

# LE CHROMOSOME 9 EN ANNEAU

## A propos d'un cas et revue de la littérature

S. MANOUVRIER-HANU<sup>1</sup>, D. TURCK<sup>1</sup>,  
F. GOTTRAND<sup>1</sup>, J.B. SAVARY<sup>2</sup>, G.A. LŒUILLE<sup>1</sup>,  
M.M. DEMINATTI<sup>2</sup>, J.P. FARRIAUX<sup>1</sup>

MANOUVRIER-HANU S., TURCK D., GOTTRAND F.,  
SAVARY J.B., LŒUILLE G.A., DEMINATTI M.M., FARRIAUX  
J.P. — Le chromosome 9 en anneau. A propos d'un cas et de la  
revue de la littérature.

Ann Génét., 1988, 31, n° 4, 250-253.

**RÉSUMÉ :** L'observation d'une fillette ayant un chromosome 9 en anneau porte à 10 le nombre de cas publiés. Les principaux signes de cette anomalie, survenant de novo, sont une microcéphalie importante avec dysmorphie voisine de celle observée dans la monosomie 9p, retards staturo-pondéral et psychomoteur et enfin malformations surtout cardiaques. Les problèmes infectieux sont fréquents. L'intérêt de notre observation réside en la diminution du taux d'interféron leucocytaire.

MOTS-CLÉS : Anneau. — Chromosome 9. — Interféron.

MANOUVRIER-HANU S., TURCK D., GOTTRAND F.,  
SAVARY J.B., LŒUILLE G.A., DEMINATTI M.M., FARRIAUX  
J.P. — Ring chromosome 9p. Report of a case and review of literature.  
(In French).

Ann Génét., 1988, 31, n° 4, 250-253.

**SUMMARY :** We report on a girl with ring chromosome 9, and review the 9 other cases of the literature. The main signs of this de novo chromosomal anomaly are: severe microcephaly, growth and psychomotor retardations, and heart malformations. Infectious complications occurs often. We found a decreased level of leucocyte interferon.

KEY-WOROS : Ring. — Chromosome 9. — Interferon.

## INTRODUCTION

Parmi les autosomes le chromosome 9 est assez remarquable notamment par la fréquence de ses remaniements mineurs sans conséquences cliniques que sont le 9qh+ et l'inversion péricentrique. Les syndromes malformatifs liés à une anomalie du 9 sont plus rares et parmi ceux-ci « l'anneau du 9 » semble exceptionnel. Il nous a donc paru intéressant à propos d'un cas d'étudier à travers les observations de la littérature les signes principaux de cette malformation.

## OBSERVATION

Aurélie D... est la quatrième fille de parents non consanguins, sans antécédents familiaux particuliers si ce n'est le décès néonatal d'une cousine malformée du côté paternel (il n'a pas été possible d'obtenir de

plus amples renseignements). Parmi les 3 sœurs d'Aurélie, la seconde est décédée à la naissance au décours d'un accouchement marqué par une circulaire serrée du cordon, les deux autres sœurs de l'enfant sont en bonne santé.

La naissance a lieu à terme après une grossesse normale mais marquée par la découverte échographique d'une CIV. L'accouchement est eutocique, les mensurations sont normales T = 51 cm, Pds = 3 590 g, PC = 34 cm). A trois mois et demi de vie, l'enfant est hospitalisée au centre hospitalier de Dunkerque puis à Lille pour bilan d'un syndrome dysmorphique et de bronchopneumopathies répétées résistant à l'antibiothérapie.

1. Service de génétique et maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital Huriez, CHR, 59037 LILLE cedex.

2. Laboratoire de cytogénétique, CHU, 1, place Verdun, 59045 LILLE cedex.

Tirés à part : S. Manouvrier-Hanu, adresse ci-dessus.

