

## Formation simultanée d'une duplication 15q et d'un anneau du chromosome 15 chez un enfant déficient mental : étude en Cytogénétique Moléculaire et expression phénotypique

LALAYE A.\*<sup>1</sup>, ALAO M.J.<sup>1,4</sup>, ADJAGBA M.<sup>1</sup>, DELNESTE D.<sup>3</sup>, HANS C.<sup>3</sup>, GNAMEY D.<sup>2</sup>, AYIVI B.<sup>4</sup>, DARBOUX R.<sup>1</sup>

### SUMMARY

We report here a case of association of a ring chromosome 15 with a partial duplication of the same chromosome observed in a 22 month old infant, which presented dysmorphic signs, a growth delay and a significant psychomotor retardation. If the conventional G banding karyotype, carried out on culture of lymphocytes, was enough to reveal the presence of the chromosome 15 ring, one needed analyses in molecular cytogenetics not only to precise the break's points, but more especially to highlight partial duplication of this chromosome. Thus, the method of *in situ* hybridization in fluorescence using probes SRPN/DZ1/PML and PML/RARA revealed that it was about a ring of the chromosome 15 interesting p11.2 and q26 regions, associated with a duplication of the long arm of this same chromosome in the q22. This anomaly appeared *de novo* because the karyotypes of the parents were normal. The correlation genotype-phenotype in this seldom reported association, reveals a peculiar symptomatology that includes partially both signs of ring 15 and of 15q duplication syndromes.

**Key words** : congenital abnormalities, partial trisomy of chromosome 15, ring 15, Fluorescent *in situ* hybridization

### RESUME

Nous rapportons ici un cas d'association d'un anneau du chromosome 15 avec une duplication partielle du même chromosome observé chez un nourrisson de 22 mois, qui présentait des signes dysmorphiques, un retard de croissance et un important retard psychomoteur. Si le caryotype conventionnel en bande G réalisé sur culture de lymphocytes a suffi à révéler la présence du chromosome 15 en anneau, il a fallu des analyses en cytogénétique moléculaire pour non seulement préciser les points de cassures, mais aussi et surtout mettre en évidence la duplication partielle de ce chromosome. Ainsi, la méthode d'hybridation *in situ* en fluorescence utilisant les sondes SRPN/DZ1/PML et PML/RARA a révélé qu'il s'agissait d'un anneau du 15 intéressant les régions p11.2 et q26 associé à une duplication du bras long de ce même chromosome dans la région q22. Cette anomalie est apparue *de novo* car le caryotype des parents s'est révélé normal. La corrélation génotype-phénotype dans cette association rarement rapportée, révèle une symptomatologie particulière qui intègre partiellement des manifestations aussi bien du syndrome de l'anneau du 15 que de la duplication 15q.

**Mots-clés** : malformations congénitales, trisomie partielle du chromosome 15; anneau du chromosome 15, hybridation *in situ* en fluorescence

### INTRODUCTION

L'anneau du chromosome 15 détermine un syndrome bien décrit dans la littérature et est caractérisé par un retard de croissance, un défaut de langage, un retard mental et une dysmorphie caractéristique (5, 1, 9, 10).

Après la première description de la duplication distale du 15q en 1974 par Fujimoto (4), plusieurs

auteurs ont rapporté des cas de cette duplication du chromosome 15 aussi bien distale que proximale (2, 3). Ces anomalies donnent lieu à des trisomies partielles du chromosome 15 généralement de phénotype très évocateur. En effet, plusieurs études ont décrit un ensemble de manifestations de sévérité variable en rapport avec une trisomie distale 15q (12, 6, 2). Cependant, les cas observés *de novo* sont rares.

L'association d'une trisomie partielle et d'un anneau du 15 est, à notre connaissance, peu connue dans la littérature. Nous nous sommes proposés d'étudier en détail la relation génotype-phénotype chez un nourrisson de race noire de sexe masculin, porteur *de novo* d'une duplication interstitielle du 15q et d'un anneau du même chromosome.

