Famille GOU

Audrey Lamouroux

(Dossiers bordelais)

Webinar Soffoet 25/09/2020

- Couple consanguin

- Premier enfant :
  - Notion d’une épilepsie étiquetée secondaire à un traumatisme obstétrical, suivi en neuropédiatrie
- Inès née en 2011 :
  - IMG 25 SA pour myéloméningocèle L4-sacrum avec malformation d’Arnold Chiari II.

Webinar Soffoet 25/09/2020

25 SA
Myéloméningocèle lombo sacré oui mais …
L’examen foetopathologique retrouve des particularités complémentaires…

Webinar Soffoet 25/09/2020

- Couple consanguin

G4P1

- Premier enfant :
  - Notion d'une épilepsie étiquetée secondaire à un traumatisme obstétrical, suivi en neuropédiatrie
- Inès née en 2011 :
  - IMG 25 SA pour myéloméningocèle L4-sacrum avec malformation d'Arnold Chiari II.
- Dorka née en 2012 :
  - Césarienne en urgence à 31SA dans un contexte d'immobilisme, hydramnios : décès à H2
- Gina née en 2014 :
  - IMG 30SA pour récidive du syndrome familial

Webinar Soffoet 25/09/2020

Suivi obstétrical

- MSM : bHCG faible pour chacune des grossesses pathologiques
- Echographie : immobilisme fœtal, hydramnios

Webinar Soffoet 25/09/2020

Examen fœtopathologique des 3 fœtus

Examen externe

Webinar Soffoet 25/09/2020

- Peau luisante fine translucide avec érythrodermie
- Yeux entrouverts avec des paupières ne pouvant se fermer
- Absence de cil et de sourcil

Inès : IMG 25 SA

Dorka : 31SA décès à H2

Gina : IMG 30SA

Webinar Soffoet 25/09/2020

- Micrognathie

Inès : IMG 25 SA

Dorka : 31SA décès à H2

Gina : IMG 30SA

Webinar Soffoet 25/09/2020

- Ailes du nez hypoplasiques
- Orifices narinaires non perméables pour Dorka

Webinar Soffoet 25/09/2020

- Continuité entre les lèvres et les gencives sans sillon visible chez les 3 fœtus.
- Présence de boules de kératine en intrabuccal

Webinar Soffoet 25/09/2020

- Hyperkératose focale du cuir chevelu

Inès : IMG 25 SA

Gina : IMG 30SA

Webinar Soffoet 25/09/2020

- Doigts longs et fins
- Rétraction articulaire
- Voir arthrogrypose

Inès : IMG 25 SA

Dorka : 31SA décès à H2

Gina : IMG 30SA

Webinar Soffoet 25/09/2020

- OGE féminins avec description d'une adhérence entre le clitoris et les lèvres (Dorka) et lèvres fusionnées (Gina)