TABLEAU . — Revue de la littérature

	Kistenmacher (1970-1975)	Jacobsen (1973)	Fraisse (1974)	Zdansky (1975)	Nakajima (1976)	Metaxotou (1977)	Inouye (1979)	Fryns (1979)	Dipierri (1982)	Portnoi (1982)	Notre observation
<b>Sexe</b>	M	F	M	M	M	M	M	M	F	F	F
<b>Age au moment du diagnostic</b>	2 m 1/2	22 ans	3 m	12 ans	35 m	4 ans	9 jours	12 ans	7 mois	5 mois	4 mois 1/2
<b>Age parents à la naissance : mère/père :</b>	21/21	38/42	29/36	21/29	27/?	35/40	28/?	22/23	24/25	22/25	
<b>Poids de naissance (g)</b>	3 500	3 500	2 740	2 670	1 600		1 090		2 600	3 700	3 590
<b>Retard statural</b>	—	— 2 DS à 22 ans	— 2 DS à 3 mois	— 2,5 DS à 12 ans	+	—	RCIU sévère	—	— 4 DS à 5 mois	— 1,5 DS à 7 mois	— 1 DS à 4 mois 1/2
<b>Retard pondéral</b>	—	—	— 2 DS à 3 mois	— 2 DS à 12 ans	?	—	RCIU sévère	—	— 3 DS à 5 mois	— 1,5 DS à 7 mois	— 2 DS à 4 mois 1/2
<b>Microcéphalie</b>	+ trigono-céphalie	+	+ trigono-céphalie	+	+	+	+	—	+	+ trigono-céphalie	+
<b>Retard psychomoteur</b>	(—)	+	+	+	+	+		+	+	+	+
<b>Dysmorphie faciale :</b> — exophthalmie — strabisme — épicanthus — obliquité mongoloïde des fentes palpébrales — sourcils proéminents — hypertélorisme — antéversion narinaire — philtrum haut — microrétrognathisme — lèvre bifide — fente palatine — anomalie des oreilles	+ + + + + + + + + + + +	+ + + + + + + + + + + +	+ + + + + + + + + + + +	+ + + + + + + + + + + +	+ + + + + + + + + + + +				+ + + + + + + + + + + +	+ + + + + + + + + + + +	± + + + + + + + + + + +
<b>Hypertrichose</b>	+		+						+		+
<b>Malformation cardiaque</b>	+		+				+				+
<b>Anomalies osseuses</b>		+	+				+	+	+	+	
<b>Anomalies génitales</b>			hypospadias			hypospadias cryptorchidie		hypospadias cryptorchidie			
<b>Dosage génique :</b> — Gal T (p11-q11) — IFL (p21 p13) — ALD B (q21)	N										N ↓
<b>Complications</b>							décès J 9 (malformation cardiaque)		pneumonie décès par septicémie		pneumopathies à répétition décès à 2 ans

**Fig. 1. — Dysmorphie faciale.**

Fig. 1 Facial dysmorphism.

A cette époque Aurélie présente un retard pondéral ( $T = 60 \text{ cm} : -1 \text{ DS}$ ;  $Pds = 4540 \text{ g} : -2 \text{ DS}$ ), une microcéphalie ( $PC = 37 \text{ cm} : -3 \text{ DS}$ ), une dysmorphie faciale (fig. 1) (front fuyant, ensellure nasale prononcée, narines antéversées, philtrum très marqué, hypertelorisme, fentes palpébrales obliques en haut et en dehors, saillie modérée des globes oculaires, strabisme convergent, hélix mal ourlé dans sa partie supérieure), un palais ogival, un écartement anormal des mamelons, une petite communication interventriculaire bien tolérée et surtout un retard des acquisitions psychomotrices avec hypotonie globale et signes de comitialité temporo-occipitale droite à l'EEG.

Le bilan, à la recherche de malformations associées, se révèlera négatif mis à part : le scanner cérébral qui objective une atrophie cérébrale sous-corticale, le fond d'œil qui met en évidence en région temporelle un semis de plages atrophiques de petite taille, et la pHmétrie qui révèle un reflux gastro-œsophagien pouvant être rendu responsable des pneumopathies.

