la taille

# Discussion

- Recommandations : recherche **de diabète gestationnel** dans les macrosomies
- En cas de malformation associée évoquer une macrosomie syndromique :
  - **Syndrome de Beckwith-Wiedemann** (OMIM 130650).
  - Syndrome de Sotos (OMIM 17550, 614753).
  - Plus rarement :
    - Syndrome de Weaver (OMIM 277590).
    - **Syndrome de Perlmann** (OMIM 267000)
    - SGBS (OMIM 321870)

# Discussion

- Limite de l'examen échographique:
  - Augmentation de la clarté nucale au 1er trimestre
  - Macrosomie identifiable au 2ème trimestre
  - Modification du profil inconstante
  - Le diagnostic de SGBS n'est évocable qu'en présence du **contexte familial**
- Données génétiques:
  - Approche du diagnostic par méthode quantitative ou qualitative
  - Conseil génétique recommandé

# Conclusion

- **Macrosomie globale, harmonieuse et précoce** (T2)
- **Viscéromégalie** : foie et reins (détectable par échographie )
- **Hernie diaphragmatique** (peut faire sous- évaluer la viscéromégalie)
- Dymorphie faciale évocatrice (inconstante en échographie)
- Histologie : **néphroblastomatose et fibrose pancréatique et splénique**
- Approche diagnostique génétique par méthode quantitative et qualitative
- Consultation de génétique (phénotype maternel)
- Possibilité de diagnostic génétique prénatal pour les familles concernées

# Remerciements

- **D.Gaillard (1)**
- **E.Alanio (1)**
- **L.Devisme (2)**
- **N.Laurent (3)**
- **L.Loeuillet (4)**
- **I. Pommepuy (5)**
- **V.Fermeaux (5)**
- **P. Loget (9)**
- **C. Quelin (9)**
- **E. Cottereau (6)**
- **MP Moizard (6)**
- **B Gilbert-Dussardier (7)**
- **F.Petit(8)**
- **A.Toutain (8)**

1. Laboratoire Pol Bouin d'histologie, embryologie, cytologie normales et pathologiques, CHU de Reims- Hôpital Maison Blanche, Reims
2. Service d'Anatomopathologie, Centre de Biologie et Pathologie Pierre-Marie Degand, CHRU de Lille, Lille
3. Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU de Dijon, Dijon
4. Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU de Rennes, Rennes
5. Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU de Limoges, Limoges
6. Service de Génétique, CHU de Tours- Hôpital Bretonneau, Tours
7. Service de génétique médicale, CHU de Poitiers, Poitiers
8. Service de génétique clinique, Hôpital Jeanne de Flandres, CHRU de Lille, Lille
9. Service d'anatomie et cytologie pathologiques, CHU de Rennes, Rennes