Dorka : 31SA décès à H2

Gina : IMG 30SA

Webinar Soffoet 25/09/2020

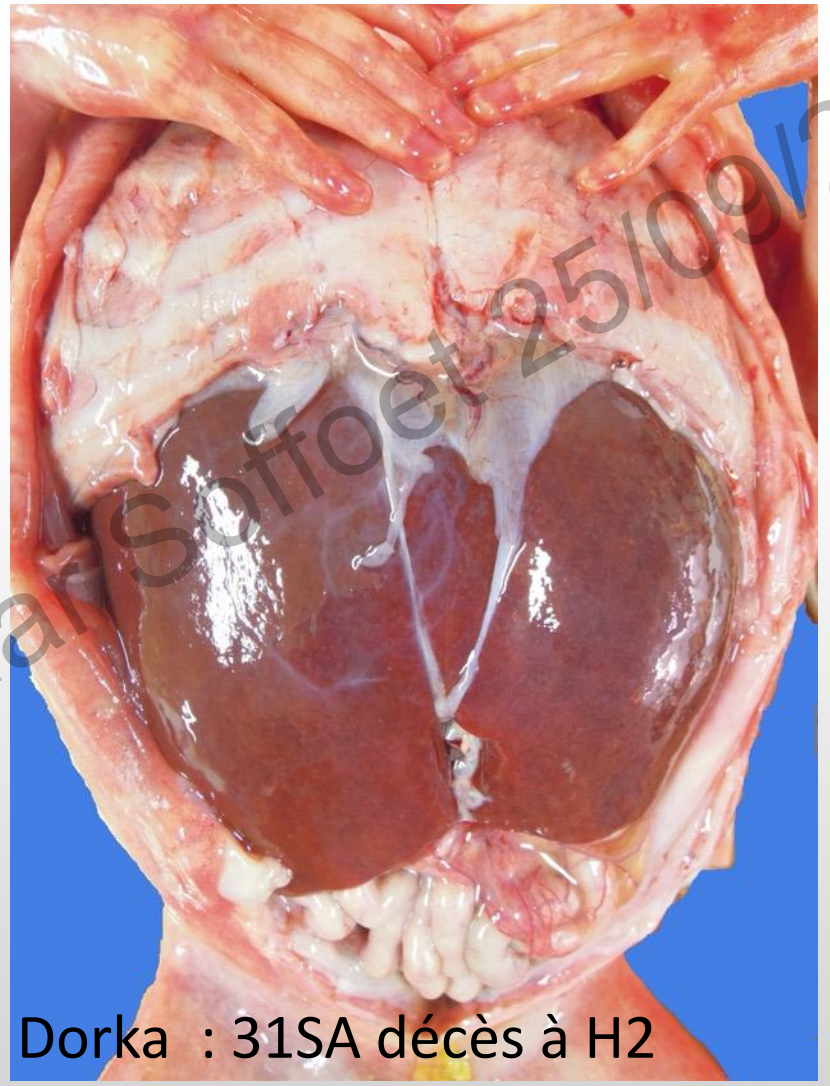
Examen fœtopathologique des 3 fœtus

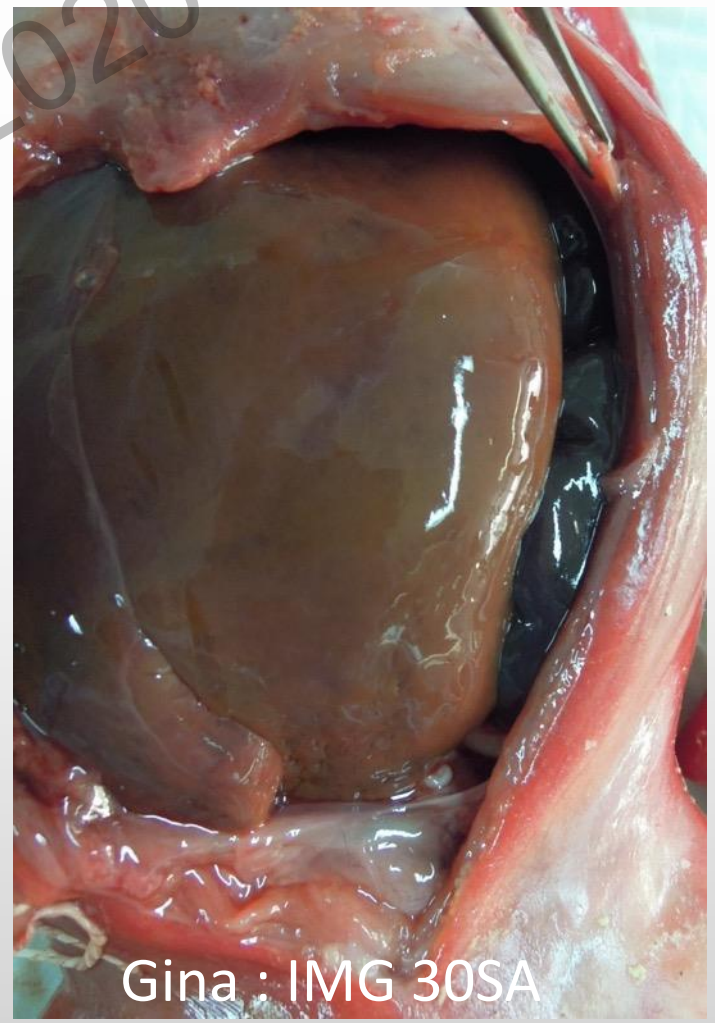
Examen interne

Webinar Soffoet 25/09/2020

- Examen interne : Hépatosplénomégalie

Inès : IMG 25 SA


Dorka : 31SA décès à H2


Gina : IMG 30SA

Webinar Soffoet 25/09/2020

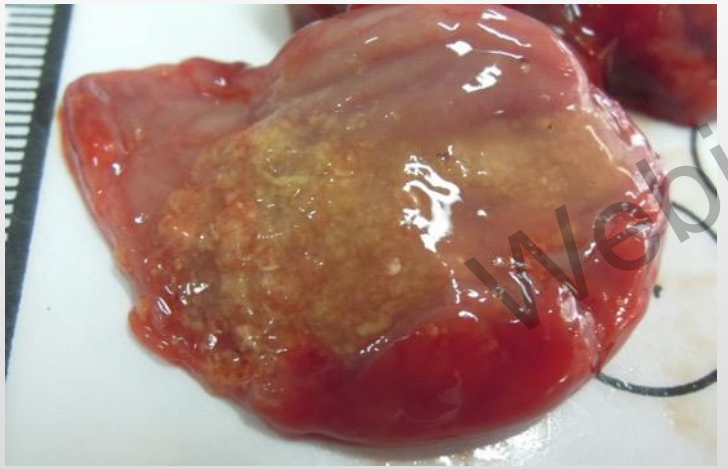
- Inès née en 2011 :
  - IMG 25 SA

- Dorka née en 2012 :
  - 31SA décès à H2

- Présence de **bouchons cornés** au niveau de l'œsophage et des voies respiratoires

- Gina née en 2014 :
  - IMG 30SA

- Présence de **nombreuses squames cornées** au niveau de l'estomac et de l'œsophage



Contenu gastrique

Webinar Soffoet 25/09/2020

Examen fœtopathologique des 3 fœtus

Examen histologique

Webinar Soffoet 25/09/2020

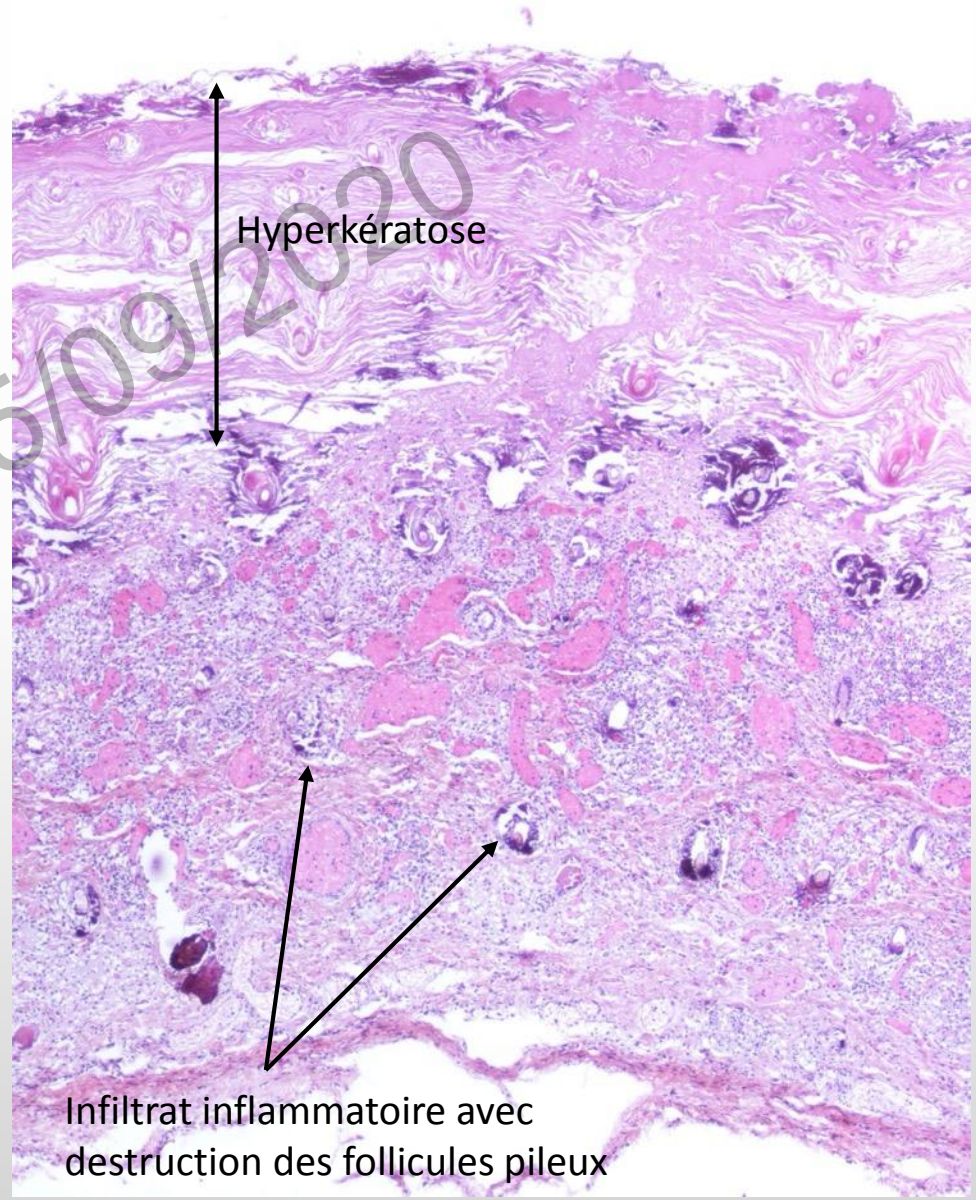
Cuir chevelu
Hyperkératose focale
Infiltrat inflammatoire
Destruction des follicules pileux

Revêtement cutané
Lésions identiques,
Infiltrat inflammatoire mononucléé touchant l'épiderme, le derme et l'hypoderme
Infiltrat composé d'élément lymphocytaire T (CD3+), avec présence de cellules multinucléées (CD68+)

