

## SYNDROME DE GORLIN DU A UNE TRANSMISSION DESEQUILIBREE D'UNE INSERTION CHROMOSOMIQUE MATERNELLE : A PROPOS D'UN CAS

S. Ben Yahia<sup>1</sup>, H. Bellil<sup>1</sup>, R. Meddeb<sup>1</sup>, F. Fedhila<sup>2</sup>, F. Maazoun<sup>1</sup>, E. Launay<sup>3</sup>, MA, Belaud-Rotureau<sup>3</sup>, R. Mrad<sup>1</sup>, L. Kraoua<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service des Maladies Congénitales et Héritaires, Hôpital Charles Nicolle de Tunis, Tunisie

<sup>2</sup> Unité d'Oncologie Pédiatrique, Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis, Tunisie

<sup>3</sup> Laboratoire de Cytogénétique et Biologie Cellulaire, Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, France

**Introduction :** Les insertions sont des réarrangements chromosomiques équilibrés rares. La plupart des porteurs d'insertions équilibrées ont un phénotype normal. Cependant, ces individus ont un risque accru de transmettre l'insertion sous une forme déséquilibrée à leur descendance, ce qui entraîne des monosomies ou des trisomies partielles. Notre **objectif** était de rapporter le cas d'un syndrome de Gorlin (OMIM 109400) par délétion interstitielle du bras long d'un chromosome 9 issu d'une transmission déséquilibrée d'une insertion: ins(3;9)(p12;q21.3q22.3).

**Méthodologie :** Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 1 an et 9 mois adressée pour **dysmorphie faciale** et **retard psychomoteur d'emblée**. L'étude cytogénétique a été réalisée par caryotype sanguin, hybridation *in situ* fluorescente (FISH) et CGH array chez la patiente et ses parents.

### Observation :

• A l'examen, notre patiente présentait une macrocéphalie et une dysmorphie faciale faite de : front bombant, hypertélorisme, épicanthus, synophris, racine du nez aplatie, narines antéversées, philtrum court, joues tombantes et orifices prétragien bilatéraux (Figure1).



Figure 1- Photos de notre patiente.

• Le caryotype sanguin de notre patiente a montré un raccourcissement du bras long du chromosome 9.  
 • Un complément d'étude par CGH array a identifié une délétion interstitielle de 14,6 Mb en 9q21.33q22.33 confirmée par FISH (Figure 2).

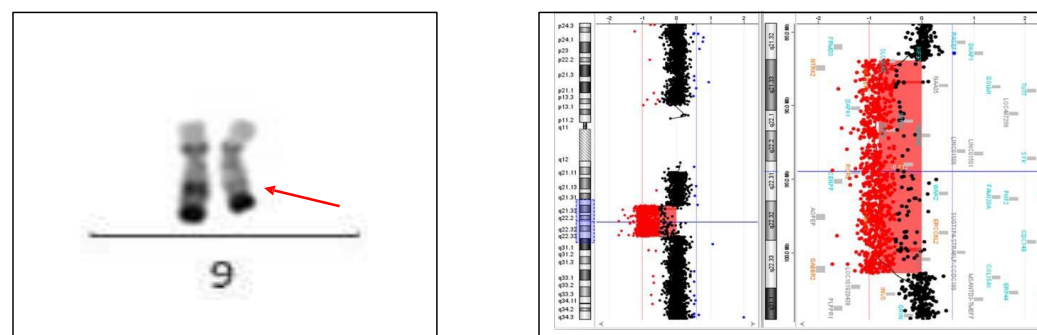


Figure 2 – Etude cytogénétique réalisée chez notre patiente :  
**A-** Raccourcissement interstitiel au niveau du bras long d'un des deux chromosomes chez la patiente 9 (Flèche).  
**B-** CGH array montrant une délétion interstitielle de 14,6 Mb en 9q21.33q22.33.

• Le caryotype maternel a montré une insertion de la région 9q21.33q22.33 au niveau du bras court du chromosome 3 : ins(3;9)(p12;q21.3q22.3)(Figure 3).

