

Le syndrome de Digeorge : à propos d'un cas documenté chez le sujet mélanoderme

ALAO* M.J.^{1,2}, LALEYE A.², LALYA F.¹, ADJAGBA M.², PADONOU C.¹, HERENS C.³, DARBOUX R.² et AYIVI B¹

RESUME

Le syndrome de Digeorge est une maladie génétique à expression phénotypique très variable. Il associe entre autre une agénésie thymique, une absence des parathyroïdes entraînant une hypocalcémie, des malformations diverses surtout cardiaques et une dysmorphie faciale caractéristique. Celle-ci passe souvent inaperçue pour des praticiens non avertis. Cette pathologie est dans la majorité des cas secondaire à une microdélétion 22q11 dont la mise en évidence en Afrique est compliquée par l'absence de structures adéquates. Ceci rend difficile le diagnostic d'où la rareté factice des cas chez nous. Les auteurs rapportent ici un cas de syndrome de Digeorge chez un patient noir africain d'origine béninoise ; ils mettent un accent particulier sur les difficultés de diagnostic et les principaux signes d'appel.

Mots-clés : syndrome de Digeorge, microdélétion 22q11, anomalies conotruncales

Abstract

The Digeorge syndrome is a Chromosomal genetic disease. Its phenotypic expression is highly variable. This chromosomal abnormality associates a thymic agenesis, an absence of parathyroid gland involving a hypocalcemia, various malformations especially cardiac and a characteristic facial dysmorphism. The most frequent cardiac defects include Tetralogy of Fallot, Interrupted aortic arch, and Ventricular septal defect. This one passes often unperceived for not informed physicians. This pathology is in the majority of case due to a 22q11 microdélétion of which the description in Africa is complicated by the absence of adequate structures since cytogenetic laboratories are not available in most of countries. This makes difficult the diagnosis and leads to a factitious scarcity of the disease. The authors report here a case of Digeorge syndrome on an African black patient from Republic of Benin; they lay a particular stress on the difficulties of diagnosis and the main signs that must oblige practitioners to think about this chromosomal disease.

Key-words : Digeorge syndrome, 22q11 deletion, cardiac defect

INTRODUCTION

Décrit en 1965 par Angelo Digeorge, le syndrome de Digeorge a une expression phénotypique très variable. Il associe une dysmorphie faciale caractéristique, une agénésie thymique, une absence des parathyroïdes entraînant une hypocalcémie, et des malformations cardiaques conotruncales. Ce syndrome est aussi appelé syndrome cardio-vélo-facial de Shprintzen (fente palatine, cardiopathie, dysmorphie faciale). Les patients atteints peuvent présenter un retard mental et des troubles du comportement (3).

Son étiologie n'a été reconnue qu'aux débuts des années 90 avec la découverte d'une microdélétion de la première bande de la première région du bras long du chromosome 22 (del 22q11) chez la plupart des patients suspects. Un petit nombre des patients présentent plutôt une délétion 10q13. Cependant, à l'étape actuelle des connaissances scientifiques, certains patients ne présentent aucune anomalie génétique (7).

Dans la plupart des observations en Afrique, le diagnostic de certitude du syndrome de

Digeorge à l'instar de celui des autres syndromes microdélétionnels est souvent limité par l'absence de moyen d'investigation en cytogénétique surtout moléculaire.

Nous rapportons ici un cas documenté de syndrome de Digeorge observé chez un sujet mélanoderme d'origine béninoise. Nous mettons en exergue les particularités cliniques retrouvées, discutons des difficultés diagnostiques surtout de confirmation en cytogénétique moléculaire et rappelons les principaux signes d'appel.

¹Service de Pédiatrie et Génétique Médicale, Centre National Hospitalier et Universitaire, 01 BP Cotonou

²Laboratoire de Cytogénétique, Faculté des Sciences de la Santé, 01 BP 188 Cotonou

³Laboratoire de Cytogénétique, Université de Liège, Belgique

*Correspondance : ALAO Maroufou Jules, 05 BP 2007, Cotonou Bénin, amomj@yahoo.fr

I. OBSERVATION

Le patient, vu en consultation de génétique pour dysmorphie faciale, est né d'un couple non consanguin ne présentant aucun antécédent pathologique particulier. La grossesse était de déroulement normal sans notion de prise de médicament tératogène connu et d'exposition aux rayons ionisants. Elle a abouti à la naissance à terme d'un garçon ayant crié aussitôt. Les mensurations néonatales étaient incomplètes, le poids de naissance était de 3 kg (P75). Les antécédents médicaux sont faits d'une cardiopathie congénitale à type de communication inter ventriculaire, d'infections respiratoires et de dermatoses à type de dermatophytie à répétition. Par ailleurs, le patient a été opéré d'une ectopie testiculaire gauche.

