

Retard sévère de croissance, déficit psychomoteur, dysmorphie faciale - un cas de duplication de novo de 15q21.2-q24.1.

Elena Braha^{1,3}, Cristina Rusu¹, Sandrine Chantot-Bastarud², Irene Netchine², Adina Manolachie³, Iulia Crumpei³, Alina Fador³, Ioana Armasu³, **Carmen Vulpoi³**

1- Service de génétique médicale, Université de Médecine et de Pharmacie « Grigore T Popa » Iasi, Roumanie ; 2- Service de génétique et embryologie médicales, CHU Paris Est - Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, PARIS, FRANCE ; 3- Service d'endocrinologie, Université de Médecine et de Pharmacie « Grigore T Popa » Iasi, Roumanie



La duplication 15q est une anomalie chromosomique très rare due à une duplication partielle du bras long du chromosome 15.

Les patients présentent:

- retard mental et de croissance,
- troubles d'apprentissage,
- micro-dolichocéphalie,
- manifestations oculaires: épicanthus, blépharoptosis, fentes palpébrales rétrécies, antimongoloïdes, strabisme,
- nez proéminent,
- micrognathie,
- implantation basse des oreilles.

Pour le point de cassure entre **15q15** et **15q24** (une duplication de l'extrémité du chromosome) les caractéristiques sont:

- 2/3 à 3/4 des bébés avaient une taille et un poids normaux à la naissance (leur croissance ayant été lente);
- retard de développement et des difficultés d'apprentissage ;
- doigts et orteils atypiques ;
- faible tonus musculaire;
- des anomalies faciales très subtiles, un visage asymétrique ;
- épilepsie [Faivre 2002; Zollino 1999; Chandler 1997].

Une **duplication 15q21-q24** chevauchant partiellement celle présentée par le proposant a déjà été décrite [Browne CE et al, 2010]

CAS CLINIQUE

- Le proposant - nourrisson de sexe féminine
- parents jeunes (31 ans à la naissance de l'enfant), sains, non-consanguins
- pas d'antécédents familiaux importants
- grossesse compliquée par oligo-amnios sévère et retard de croissance intra-utérin
- à la naissance (33 semaines d'aménorrhée): artère ombilicale unique
- taille de naissance = 38 cm, poids = 1200 g, périmètre crânien = 29 cm

- traits dysmorphiques: scaphocéphalie, fontanelle antérieure agrandie avec des sutures largement espacées, hypertélorisme, sourcils épais et larges, ensellure nasale large, lèvres minces, oreilles implantées bas, en rotation postérieure et décollées;
- L'enfant a souffert d'un retard de croissance et de développement psychomoteur

* Photos disponible avec l'autorisation de la famille.



Tab. I. Les analyses supplémentaires

Âge	Taille cm	Âge osseux	IGF1 ng/ml	IGFBP3 µg/ml	GH mIU/l	25-OH vit D ng/ml	Ca mmol/l	PTH ng/l	fonction thyroïdienne (fT4 pg/ml; TSH mU/l)	Maladie coeliaque	Autres
nouveau-né	38										
1 an 6 mois	67 (-4.1 DS)	1 an 3 mois	32 (-1.72 DS)	2 (-0.25 DS)	9.37 (0.2-20)	33.1 (17-53)	2.33	43.2 (8-49)	fT4 = 10.48 (5.5-12) TSH = 4.19 (0.5-4)		Potentielle évoquée auditive; Altérées
2 an 5 mois	74 (-5.38 DS)	1 an 6 mois	<25							anticorps antitransglutaminase = 0.3 U/ml (n <10) anticorps anti gliadine = 0.6 U/ml (n <10)	otite moyenne chronique

Caryotype

Probant - 46,XX, add 15q
Parents - normal

Analyse de microarray SNP

arr[hg 19] 15q21.2q24.1 (52,000,086-74,820,014)x3
= duplication interstitielle des bandes 15q21.2 à 15q24.1 d'environ 22,8 Mb