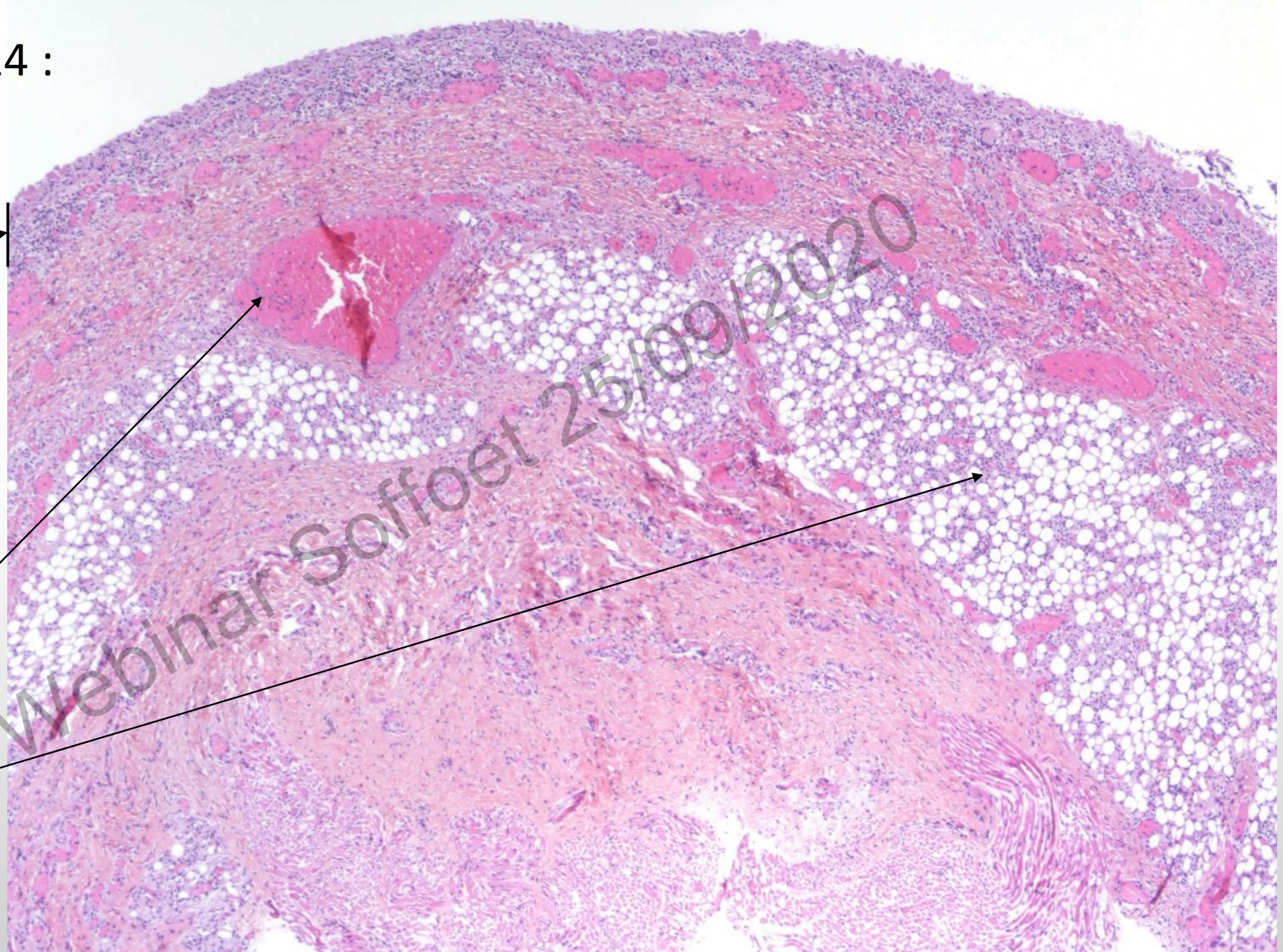
Autres organes
Infiltrat et cellules géantes retrouvés dans d'autres organes comme le poumon, le thymus, le foie etc…

