

## DEUX OBSERVATIONS DE CHROMOSOME 18 EN ANNEAU

M. DEMINATTI (\*), P. DEBEUGNY (\*\*), M.F. CROQUETTE-BULTEEL (\*) et Y. DELMAS-MARSALET (\*\*\*)

(\*) Laboratoire de Cytogénétique, Faculté de Médecine de 59-Lille (Pr DEMINATTI).

(\*\*) Service de Chirurgie Infantile du C.H.U. de 59-Lille (Pr LACHERETZ).

(\*\*\*) Laboratoire d'Immunohématologie du Centre de Transfusion Sanguine de 59-Lille (Pr GOUDEMARD).

Parmi les remaniements chromosomiques structuraux observés dans l'espèce humaine, les chromosomes en anneau occupent une position particulière due surtout à leurs possibilités évolutives lors des cycles mitotiques [7]. En effet, théoriquement, la formation d'un chromosome en anneau entraîne, chez le porteur, une monosomie partielle pour le bras court et le bras long par perte de ces portions chromosomiques. Mais, ainsi qu'il ressort de l'analyse de Lejeune [13, 14], les structures circulaires se caractérisent par leur instabilité lors des mitoses successives : les anneaux peuvent être l'objet de malségrégation, de remaniements structuraux ou de pulvérisation. La malségrégation entraîne la formation de cellules trisomiques partielles à deux anneaux et de cellules monosomiques dépourvues d'anneau. Les remaniements structuraux qui résultent du cycle cassures-soudures ou d'échanges des chromatides lors de la réplication entraînent la formation d'anneaux présentant des duplications ou délétions partielles variables.

Ainsi les considérations de Lejeune montrent que du point de vue du phénotype, la présence d'un chromosome en anneau peut s'assimiler à un mélange complexe de cellules polysomiques pour des portions variables de l'anneau originel lequel peut d'ailleurs aussi être de composition génique différente d'un sujet à l'autre. De plus pour Berger, Rethoré et Lejeune [2] le phénotype 18r peut aussi être la résultante d'un déséquilibre génique entre bras court et bras long.

Dans ce travail (\*) nous rapportons deux nouvelles observations de 18r.

(\*) Collaboration technique Mlle N. JACQUELOOT (Technicienne au CNRS) ; G. CHOISEL et J.P. PARENT (Moniteurs).

## OBSERVATIONS

Ces deux observations concernent des jeunes enfants hospitalisés pour des motifs divers. L'analyse du caryotype a été motivée par des anomalies morphologiques et dans les deux cas elle a montré l'existence d'un chromosome 18 en anneau.

### PREMIÈRE OBSERVATION (obs. 1): P... Sylvie (n° 343-68)

L'enfant est hospitalisée à l'âge de 4 mois dans le service de Chirurgie Infantile pour angiome tubéreux et pieds-bots talus bilatéraux.

#### Antécédents familiaux

L'enfant est née le 7 août 1965. Le père et la mère étaient alors âgés respectivement de 18 et 17 ans. Ils sont tous deux bien portants.

Sylvie est l'enfant unique de ce couple.

Il faut noter qu'à la 7<sup>e</sup> semaine de la grossesse la mère a contracté une infection virale sévère non traitée.

#### Antécédents personnels

L'enfant est née le 7<sup>e</sup> mois de la grossesse ; son poids était de 1 460 g, sa taille de 38 cm, son périmètre crânien de 29 cm, son périmètre thoracique de 24 cm. Elle présentait une hernie ombilicale.

Son élevage s'est effectué dans un centre de Prématurés où elle a présenté des crises d'œdème et de cyanose.

#### Examen clinique (Planche I)

Il met en évidence :

— une dysmorphie crano-faciale caractérisée par les éléments suivants :

● une rétraction de l'étage moyen de la face avec un nez « en pied de marmite » ;

● un hypertélorisme avec épicanthus bilatéral et un strabisme divergent. Il n'y a pas d'obliquité des fentes palpébrales ;

