

Syndrome de Currarino atypique avec hexadactylie pré-axiale : remaniement complexe en 7q36.3 en prénatal



A. Liquier^{1,3}, M. Becker¹, L. Raymond¹, A. Bourgain², S. Amat³, B. Broussin³, G. André⁴, F. Escande⁵, M. Nouchy¹, G. Egea¹

1 - Laboratoire Biomnis, Département de Cytogénétique et Génétique, Lyon.

2 - Centre hospitalier cote basque, service de Gynécologie-Obstétrique, Bayonne.

3 - Hôpital Bagatelle, CPDPN, Bordeaux.

4 - CHU, unité de fœtopathologie, Bordeaux.

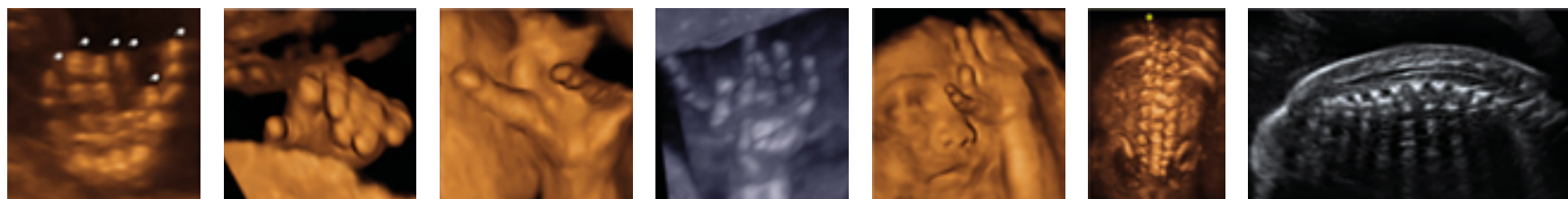
5 - CHU, Laboratoire de Biochimie, Biologie moléculaire, Lille.

Introduction

G. Currarino a rapporté, il y a plus de 30 ans, 3 cas d'une association malformative particulière associant 3 atteintes congénitales exclusivement localisées au pôle caudal, qualifiée de « triade de Currarino » : une agénésie sacrée partielle en cimeterre, une malformation ano-rectale et une tumeur sacro-coccygienne pré-sacrée. En 1998, le gène *HLXB9*, depuis 2008 gène *MNX1*, situé au locus 7q36, a été identifié comme facteur causal de la maladie dans la moitié des cas, avec un mode de transmission autosomique dominant. Le gène *MNX1* code le facteur de transcription avec homeobox HB9. Au vu des séries rapportées et de l'analyse phénotypique des cas mutés, la triade est au moins une « quadriade » associant des malformations du cône terminal de la moelle dans 70% des cas. Le syndrome de Currarino apparaît donc comme un large spectre clinique, conséquence d'une séquence malformative débutée à un stade précoce de l'embryogenèse, aux formes d'atteintes de gravité variable. Nous rapportons un cas anténatal associé à une hexadactylie pré-axiale et soulignons une association syndromique originale expliquée par un remaniement chromosomique complexe en 7q36.3.

Cas Clinique

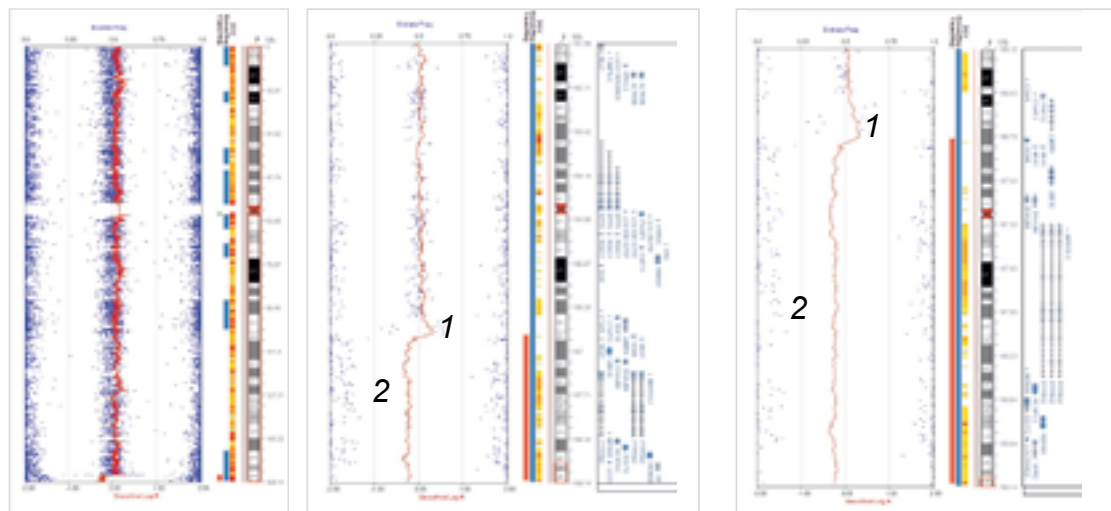
Nous rapportons la grossesse d'une patiente primigeste de 27 ans, CN : 2.52mm (LCC : 52mm), MSMT1 : 1/10, (PAPP-A : 0.14MoM), marquée par l'observation de malformations échographiques au 2^e trimestre : polydactylie pré-axiale bilatérale des deux mains avec pouce triphalangé, dysmorphie faciale, moelle attachée basse, malformations sacrée et ano-rectale.