L'examen physique à 5 ans et demi avait permis d'objectiver un poids de 19 kg (P75) et une taille de 112 cm (P75). Le garçonnet présentait une dysmorphie faciale faite d'un front large, haut et bombé; des oreilles décollées, mal ourlées et bas implantées; un philtrum long. Il présentait en outre un palais très ogival cyanosé avec une insuffisance vélaire et une syndactylie membraneuse bilatérale des orteils 2 et 3 (Fig.1). L'examen clinique avait par ailleurs retrouvé un pityriasis versicolor d'allure érythrodermique et un léger retard mental.



Figure 1 : Dysmorphie faciale : notez la pointe bulbaire du nez et le philtrum long

Les investigations paracliniques avaient révélé, en biochimie une hypocalcémie sévère à 66 mg/l, à l'examen radiographique un cœur en sabot (Fig.2), et à l'échographie doppler des cavités droites dilatées, une aorte à cheval, une communication inter ventriculaire et une sténose pulmonaire, le tout subjectif d'une tétralogie de Fallot. La dysmorphie faciale, les malformations congénitales et le léger retard mental ont fait réaliser dans un premier temps un examen cytogénétique qui était revenu normal aussi bien en caryotype standard qu'en haute résolution. Dans

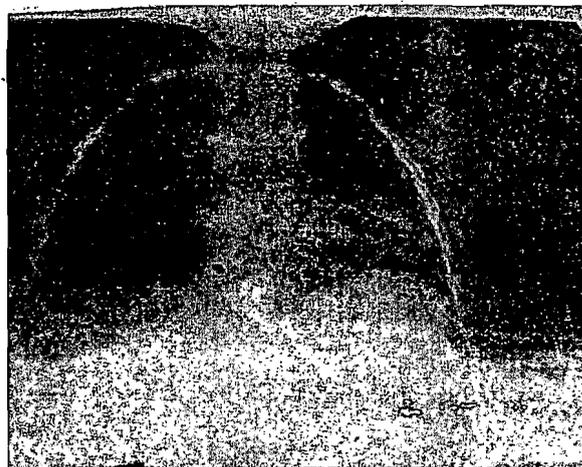


Figure 2 : Cœur en sabot

un second temps, l'association dysmorphie faciale, insuffisance vélaire, tétralogie de Fallot, antécédent d'ectopie testiculaire, retard mental et hypocalcémie avait fait envisager l'hypothèse d'un syndrome vélo-cardio-facial due à une microdélétion chromosomique de la région critique du syndrome de Digeorge. Aussi du culot de culture cellulaire du patient a-t-il été adressé au laboratoire de génétique de l'Université de Liège (Belgique) en vue de la recherche par cytogénétique moléculaire (Hybridation par immunofluorescence in situ, FISH) de la délétion 22q11. Cette recherche était revenue positive (Fig. 3). Le patient est donc porteur d'un syndrome de Digeorge avec monosomie 22q11.



Figure 3 : Fish avec deux signaux verts (chromosome 22) et un signal rouge (22q11)

III. DISCUSSION

Le syndrome de Digeorge est très souvent évoqué dans le monde pédiatrique devant une hypocalcémie notamment en période néonatale. Cependant ce trouble calcique n'est pas très fréquent et, lorsqu'il est présent, il n'est que transitoire. Il est évident que l'hypocalcémien est qu'un des éléments de l'expression phénotypique de ce syndrome. La dysmorphie faciale, constante quoique parfois discrète, devrait attirer l'attention des pédiatres (2). Sa triade caractéristique

associe nez tubulaire, petites oreilles bas implantées et microstomie (3). Dans sa forme complète, cette dysmorphie faciale associe chez le très jeune enfant, un visage rond, un petit menton, des fentes palpébrales petites, une pointe du nez petite avec base large et proéminente, une hypertrophie des os propres donnant un aspect de rectitude de bas en haut, une petite bouche avec un philtrum court et peu marqué ; des oreilles petites, rondes sans lobule avec un hélix très ourlé. Au cours de la croissance, le visage s'allonge et le nez prend la forme caractéristique «bulbaire».