1- Unité de Biologie Humaine, Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou, Bénin  
2- Unité de Génétique Humaine, Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie, Université de Lomé, Lomé, Togo  
3- Service de Génétique Médicale, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Belgique  
4- Clinique Universitaire de Pédiatrie et Génétique Médicale, Centre National Hospitalier Universitaire, Cotonou, Bénin  
\* LALEYE Anatole, Unité de Biologie Humaine, Faculté des Sciences de la Santé, BP 188 Cotonou, Bénin, Tél 00 229 21 38 41 90 e-mail : lalaye@yahoo.fr

**I. CAS CLINIQUE**

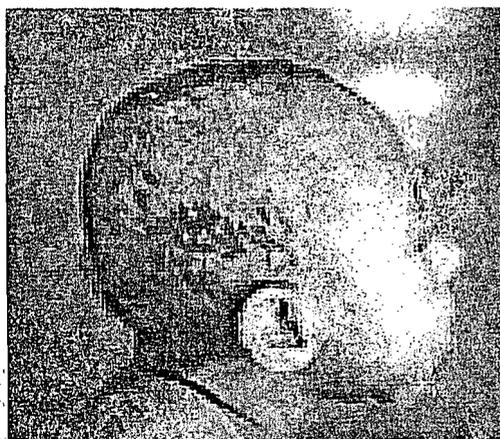
M. I. de sexe masculin a été examiné à l'âge de 22 mois pour un retard de croissance staturo-pondérale et diverses dysmorphies. Il est le premier enfant de parents non consanguins né au terme de 39 semaines d'aménorrhée. Le père et la mère étaient âgés respectivement de 29 et 19 ans à sa naissance. L'accouchement a été normal, le poids de naissance de 2550 g. La taille et le périmètre crânien n'ont pas été mesurés. Le retard psychomoteur était net : maintien de la tête à 8 mois, station assise à 10 mois, marche après 15 mois. M. I. ne prononçait aucun mot à 14 mois ; il a présenté des crises tonico-cloniques. Les antécédents ont également noté des troubles digestifs et des bronchites fréquentes sans cause précise dès l'âge de 3 mois.

**II. EXAMEN CLINIQUE**

Le patient a été examiné à l'âge de 14 mois; les mensurations étaient : poids : 7 kg (-3 déviations standards) ; taille : 70 cm (-3 déviations standards) ; périmètre crânien à 42 cm (-3 déviations standards).



**Figure 1a : Face du patient**



**Figure 1b : Profil du patient**

Le syndrome dysmorphique (Figures 1a et 1b) est résumé dans le Tableau 1.

**Tableau I : Signes cliniques retrouvés chez notre patient**

SIGNES	
<b>Naissance</b>	.micrognathisme
.petit poids de naissance	.palais ogival
	.hypoplasie des ailes du nez
	.strabisme
<b>Dysmorphie cranio-faciale</b>	<b>Membres</b>
.microcéphalie	.anomalies de positions des doigts et des orteils
.oreilles larges et bas insérées	.pieds bots
.front fuyant	.anomalies des dermatoglyphes
.philtrum long	
.racine du nez élargi	<b>Système nerveux</b>
.visage allongé	.retard mental sévère
.coins de bouche tombants	.convulsions/épilepsie
.hypertélorisme	
.blépharophymosis	<b>Peau et phanères</b>
.fentes palpébrales anti-mongoloïdes	.cheveux rares
	.sourcils peu fournis

**III. ANALYSES CYTOGENETIQUES**

**3.1. Caryotype constitutionnel**

Chez le patient, un caryotype conventionnel à la résolution 450 en bandes G réalisé sur culture de lymphocytes à partir de sang total, a révélé la présence d'un chromosome 15 en anneau dans toutes les mitoses observées (figure 2) ; le caryotype constitutionnel des parents est normal.

**Figure 2 : Caryotype du patient**



**3.2. Cytogénétique moléculaire**

L'analyse par hybridation in situ en fluorescence (FISH) à l'aide de la sonde LSI (SNRPN/D15Z1/PML (Vysis Inc)) a montré une absence de signal centromérique avec D15Z1 sur le chromosome 15 en anneau. Par contre on observait avec SNRPN (qui hybride normalement pour la région psychomoteur/Angelman) deux signaux, ce qui suggérait une duplication. (figure 3).