FISH analyse: avec les sondes RP11-178D12 (15q21.3) et RP11-325L12 (15q22.31)

- a montré une duplication directe de novo pour le proposant (fig. 1)
- normale pour les parents

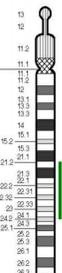


Fig. 1. La région dupliquée du chromosome 15q
Le trait vert indique approximativement la région des duplications distales

DISCUSSION

- SNP microarray a révélé une duplication de novo 15q21.2-q24.1

Tab. II. Les caractéristiques clinique pour les cas avec duplication partielle 15q (adaptée C E BROWNE et al, 2000)

Traits dysmorphiques	Le proposant	D'autres cas rapportés
Retard mental	+	27/27
Tonus musculaire faible	+	14/24
Hypertonie	-	7/25
Convulsions	-	9/27
Retard de croissance	+	14/25
Microcéphalie	+	15/29
Un visage asymétrique	-	17/24
Obliquité antimongoloïde des fentes palpébrales	-	19/26
Ptose palpébrale	+	9/16
Nez proéminent	-	26/27
Philtrum long	+	22/28
Coins de bouche tombants	+	18/21
Palais ogival	-	17/17
Fissure médiane de la lèvre inférieure	-	12/14
Micrognathie	+	25/28
Les joues pleines	+	14/20
Pectus excavatum	-	15/21
Scoliose	-	12/18
Cou court	-	17/25
Arachnodactylie	-	9/12
Camptodactylie	-	7/7
Anomalies cardiovasculaires	-	19/29

- duplication partielle 15q - cas rapportés avec des troubles de croissance (taille grand ou petit) → la probabilité d'existence des gènes impliqués dans la croissance

- Dans notre cas - retard sévère de développement + âge osseux retardé → le GH traitement doit être discuté et instauré concernant l'efficacité sur la taille finale (IGF1 ↓ + GH normale => résistance au GH ? => la nécessité des tests de stimulation GH ou IGF1)

- Conseil génétique: risque de récurrence faible (les tests génétique pour les parents = normaux)

CONCLUSION

- ❖ A notre connaissance, c'est le premier cas rapporté de duplication 15q21.2-q24.1
- ❖ Le large éventail de phénotypes associés à duplication 15q représente un problème pour les études de corrélation génotype-phénotype, une évaluation clinique fiable des patients et le conseil génétique
- ❖ La future administration de la thérapie GH a été discutée l'opportunité de la thérapie avec Gh a été discutée
- ❖ Le syndrome de duplication 15q21.2-q24.1 soulève de réelles difficultés psychologiques et sociales.

Références :

1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21101100/>
2. Kim EY, Kim YK, Kim MK, Jung JM, Jeon GW, Kim HR, Sim JB. A case of de novo duplication of 15q24-q26.3. Korean J Pediatr. 2011 Jun;54(6):267-71.
3. Browne CE, Hatchwell E, Protopapas A, Ramos J. Duplication of medial 15q confirmed by FISH. J Med Genet. 2000 Aug;37(8):E10. Erratum in: J Med Genet 2001 Jun;38(6):423a. Protopapas A [corrected to Protopapas A].
4. Caroline Astbury. Clinical Cytogenetics. An Issue of Clinics in Laboratory Medicine. Imprint: Saunders, 2011. ISBN: 978-1-4557-7985-5
5. Yip MY, Parsons A, Hulst M (1982) A de novo tandem duplication 15q21-qter) mosaic. Clin Genet 22:1-6.
6. Lacro RV, Lyons Jones K, Mascarello JT, Jones OW, Wilson N, Jones MC (1987) Duplication of distal 15q: report of five new cases from two different translocation kindreds. Am J Med Genet 26:719-728.
7. Kristofferson U, Bergwall B (1984) Partial trisomy 15q25qter) in two brothers. Heredit 100:7-8. Orye E, Laureys G, Verhaeren H (1985) Mosaic and non-mosaic trisomy 15q2. Ann Genet Paris 28:58-60.