Webinar Soffoet 25/09/2020

Cuir chevelu



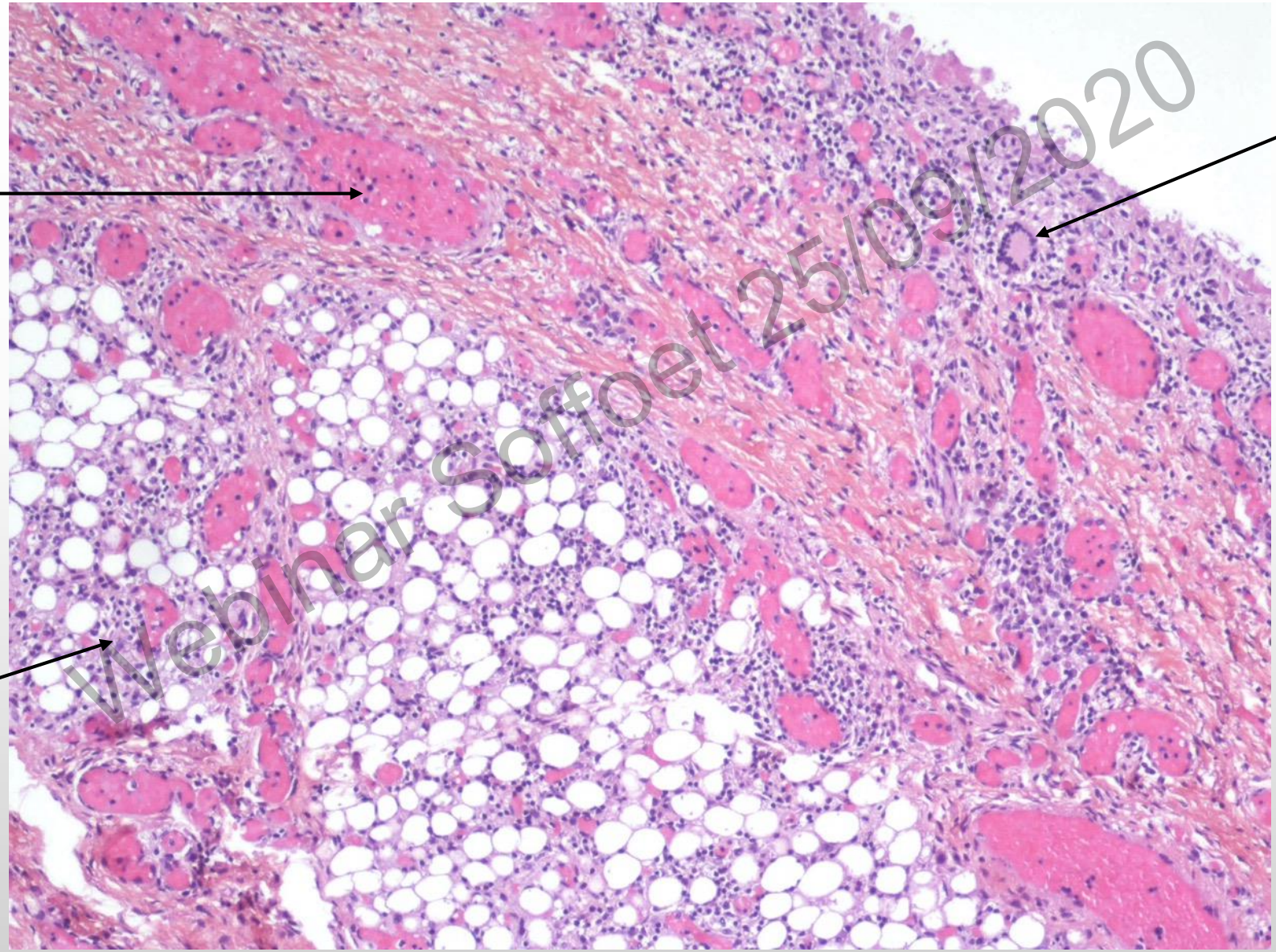
- Gina née en 2014 :
  - IMG 30SA



Webinar Soffoet 25/09/2020

- Gina née en 2014
  - IMG 30SA

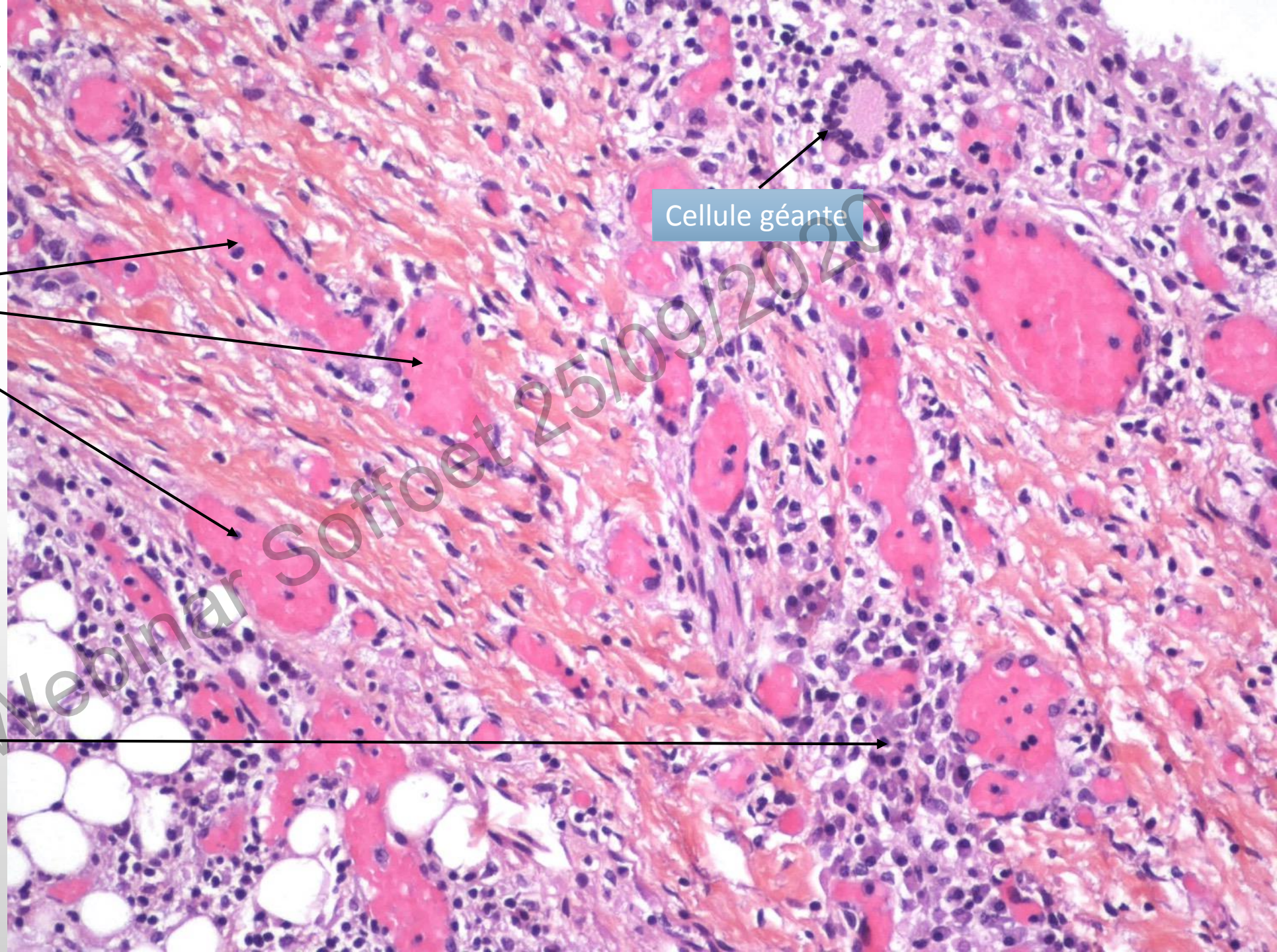
Vaisseaux congestifs+++
Erythrodermie



Erosion de l'épithélium de surface remplacé par un infiltrat lymphoïde +++ et des cellules géantes