C'est le caryotype qui permettra de poser le diagnostic en mettant en évidence un anneau du chromosome 9 dans les leucocytes (sur 100 cellules examinées :  $46,XX,r(9) = 83\%$ ;  $47,XX,r(9)r(9) = 3\%$  et  $45,XX,-9 = 14\%$ ) et dans les fibroblastes (sur 100 cellules :  $46,XX,r(9) = 60\%$ ;  $47,XX,r(9)r(9) = 20\%$  et  $45,XX,-9 = 18\%$ ). Les caryotypes parentaux sont normaux. Le diagnostic étant posé le bilan a été complété afin de tenter de mettre en évidence un effet de « dosage génique » ; le dosage de galactose 1 phosphate uridyl transférase (GALT) est normal, par contre le taux d'interferon leucocytaire  $\alpha$  (IFL) est abaissé lors d'un premier prélèvement et négatif lors d'un deuxième. On peut se demander s'il ne s'agit pas

ici d'un facteur (surajouté au reflux gastro-œsophagien) responsable des pneumopathies d'allure virale présentées par la fillette. Il faut cependant noter que les gènes de structure de l'interféron sont également localisés sur les chromosomes 2, 5 et 18.

L'évolution est marquée, malgré la régression sous traitement du reflux gastro-œsophagien, par la répétition des pneumopathies d'allure virale ; et par la progression du retard psychomoteur. A l'âge d'un an, la fillette présente un retard staturo-pondéral modéré avec microcéphalie sévère ( $PC = 40 \text{ cm} : -4 \text{ DS}$ ), hypotonie globale et retard des acquisitions

(QD estimé à 8 mois). L'enfant décède à 2 ans dans un tableau d'hypoxie réfractaire au décours d'une pneumopathie.

## REVUE DE LA LITTÉRATURE

Les données de la littérature sont résumées dans le tableau I et appellent à quelques commentaires permettant de dégager les principaux signes de ce syndrome que sont : la microcéphalie sévère ; le retard psychomoteur avec hypotonie ; le retard staturo-pondéral modéré et la dysmorphie faciale correspondant à celle décrite chez Aurélie. Les malformations cardiaques et/ou osseuses parfois rencontrées ne sont pas constantes. L'ensemble de cette symptomatologie se rapproche de celle de la monosomie 9p (1-5) qui comporte une dysmorphie faciale voisine avec microcéphalie et retard psychomoteur et opposée à celle de la trisomie 9p illustrant la notion « type - contre-type » proposée par Lejeune (1966) (tableau II).

TABLEAU II. — Éléments illustrant la notion de type et contre-type.

	Chromosome 9p	Trisomie 9p
1. Aplatissement bipariétal	Brachycéphalie	
2. Antéversion des orifices narinaires	Orifices narinaires s'ouvrant vers le bas	
3. Exophthalmie	Enophthalmie	
4. Fentes palpébrales obliques vers le haut et le dehors	Fentes palpébrales oblique vers le bas et le dehors	
5. Micrognathisme plus ou moins rétrognathisme	Menton saillant	
6. Oreilles implantées bas	Oreilles décollées et implantées normalement	

La durée de vie de ces enfants peut être réduite en raison des malformations, notamment cardiaques (Jacobsen et al., 1973) et des problèmes infectieux (décès par septicémie, Alfì et al., 1976).

Le caryotype parental, lorsqu'il a été étudié, s'est toujours révélé normal, sauf dans la famille décrite par Jacobsen (1973) où chacun des parents présentait des anomalies mineures sans relation avec le 9 et probablement survenues *in vitro*.

Enfin, les études de « dosage génique » n'ont été effectuées dans aucune observation de la littérature.

## CONCLUSION

Le syndrome associé au chromosome 9 en anneau n'a été que rarement observé mais la revue de la littérature permet de dégager des signes constants parmi lesquels la microcéphalie, le retard psychomoteur et une dysmorphie faciale voisine de celle observée dans la monosomie 9p.