La conjonction des résultats de la cytogénétique conventionnelle et moléculaire a conclu à une trisomie partielle 15q22 associée à un anneau du chromosome 15. Il s'agit donc d'une anomalie de novo et le caryotype de ce patient peut s'écrire 46,XY,r(15)(15p11.2-q26), dup 15q22 de novo.

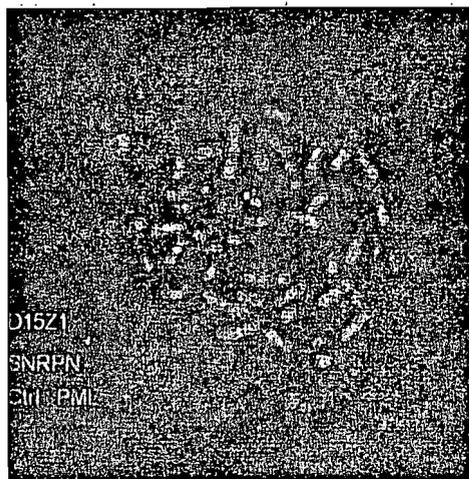


Figure 3 : FISH avec sonde LSI

#### IV. DISCUSSIONS

Les principaux signes de dysmorphie cranio-faciale qui doivent faire évoquer le syndrome d'association d'une duplication 15q22 à l'anneau du chromosome 15 et qui ont été identifiés dans notre observation sont : la microdolichocéphalie, le visage allongé avec des joues pendantes, des fentes palpébrales étroites et légèrement anti-mongoloïdes ; de grandes oreilles bas-implantées et la micrognathie.

L'anneau du chromosome 15 est une observation inhabituelle. Il associe un retard de croissance in utero, un retard staturo-pondéral, un retard mental et des anomalies mineures (7, 11). Selon la plupart des auteurs, la dysmorphie cranio-faciale est le signe phénotypique le plus caractéristique de la trisomie partielle du 15q2. Des signes associés y sont fréquemment retrouvés tels que divers types de cardiopathies congénitales (8), les anomalies génitales à type de cryptorchidie et d'hypogonadisme et occasionnellement des anomalies osseuses et une grande taille (6). Dans notre observation, nous n'avons retrouvé ni ces anomalies viscérales en particulier cardiaques et rénales sur lesquelles d'autres auteurs ont insisté, ni d'atteintes osseuses sévères telle que la craniosynostose rapportée par Zollino et al en 1999.

Notre observation, tout en ayant des signes particuliers, partage certains signes avec l'anneau du 15 et d'autres avec la duplication q15 (Tableau 2). Les signes originaux de notre observation sont : outre

Tableau II : Récapitulatif des signes communs à l'anneau du chromosome 15, la duplication du 15 et à notre patient

SIGNES COMMUNS	Ring 15	Notre patient	Dup 15
<b>Aux trois entités</b>			
- Petit poids de naissance	+	+	+
- Microcéphalie	+	+	+
- Retard mental	+	+	+
<b>Au ring 15 et à notre cas</b>			
- hypertélorisme	+	+	-
- anomalies des oreilles	+	+	-
- retard de croissance post-natale	+	+	-
- anomalies des doigts et orteils	+	+	-
<b>Au Dup 15 et à notre cas</b>			
- front fuyant	-	+	+
- philtrum long	-	+	+
- visage allongé	-	+	+
- fente palpébrale antimongoloïde	-	+	+
- blépharophymosis	-	+	+
- micrognathisme	-	+	+
- coins de bouche tombants	-	+	+
- palais ogival	-	+	+
- convulsions/ épilepsie	-	+	+
<b>Signes particuliers à notre patient</b>			
- cheveux rares			
- sourcils peu fournis			
- hypoplasie des ailes du nez			
- strabisme			
- pieds bots			
- anomalies des dermatoglyphes			

l'atteinte des phanères (cheveux et sourcils rares) qui n'a jamais été décrite, les atteintes osseuses mineures (malposition des orteils et pieds-bots) et les infections pulmonaires récidivantes

Au plan cytogénétique, les trisomies partielles du 15 sont secondaires à la mal ségrégation d'une translocation réciproque chez les parents impliquant le chromosome 15 et un autre chromosome acrocentrique (5). Dans d'autres cas, elles sont dues à un accident immédiatement post zygotique ou consécutive à une inversion péricentrique qui aboutit à une vraie duplication.