Infiltrat lymphoïde jusque dans l'hypoderme

- Gina née en 2014
  - IMG 30SA



Webinar Soffoet 25/09/2020

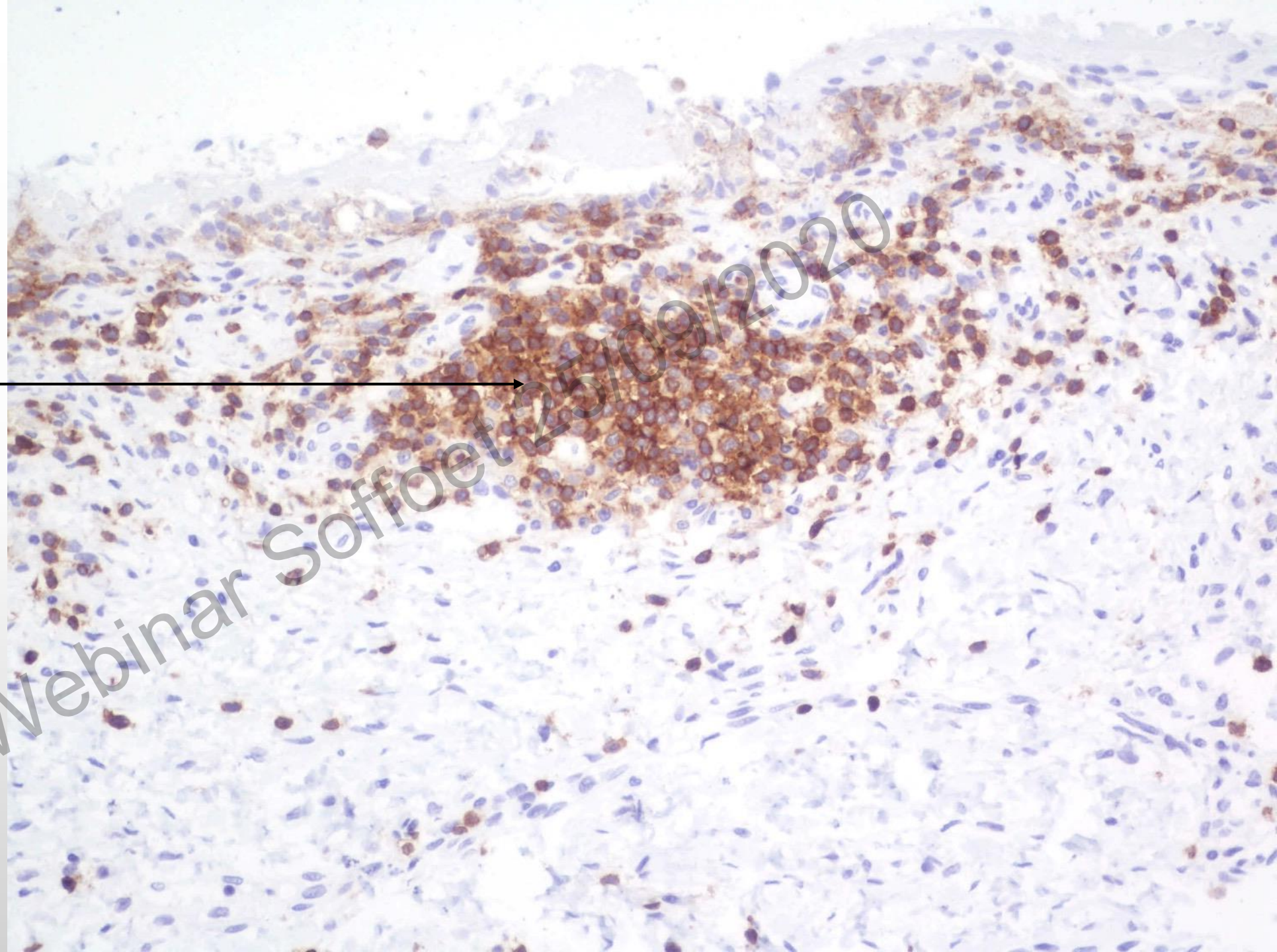
Gina née en 2014

- IMG 30SA

Immunomarquage

CD3 (lymphocytes T)

Infiltrat dermique →



Webinar Soffoet 25/09/2020

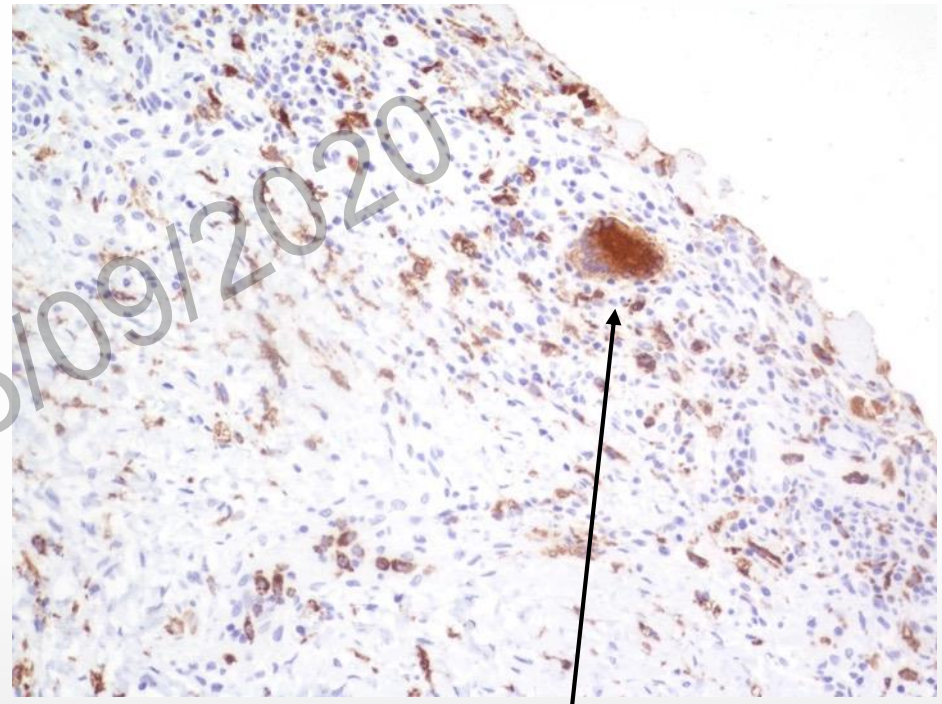
Cuir chevelu
Hyperkératose focale
Infiltrat inflammatoire
Destruction des follicules pileux

Revêtement cutané
Lésions identiques,
Infiltrat inflammatoire mononucléé touchant l'épiderme, le derme et l'hypoderme
Infiltrat composé d'élément lymphocytaire T (CD3+), avec présence de cellules multinucléées (CD68+)

Autres organes
Infiltrat et cellules géantes retrouvés dans d'autres organes comme le poumon, le thymus, le foie etc…

Webinar Soffoet 25/09/2020

Peau



Immunomarquage

CD68

Cellule géante

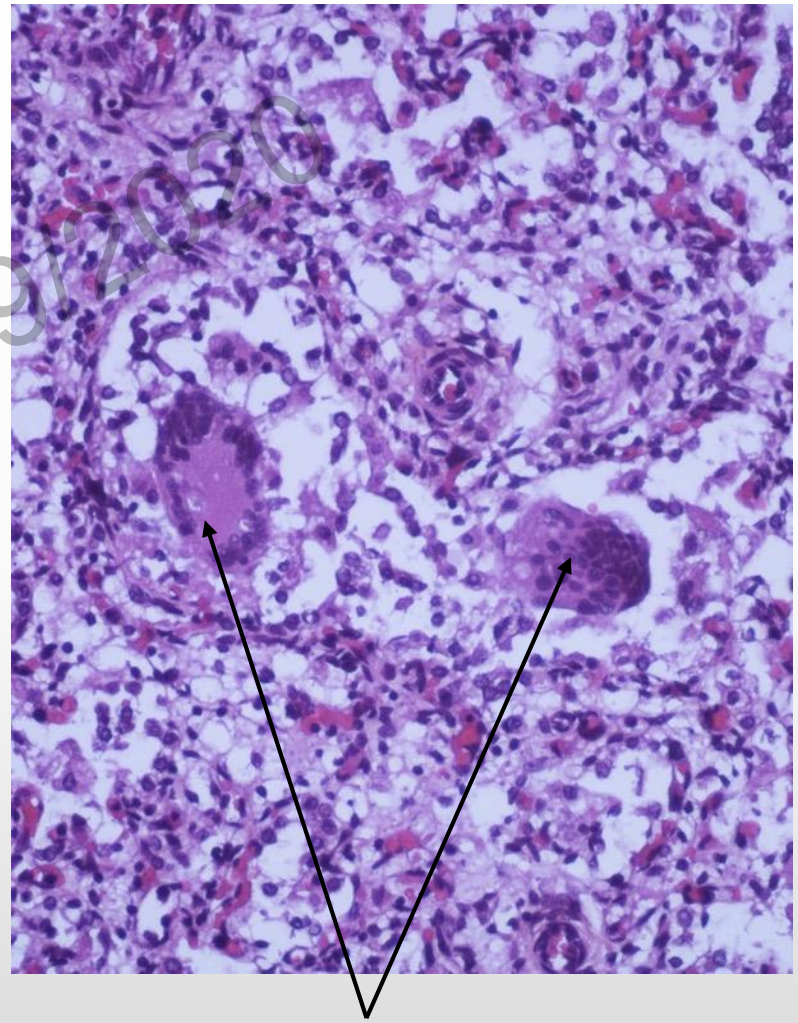
Cuir chevelu
Hyperkératose focale
Infiltrat inflammatoire
Destruction des follicules pileux