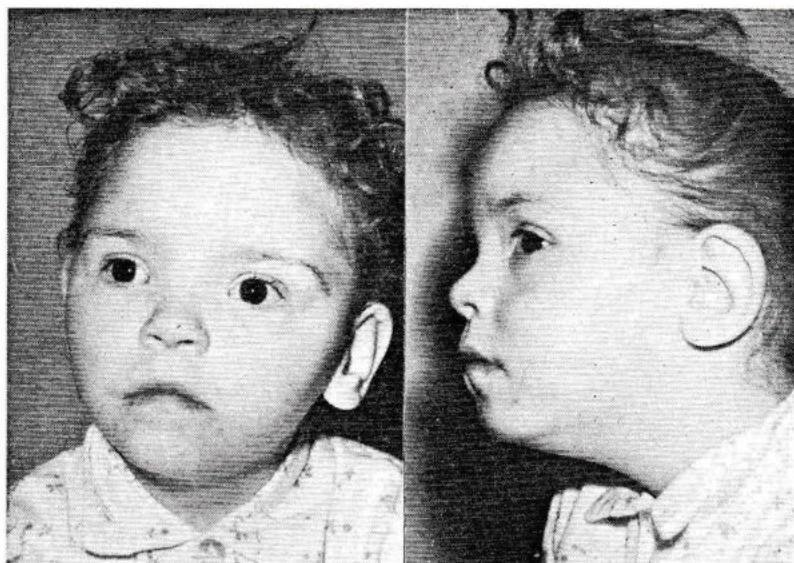


PLANCHE I. — Observation n° 1 :  
P... Sylvie.

- une bouche de taille normale mais dont les commissures de la lèvre supérieure sont abaissées, une lèvre inférieure en retrait, l'ensemble évoquant « la bouche de poisson » ;

- des oreilles normalement implantées mais dont la conque est très profonde, l'hélix très ourlé, le tragus épais mais sans relief ;

- une micrognathie.

- des anomalies de membres :

- au niveau des membres inférieurs :

- des pieds-bots talus bilatéraux corrigés par intervention chirurgicale (à gauche il s'agit d'un pied talus valgus convexe par astragale congénital) ;

- une luxation congénitale de hanche traitée par attelle et réduite.

- au niveau des membres supérieurs :

- des mains petites avec auriculaire très court par hypoplasie importante de la 2<sup>e</sup> phalange ;

- des anomalies thoraciques :

- Les cartilages chondro-costaux gauches sont anormaux et entraînent une dépression thoracique antérieure.

- au niveau des organes génitaux externes, une atrophie des petites lèvres ;

- une hypotonie légère.

#### APPRECIATION DU DÉVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR

A un âge chronologique de 43 mois correspond un âge mental de 15-18 mois et un quotient de développement évalué à 37.

Le niveau est donc celui de l'imbécillité.

#### ÉVOLUTION

L'état général de l'enfant est satisfaisant du point de vue somatique. Du point de vue psychique les progrès sont très lents.

#### ÉTUDE CYTOGÉNÉTIQUE (fig. 1, 5)

L'analyse chromosomique effectuée à partir d'une culture de lymphocytes sanguins a montré la présence d'un chromosome 18 en anneau.

Sur 169 cellules nous avons observé : 165 cellules 46,XX,18r ; 2 cellules 45,XX,18r- ; 2 cellules 47,XX,18r, F+.

Le caryotype de la mère et de sa sœur sont normaux. Le caryotype du père n'a pas été réalisé pour des raisons familiales (divorce).

#### DERMATOGLYPHES

- les plis palmaires sont normaux ;

- les triradii axiaux sont en position t' mais déplacés vers le bord cubital de la main ;

- il existe des pelotes en 7 et en 9 à gauche, en 9 à droite ;

- l'indice de Cummins est de 33 à droite ( $a_4b_9c_9d_{11}$ ), de 27 à gauche ( $a_9b_4c_7d_7$ ) ;

- l'angle de Penrose est inférieur à 45° mais déplacé vers le bord cubital de la main ;

- les figures des extrémités digitales ne comportent que des tourbillons.

#### EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

- l'électro-encéphalogramme montre des anomalies occipitales irritatives non spécifiques ;

- le fond des yeux est normal ;

- les radios de crâne sont normales ;

- le palais et le moule dentaire sont normaux ;

- la radio de thorax, l'électrocardiogramme, le phonocardiogramme permettent d'éliminer une malformation cardiaque ;

- l'électrophorèse des protéines sériques ne montre pas d'anomalie ;