(2) L'autre élément majeur pouvant faire évoquer ce syndrome est la cardiopathie congénitale notamment les anomalies conotruncales telles que la tétralogie de Fallot, le troncus arteriosus et l'interruption de l'arc aortique. Il faut garder à l'esprit que plus de 70 % des porteurs de ce syndrome ont une malformation cardiaque (1).

Les anomalies vélares allant des fentes palatines osseuses ou membraneuses à une simple insuffisance vélaire avec nasonnement devraient faire suspecter ce diagnostic en particulier en milieu otorhinolaryngologique. Actuellement, en occident, ces différents éléments appellent inmanquablement la recherche de la microdélétion 22q11. Il est vrai que l'accessibilité technique y est adéquate. Un diagnostic précoce permet de proposer un suivi spécialisé sans préjuger du pronostic mental toute fois. L'Afrique est presque en dehors de cette dynamique. Elle est en effet caractérisée par une absence de structure de génétique médicale qui représente pour bon nombre de décideurs un luxe réservé aux occidentaux. Quelques expériences sont faites ici et là. C'est le cas du Maghreb, du Nigeria et de l'Afrique du Sud (6). Notre cas ne serait pas diagnostiqué s'il n'y avait pas, d'une part, une consultation de génétique médicale dans le Service de Pédiatrie du Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou, au sein duquel cette éventualité a été suspectée, et d'autre part, lorsque le caryotype conventionnel était revenu normal, si il n'y avait pas la possibilité d'obtenir la recherche de la microdélétion dans un laboratoire européen partenaire. Il est fort probable que de nombreux cas passent inaperçus si l'on se rappelle que l'incidence de ce syndrome est estimée à 1 pour 4000 naissances vivantes (4). Les cardiopathies congénitales, conotruncales en particulier et les dysmorphies avec ou sans les autres anomalies de développement ne sont pourtant pas rares en Afrique. Le tout est d'y penser et trouver une structure pouvant réaliser la recherche de l'anomalie chromosomique. Notre cas montre quelques particularités surtout au plan dysmorphologique notamment le front haut et large, et le philtrum long. Le patient présente par ailleurs un pityriasis versicolor d'allure érythrodermique. La

microdélétion 22q11 retrouvée peut être héritée des parents ou de novo car 10 % des cas sont d'origine familiale. Et c'est pour cette raison et en vue de faciliter le conseil génétique qu'il est recommandé de rechercher l'anomalie chez les parents même s'ils ne présentent aucun signe d'appel (2).

Le cas rapporté ici montre bien que le syndrome de Digeorge existe en milieu africain et qu'il est possible d'en faire le diagnostic en cytogénétique moléculaire en sollicitant le concours des laboratoires ad hoc. Cette anomalie chromosomique peut être également recherchée par des techniques de biologie moléculaire pure notamment par la Réaction en Chaîne de la Polymérase (PCR). Ce qui serait plus accessible aux laboratoires africains contrairement à la cytogénétique moléculaire qui demande des infrastructures et des technicités plus contraignantes (5).

La recherche de cette microdélétion sera faite dans la mesure du possible devant les cardiopathies congénitales conotruncales, les anomalies palatines, les hypocalcémies inexpliquées notamment en période néonatale, les déficits immunitaires, un retard mental chez un enfant présentant une dysmorphie faciale même fruste.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. HENWOOD J., PICKARD C., LEEK J. P., BENNETT CHRISTOPHER P., et al. A region of homozygosity within 22q11.2 associated with congenital heart disease: recessive Digeorge/velocardiofacial syndrome. *J Med Genet*, 2001, 38: 533-536.
2. LEVY-OZZICONACCI A., LACOMBE D., LEHEUP B., WERNERT F., et al. La microdélétion du chromosome 22q11 chez l'enfant à propos d'une série de 49 patients. *Arch Ped*, 1996, 3: 761-768.
3. MINIER F., CARLES D., PELLUARD F., ALBERTI E M. et al. Syndrome de Digeorge, étude rétrospective de 52 cas. *Arch Ped*, 2005, 12: 254-257.
4. OSKARSDOTTIR S., VUJIC M., FASTH A. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child*, 2004, 89: 1481-1485.
5. PEREIRA A.C., CORREA R.F.R., MOTA G.F., KIM C.A. and al. High specificity PCR for 22q11.2 microdélétion in three different ethnic groups. *Braz J Med Biol Res* 2003, 36: 1359-1365.
6. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Lutte contre les maladies génétiques. Rapport du Secrétaire du Conseil Exécutif, EB116/3; 2005.
7. SCHINZEL A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. 2nd édition, Walther de Gruyter, 2001.