Revêtement cutané
Lésions identiques,
Infiltrat inflammatoire mononucléé touchant l'épiderme, le derme et l'hypoderme
Infiltrat composé d'élément lymphocytaire T (CD3+), avec présence de cellules multinucléées (CD68+)

Autres organes
Infiltrat et cellules géantes retrouvés dans d'autres organes comme le poumon, le thymus, le foie etc…

Webinar Soffoet 25/09/2020

Poumon



Cellules géantes

Dans la littérature,

- Un autre cas avec spina bifida sacré

Webinar Soffoet 25/09/2020

Manning MA, Cunniff CM, Colby CE, El-Sayed YY, Hoyme HE. Neu–Laxova syndrome: Detailed prenatal diagnostic and post-mortem findings and literature review. American Journal of Medical Genetics Part A. 2004;125A(3):240–9

Syndrome de Neu Laxova : AR, léthal

	Signes présents dans ces observations	Signes absents de ces observations
DPN	• Hydramnios • Restriction des mouvements fœtaux	• RCIU, microcéphalie • Proptosis, absence de paupières • Rétrognathie
Examen externe	• RCIU • Ichtyose sévère • Proptosis sévère avec ectropion et hypertélorisme • Micrognathie	• Microcéphalie avec front fuyant • Ichtyose type bébé collodion • Lèvres épaisses, la bouche arrondie et ouverte
Triade dermato	• Ichtyose • Excès de graisse sous cutanée avec hypertrophie des cellules adipeuses • Œdème	
Os		• Amincissement de la corticale des os longs
Anomalies du SNC		• Lissencéphalie de type III, Hypoplasie cérébelleuse et du tronc cérébral, Ventricules élargis, Calcifications intracraniennes, Anomalie de Dandy Walker, Agénésie du corps calleux

Webinar Soffoet 25/09/2020

Identification des bases génétiques du syndrome de Neu Laxova

Webinar Soffoet 25/09/2020

Identification mutation dans le gène PHGDH

Syndrome de Neu laxova 1 : mutations du gène PHGDH (MIM 256520)

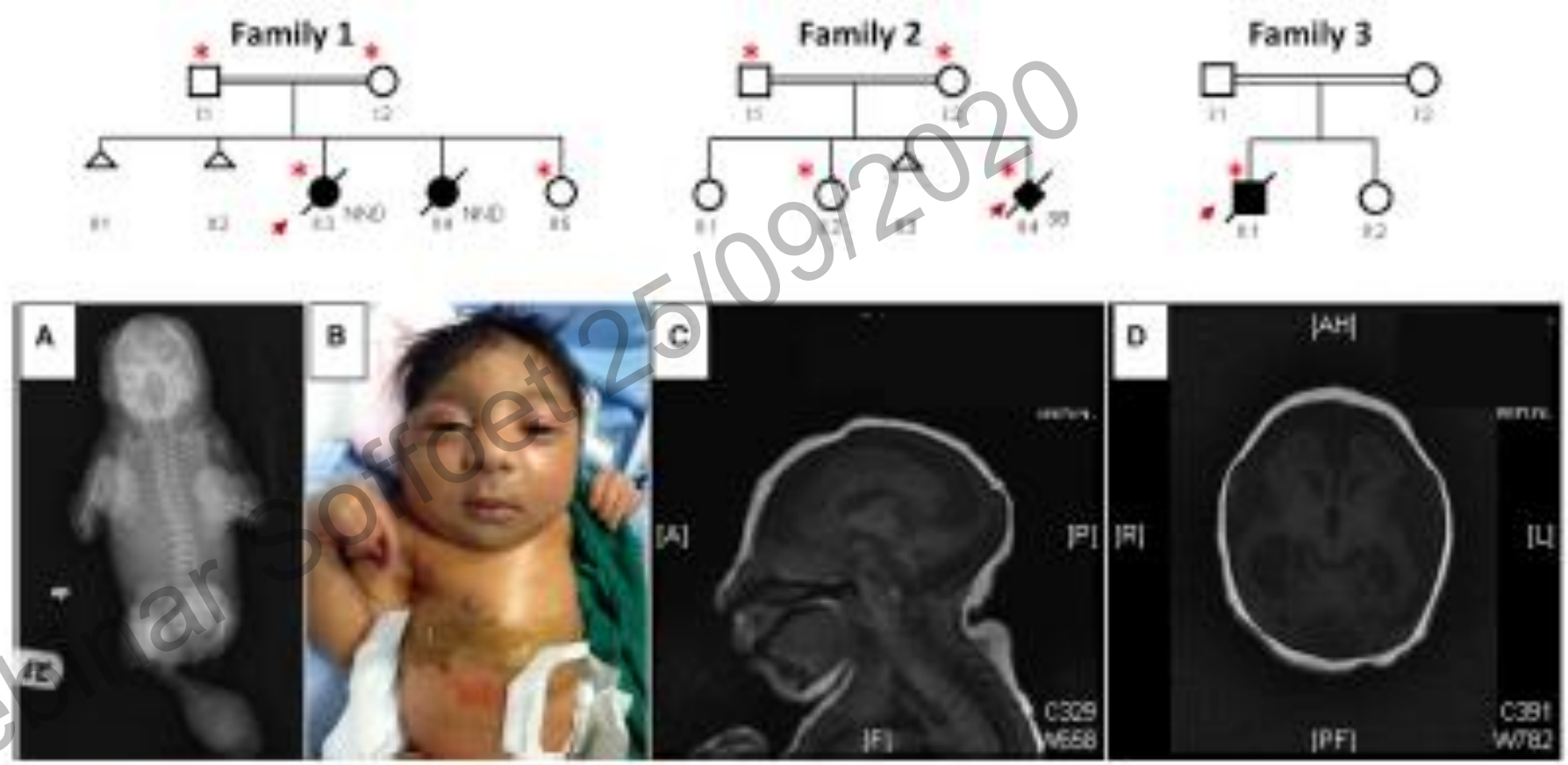
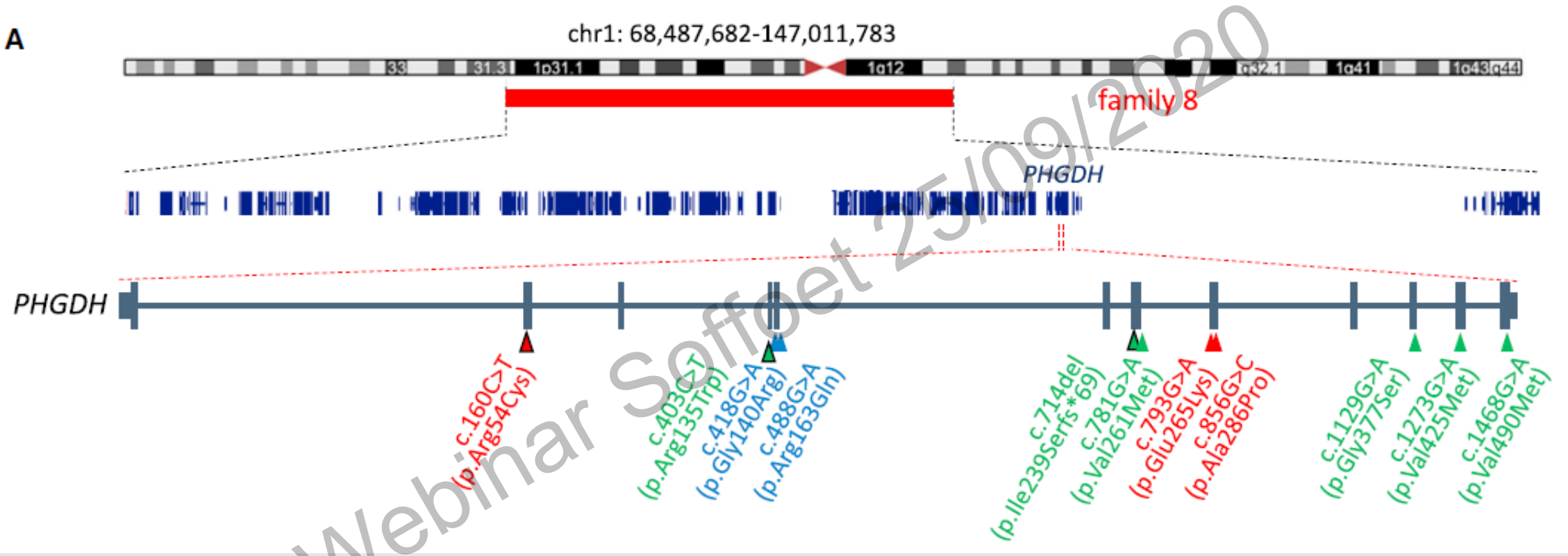