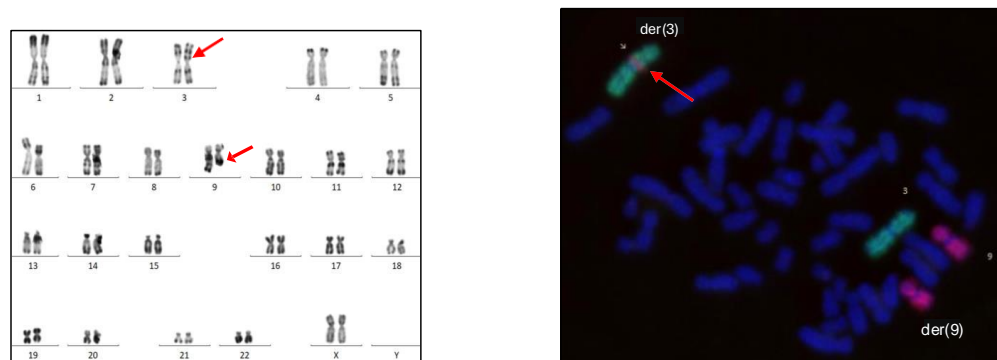


Figure 3 - Caryotype et FISH moyennant les sondes de peintures spécifiques des chromosomes 9 et 3 (wcp 9 et wcp 3) réalisés chez la mère de notre patiente montrant une insertion de la région 9q21.33q22.33 au niveau du bras court du chromosome 3 (Flèches).

• Notre patiente était donc porteuse d'un dérivé du chromosome 9 issu de la transmission déséquilibrée de l'insertion maternelle (Figure 4).

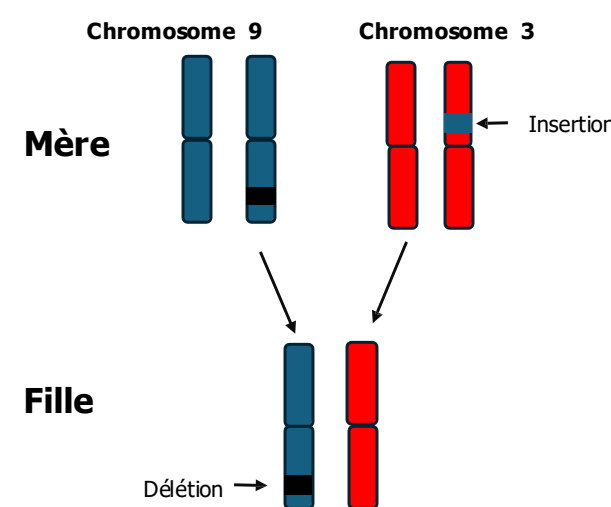


Figure 4 – Schéma montrant la transmission du dérivé d'insertion : chromosomes déséquilibrés chez la fille comportant une délétion au niveau du bras long du chromosome 9 (schématisée en noir)

• La délétion présente chez notre patiente emporte environ **80 gènes** codants dont le gène **PTCH1**  $\implies$  **Syndrome de Gorlin**.  
 • Une prise en charge adaptée multidisciplinaire a été établie chez notre patiente et a mis en évidence à l'âge de 3 ans et demi un neuroblastome du rein droit avec amplification du gène Nmyc.

### Discussion :

• Les insertions chromosomiques sont des anomalies de la structures très rares qui présentent un risque accru de déséquilibre pour la descendance [1].  
 • La délétion portée par notre patiente comporte 24 gènes OMIM MORBID dont le gène **PTCH1** impliqué dans le syndrome de Gorlin.  
 • Notre patiente ne présentait pas la triade caractéristique du syndrome de Gorlin : naevi basocellulaires, kératokystes des maxillaires et malformations squelettiques. Elle présentait des critères mineurs à savoir une macrocéphalie, une dysmorphie faciale évocatrice et un retard psychomoteur [2]. Ceci pourrait être expliqué par l'âge jeune du diagnostic de notre patiente.  
 • Ce syndrome prédispose à l'apparition de carcinomes baso-cellulaires et de kératokystes de la mâchoire (90%) [2]. Aucun cas de neuroblastome chez un patient atteint du syndrome de Gorlin n'est rapporté dans la littérature. Il pourrait être dû à l'haploinsuffisance d'un autre gène compris dans la région délétée.  
 • La mise en place d'un protocole de surveillance pluridisciplinaire a permis un diagnostic précoce du neuroblastome malgré une surexpression de la protéine N-myc qui est un facteur de mauvais pronostic [3].

**Conclusion :** Cette observation démontre l'intérêt de la cytogénétique dans le diagnostic et la prise en charge des insertions chromosomiques responsables de phénotypes anormaux. En effet la confirmation du syndrome de Gorlin a permis d'instaurer une prise en charge adaptée chez cette patiente et un conseil génétique précis à ses parents.