Dans notre cas, l'absence de mosaïcisme chez le patient et les caryotypes des parents étant normaux, la seule hypothèse reste un accident survenu de novo.

L'hybridation in situ en fluorescence utilisant d'une part des sondes centromériques et d'autres part des sondes télomériques, confirme l'anneau et la duplication du 15.

Cette anomalie étant apparue de novo, il ne nous paraît pas nécessaire de proposer un diagnostic

anténatal en cas de grossesse ultérieure au sein de ce couple.

#### CONCLUSION

Au total, l'association d'un anneau et d'une duplication partielle du 15 chez ce nourrisson réalise une symptomatologie clinique qui intègre certains signes de l'anneau du 15 et d'autres de la duplication 15q qui sont toutes deux des entités syndromiques bien connues. La rareté d'une telle association d'anomalies de structure du chromosome 15 fait la particularité de cette observation.

#### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. BUTLER MG, FOGO A B, FUCHS D A, COLLINS F S, et al. Two patients with ring chromosome 15 syndrome. *Am J Med Genet*, 1988, 29 (1): 149-54.
2. CHANDLER K, SCHRANDER-STUMPEL CRM, ENGELEN J, THEUNISSEN P, FRYNS J P. Partial trisomy 15q: Report of a patient and literature review. *Genetic Counseling*, 1997, 8 (2), 91-97.
3. ELÇIOĞLU N, FEAR C, BERRY A C. Partial trisomy of 15q due to inserted inverted duplication. *Clin Genet*, 1997, 52, 442-445.
4. FUJIMOTO A, TOWNER JW, EBBIN AJ, KAHLSTROM EJ, WILSON MG. Inherited partial duplication of chromosome n° 15. *J Med Genet*, 1974, 11, 287-290.
5. de GROUCHY J. et TURELEAU C. *Atlas des maladies chromosomiques*. 2<sup>ème</sup> édition, Expansion Scientifique Française, Paris, 1981, pp.274-275
6. KRISTOFFERSON U, BERGWALL B. Partial trisomy 15(q25ter) in two brothers. *Heredity*, 1984, 100, 7-10.
7. MEINECKE P and KOSKE-WESPHAL T. Ring chromosome 15 in a male adult with radial defects. Evaluation of the phenotype. *Clin Genet*, 1980, 18(6), 428-33
8. MILUNSKY JM, WYANDT HE, HUANG XL, KANG XZ, et al. Trisomy 15 mosaicism and uniparental disomy (UPD) in a liveborn infant. *Am J Med Genet*, 1996, 61(3), 269-73.
9. ROBACK EW, BARAKAT AJ, DEV VG, MBIKAY M, et al. An infant with deletion of the distal long arm of chromosome 15 (q26.1-qter) and loss of insulin-like growth factor 1 receptor gene. *Am J Med Genet*, 1991, 38(1), 74-9.
10. ROGAN PK, SEIP J R, DRISCOLL D J, PAPPENHAUSEN PR, et al. Distinct 15q genotypes in Russell-Silver and ring 15 syndromes. *Am J Med Genet*, 1996, 62 (1), 10-15.
11. SCHINZELA. *Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man*. 2<sup>nd</sup> Edition, Walther de Gruyter, Berlin, 2001.
12. ZOLLINO M, TIZIANO F, Di STEFANO C, NERI G. Partial duplication of the long arm of chromosome 15: Confirmation of a causative role in craniosynostosis and definition of a 15q25-qter trisomy syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 1999, 87, 391-394.