Résultats

L'examen du caryotype fœtal sur villosités chorales, sur indication de MSM est sans anomalie identifiée : 46,XY. Une exploration secondaire sur liquide amniotique exclut une mutation de *SALL1* (Townes-Brocks syndrome #107 480) et la réalisation d'une ACPA met en évidence une anomalie complexe en 7q36.3, associant un gain d'une copie de 201 Kb et une perte d'une copie de 2.37 Mb de novo considérées comme pathogènes :

46,XY.arr[hg19]7q36.3(156,507,281_156,708,467)x3,7q36.3(156,744,127_159,119,486)x1.ish del(7)(q36.3q36.3)(D7S427-,D7S486-)dn

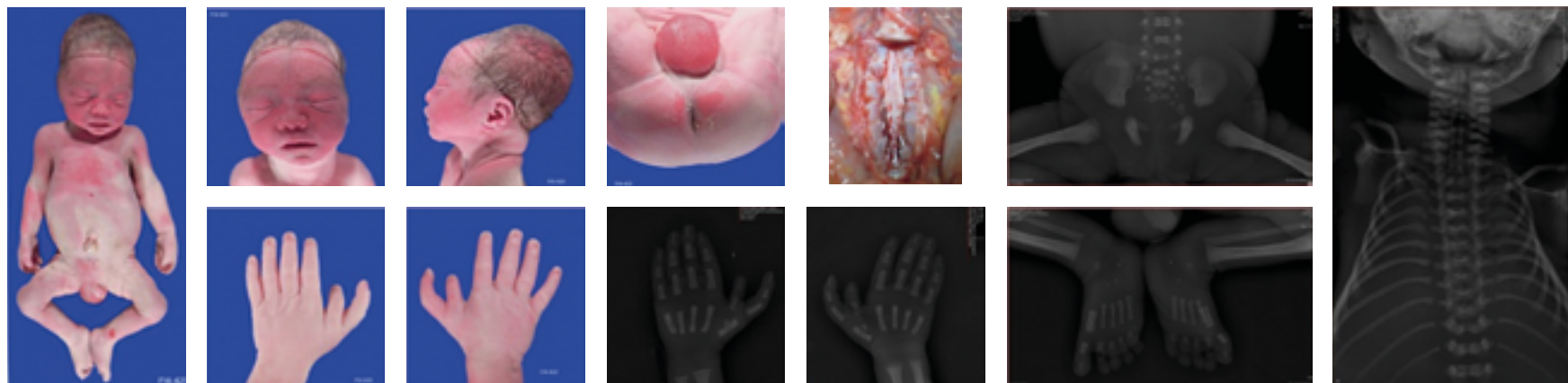


1 : gain de copie de localisation (201 Kb) 156,507,281-156,708,467 : contenant une partie du gène *LMBR1* et *NOM1*.

2 : perte de copie de localisation (2.37 Mb) 156,744,127_159,119,486 : contenant *HLXB9* (ou *MNX1*).

Un complément d'imagerie (IRM et scanner fœtaux) confirme une moelle attachée basse, sans malformation cérébrale avec agénésie partielle sacrée après S3, sans autre anomalie squelettique visible.

L'examen fœtopathologique après IMG (33SA) retrouve : des fentes vertébrales au niveau cervical et thoracique, des ponctuations tarsiennes, un sacrum rudimentaire (S1,S2) tronqué après S3, une dysmorphie faciale (angle facial plat, hypertélorisme, plis sous orbitaires marqués, oreilles en rotation postérieure), un anus discrètement rétro posé, perméable, sans complexe sphinctérien, une petite tumeur pré-sacrée constituée par l'ectopie de tissu neuroglial, une hexadactylie pré-axiale bilatérale des mains avec duplication du 1^{er} métacarpien.



Discussion / Conclusion

Le fœtus rapporté dans notre observation est porteur d'un syndrome de Currarino (#1760450) caractéristique mais très atypique dans sa présentation, en relation avec une anomalie cytogénétique complexe associant une perte de copie de 2.37 Mb emportant le gène *HLXB9* (ou *MNX1*) impliqué dans ce syndrome et un gain de copie de 201 Kb concernant le gène *LMBR1* probablement responsable de la polydactylie pré-axiale avec pouce triphalangé. Cette anomalie de la morphogenèse des membres supérieurs apparaît probablement en relation avec une duplication de la région régulatrice *ZRS* du gène *sonic hedgehog* (*SHH*) situé dans l'intron 5 du gène *LMBR1*. Le phénotype Binder *mild* (angle facial plat), pourrait également être en lien avec le rôle connu de cet élément de régulation *ZRS*, sur l'expression du gène *SHH*, avec une forme mineure d'holoprosencéphalie.

Références

Currarino G, Coln D, Vottele T. Triad of anorectal, sacral, and presacral anomalies. AJR Am J Roent. 1981;137: 395-8.
Ross, A. J., Ruiz-Perez, V., Wang, Y. et al. A homeobox gene, HLXB9, is the major locus for dominantly inherited sacral agenesis. Nature Genet. 1998, 20: 358-361.
Wang, J., Spitz, L., Hayward, R. et al. Sacral dysgenesis associated with terminal deletion of chromosome 7q: a report of two families. Europ. J. Pediat. 1999, 158: 902-905.

Gurnett C.A., Bowcock A.M., Dietz F.R. et al. Two novel mutations in the long-range SHH enhance. AJMG. 2007, 143A:27-32
Xing X.S., Zhu H.W., C. Chen C et al Mutation analysis of a Chinese pedigree with triphalangeal thumb-polysyndactyly syndrome. Genet Mol Res. 2014, 13 (1): 246-254