Figure 1. Pedigrees and Clinical Images of the Study Families
The index individual is indicated in each pedigree by an arrow, and asterisks denote individuals whose DNA was available for analysis. Abbreviations are as follows: NND, neonatal death; and SB, stillbirth.
(A) A babygram imaging of the index individual from family 2 shows small distorted calvarial bones without gross vertebral or tubular bone deformity.
(B) A photograph of the index individual from family 3 shows microcephaly, generalized collodion-like ichthyosis, a sloping forehead, a broad nose, large ears, a short neck, spastic long fingers, and fixed contractures of the extremities.
(C and D) Axial (C) and sagittal (D) MRI of the index individual from family 3 shows a markedly atrophic and small brain with significant ventriculomegaly but normal appearance of the brainstem.

Shaheen R, Rahbeeni Z, Alhashem A, Faqeih E, Zhao Q, Xiong Y, et al. Neu-Laxova Syndrome, an Inborn Error of Serine Metabolism, Is Caused by Mutations in PHGDH. The American Journal of Human Genetics. 2014 Jun 5;94(6):898–904.

Web par ppfoet 25/09/2020

Syndrome de Neu laxova 1 : mutations du gène PHGDH (MIM 256520) identifiées dans d'autres familles



Webinar Soffoet 25/09/2020

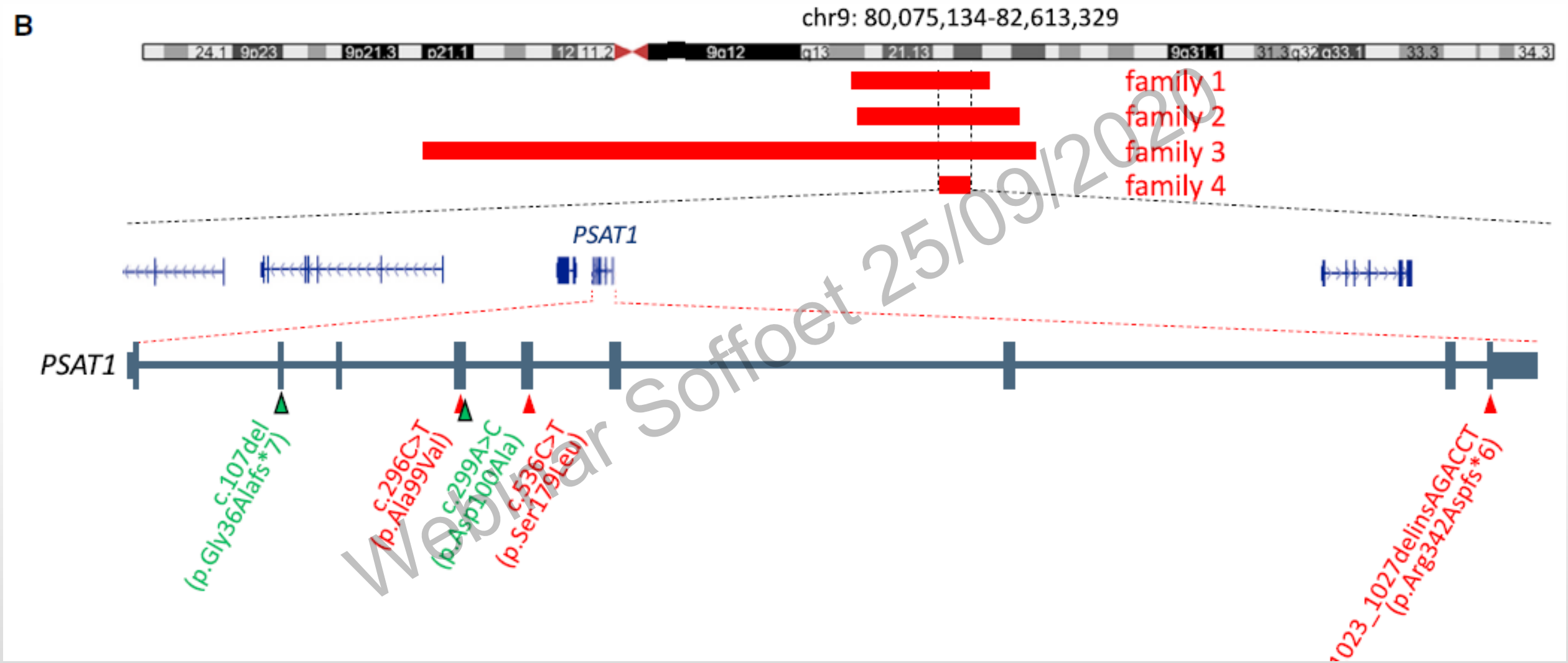
Acuna-Hidalgo R, Schanze D, Kariminejad A, Nordgren A, Kariminejad MH, Conner P, et al. Neu-Laxova Syndrome Is a Heterogeneous Metabolic Disorder Caused by Defects in Enzymes of the L-Serine Biosynthesis Pathway. The American Journal of Human Genetics. 2014 Sep 4;95(3):285–93.

Découverte de 2 mutations supplémentaires dans la phosphosérine aminotransférase 1 (PSAT1) et la phosphosérine phosphatase (PSPH) ont été identifiées (Acuna-Hidalgo et al.2014).