L'intérêt de notre observation réside en la diminution du taux d'interféron leucocytaire permettant d'illustrer le phénomène dit de « dosage génique ».

## RÉFÉRENCES

- ALFI O.S., DONNEL G.N., ALDERDICE P.W., DERENCSENYI A. — The 9p- syndrome. *Ann Génét.*, 1976, 19, 11-16.
- DIPERRI J.E., MATAYOSHI T. — Ring chromosome 9 identification of a new case by G and C banding. *Ann Génét.*, 1982, 25, 243-245.
- FRAISSE J., LAURAS B., OOGHE M.J., FREYCON F., RETHORE M.O. — A propos d'un cas de chromosome 9 en anneau. Identification par dénaturation ménagée. *Ann Génét.*, 1974, 17, 175-180.
- FRYNS J.P., LAMBRECHTS A., JANSEUNE H., VAN DEN BERGHE H. — Moderate mental retardation and non specific dysmorphic syndrome associated with ring chromosome 9. *Hum Genet.*, 1979, 50, 29-32.
- GROUCHY J. de, TURLEAU C. — Monosomie 9p2. In : *Atlas des maladies chromosomiques*, deuxième édition. Expansion Scientifique Française, Paris, 1982, 164-167.
- INOUE T., MATSUDA H., SHIMURA K., HAMAZAKI M., KIKUTA I., LINUMA K., NAKAGOME Y. — A ring chromosome 9 in an infant with malformations. *Hum Genet.*, 1979, 50, 231-235.
- JACOBSEN P., MIKKELSEN M., ROSLEFF F. — A ring chromosome, diagnosed by quinacrine fluorescence as n° 9 in a mentally retarded girl. *Clin Genet.*, 1973, 4, 434-441.
- KISTENMACHER M.L., PUNNETT H.H. — Comparative behavior of ring chromosomes. *Am J Hum Genet.*, 1970, 22, 304-318.
- KISTENMACHER M.L., PUNNETT H.H., ARONSON M., MILLER R.C., GREENE A.E., CORIELL L.L. — A ring 9 chromosome. Repository identification n° GM, 1-66. *Cytogenet Cell Genet.*, 1975, 15, 122-123.
- LEJEUNE J. — Types et contretypes. In : *Journées Parisiennes de Pédiatrie*, Flammarion, Paris, 1966, 75.
- METAXOTOU C., KALPINI-MAVROU A. — Ring chromosome 9 46,XY,r(9) in male with ambiguous extranal genitalia. *Hum Genet.*, 1977, 37, 351-354.
- NAKAJIMA S., YANAGISAWA M., KAMOSHITA S., NAKOGOME Y. — Mental retardation and congenital malformations associated with a ring chromosome 9. *Hum Genet.*, 1976, 32, 289-293.
- PORTNOI M.F., VAN DEN AKKER J., LE PORRIER N., JOYE N., YOUSSEF S., TAILLEMITE J.L. — Une nouvelle observation de chromosome 9 en anneau. *Ann Genet.*, 1982, 25, 164-167.
- ZDANSKY R., ANDRLE M., BUHLER E., TSUCHIMOTO T., MAYR W.R., RETT A. — Irregular phenotypic expression of ring chromosomes. *Humangenetik*, 1975, 26, 193-198.

# Annales de Psychiatrie

## RÉDACTION

39, bd de Latour-Maubourg, 75007 PARIS

## ABONNEMENTS

(4 numéros par an)

FRANCE : 430 F - ÉTRANGER : 620 FF

Service « Abonnements » : 15, rue Saint-Benoit - 75278 PARIS CEDEX 06 — Tél. (16.1) 45.48.42.60

Les abonnements sont payables au comptant et ne sont mis en service qu'après la réception du règlement.

Règlement au C.C.P. La Semaine des Hôpitaux Paris 877-22F ou par chèque bancaire à l'ordre de La Semaine des Hôpitaux.