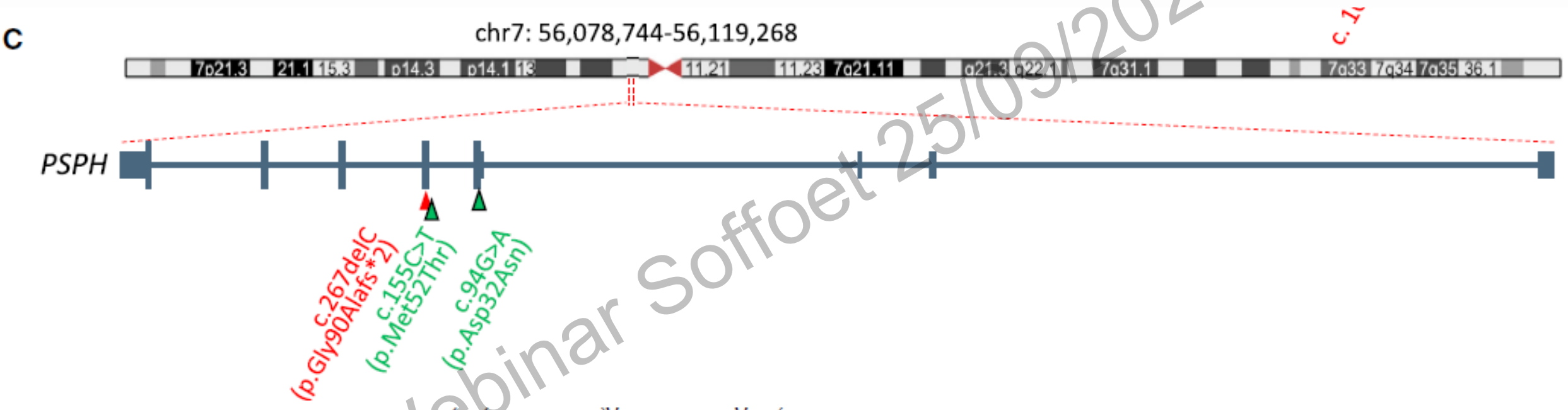
Syndrome de Neu Laxova 2 : mutations du gène PSAT1 (MIM 616038) (Phénotype clinique identique)

Ces gènes sont impliqués dans la voie de synthèse de la sérine qui est nécessaire à la synthèse des lipides cérébraux. Des troubles de la voie du métabolisme de la sérine, y compris une mutation non létale du gène PHDGH, ont été associés à un retard psychomoteur, à une microcéphalie et à des convulsions chez les nouveau-nés ou les enfants

Webinar Sofmet 25/09/2020



Webinar Soffoet 25/09/2020



Webinar Soffoet 25/09/2020

(C) In one family (family 10), we identified a homozygous *PSPH* frameshift mutation (56.0–56.1 Mb) located on chromosome 7. The mutations are depicted at the cDNA level (red triangle) with their protein consequences below. A *PSPH* mutation has been previously reported in a child with serine-deficiency syndrome and Williams-Beuren syndrome (green triangle).[8]
Triangles outlined in black depict heterozygous mutations, whereas triangles with no outline depict homozygous mutations.

Table 1. Summary of Genetic Findings in 12 Probands with NLS

Proband	Gene	cDNA Mutation	Nucleotide Conservation (PhyloP)	EVS Frequency	Protein Substitution	Mode of Mutation Identification	Homozygosity
1[a]	*PSAT1*	c.1023_1027delinsAGACCT	NA	0	p.Arg342Aspfs*6	WES and CE	chr9: 70,999,315–84,300,694 (rs17081271–rs2244337)[b]
2[a]	*PSAT1*	c.296C>T	4.08	0	p.Ala99Val	WES	chr9: 71,704,827–87,455,347 (rs953588–rs4486281)[c]
3[a]	*PSAT1*	c.536C>T	6.26	0	p.Ser179Leu	WES of father	chr9: 27,601,332–89,030,832 (rs480866–rs416513)[c]
4[d]	*PSAT1*	c.296C>T	4.08	0	p.Ala99Val	CE	chr9: 80,075,134–82,613,329 (rs1547190–rs10780348)[c,e]
5[a,f]	*PSAT1*	c.296C>T	4.08	0	p.Ala99Val	CE	NA
6	*PSAT1*	c.[296C>T];[536C>T]	4.08; 6.26	0; 0	p.[Ala99Val]; [Ser179Leu]	CE	NA
7	*PHGDH*	c.160C>T	1.9	0	p.Arg54Cys; deletion[e]	WES	NA
8[a]	*PHGDH*	c.793G>A	5.53	0	p.Glu265Lys	CE	chr1: 68,487,682–147,011,783 (rs11209200–rs3806218)[c]
9[a]	*PHGDH*	c.856G>C	3.11	0	p.Ala286Pro	CE	NA
10[a,f]	*PSPH*	c.267delC	NA	0	p.Gly90Alafs*2	CE	NA
11[a]	*PSPH*	c.662G>A	NA	NA	p.Gly221Glu[g]	WES	no overlap with the three genes
12[a]	none	NA	NA	NA	NA	NA	no overlap with the three genes

Abbreviations are as follows: CE, capillary electrophoresis and Sanger sequencing; EVS, NHLBI Exome Sequencing Project Exome Variant Server; NA, not available; and WES, whole-exome sequencing.
[a]Consanguineous.
[b]LOH mapped by WES.
[c]LOH mapped by array.
[d]Distant relationship of parents was shown by array data.
[e]Minimally deleted region is chr1: 120,276,386–120,280,721.
[f]No material from the index individual was available for testing.
[g]On the basis of linkage and segregation data, this variant is not considered disease causing.

Webinar Soffoet 25/09/2020

Acuna-Hidalgo R, Schanze D, Kariminejad A, Nordgren A, Kariminejad MH, Conner P, et al. Neu-Laxova Syndrome Is a Heterogeneous Metabolic Disorder Caused by Defects in Enzymes of the L-Serine Biosynthesis Pathway. The American Journal of Human Genetics. 2014 Sep 4;95(3):285–93.

Conclusion,

- Intérêt de poursuivre les explorations dans cette famille
- Discuter Génome dans le cadre de PFMG sous l'indication génodermatose

Webinar Soffoet 25/09/2020

Bibliographie

- Manning MA, Cunniff CM, Colby CE, El-Sayed YY, Hoyme HE. Neu–Laxova syndrome: Detailed prenatal diagnostic and post-mortem findings and literature review. American Journal of Medical Genetics Part A. 2004;125A(3):240–9.
- Manar A-L, Asma B. Neu–Laxova syndrome: A new patient with detailed antenatal and post-natal findings. American Journal of Medical Genetics Part A. 2010;152A(12):3193–6.
- Acuna-Hidalgo R, Schanze D, Kariminejad A, Nordgren A, Kariminejad MH, Conner P, et al. Neu-Laxova Syndrome Is a Heterogeneous Metabolic Disorder Caused by Defects in Enzymes of the L-Serine Biosynthesis Pathway. The American Journal of Human Genetics. 2014 Sep 4;95(3):285–93.
- Shaheen R, Rahbeeni Z, Alhashem A, Faqeih E, Zhao Q, Xiong Y, et al. Neu-Laxova Syndrome, an Inborn Error of Serine Metabolism, Is Caused by Mutations in PHGDH. The American Journal of Human Genetics. 2014 Jun 5;94(6):898–904.
- OMIM # 256520 NEU-LAXOVA SYNDROME 1; NLS1
- OMIM # 616038 NEU-LAXOVA SYNDROME 2; NLS2
- Gene Review PSAT1, PHGDH, PSPH

Webinar Sofmort 25/09/2020

Je vous remercie de votre attention !