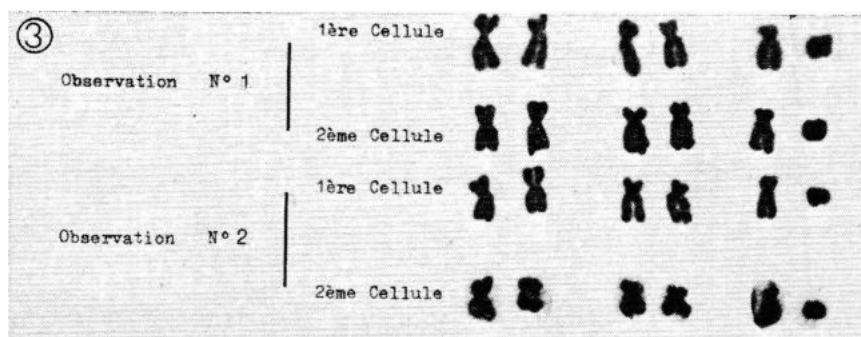
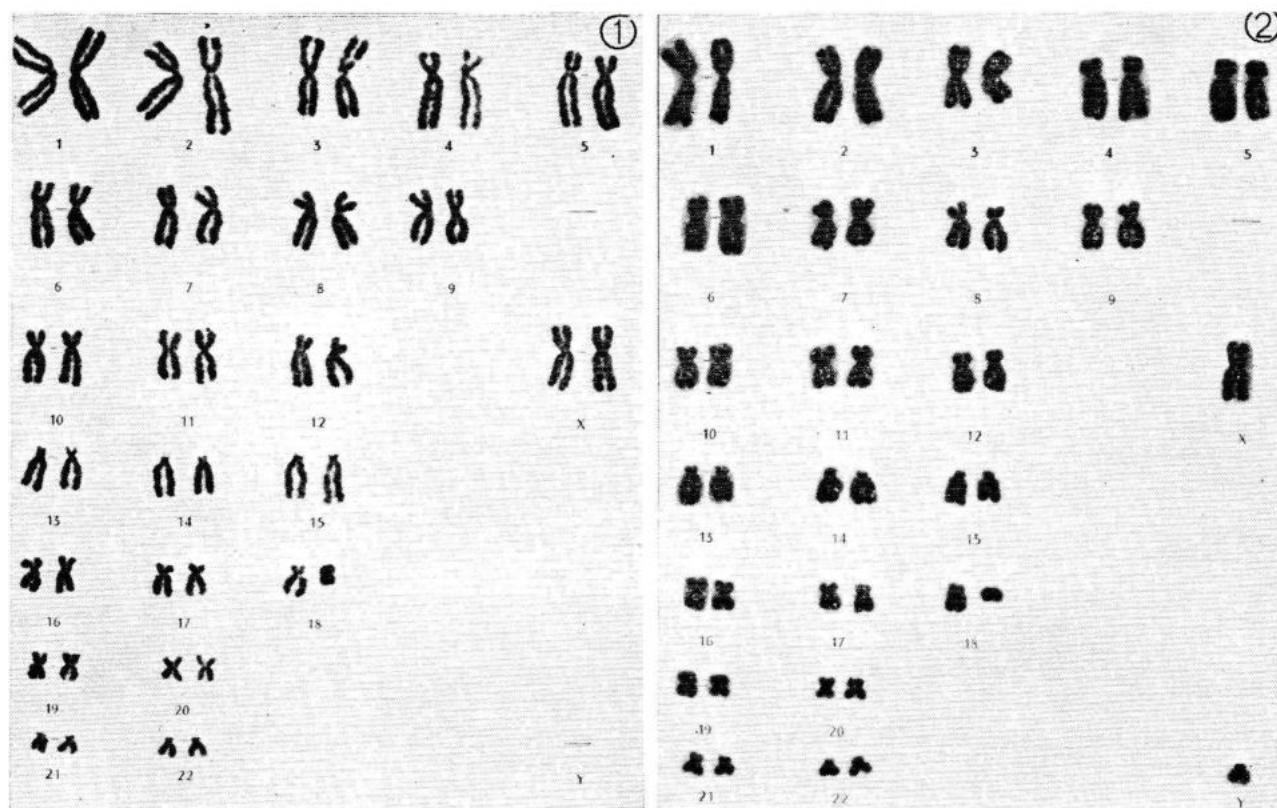


FIG. 1 — Caryotype de P... Sylvie (obs. 1).

FIG. 2. — Caryotype de B... Frédéric (obs. 2).

FIG. 3. — Chromosomes du groupe E des observations 1 et 2.

— l'examen de l'audition et l'exploration de l'odorat seront réalisés ultérieurement vu l'âge mental de l'enfant ;

— les groupes sanguins génétiques : A, ccDEe, MMss, P<sub>1</sub>, K, Kpa—, Fya—, Jk (a+b—), Lua—, Le (a—b—).

#### DEUXIÈME OBSERVATION (obs. 2) : B... Frédéric (n° 385-69)

Frédéric est hospitalisé dans le service de Chirurgie Infantile pour correction de pieds-bots bilatéraux (Planche II).

#### Antécédents familiaux

Le père et la mère étaient âgés respectivement de 21 et 19 ans à la naissance de l'enfant. Ils sont tous deux bien portants.

#### Antécédents personnels

L'enfant est né à terme. Son poids de naissance était de 3 100 g.

#### Examen clinique

L'examen clinique met en évidence :

- une dysmorphie crano-faciale caractérisée par :
  - une microcéphalie ; le périmètre est de 39,8 cm à 6 mois ;
  - un nez court dont la base est aplatie ;
  - une microrétrognathie ;
  - un palais ogival ;
  - une grande bouche dont la lèvre supérieure est arquée, les commissures labiales abaissées, le sillon nasogénien profond ;
  - un hypertélorisme (espace intercaronculaire de 29 mm) avec épicanthus bilatéral et strabisme divergent, des fentes palpébrales légèrement obliques en haut et en dehors ;

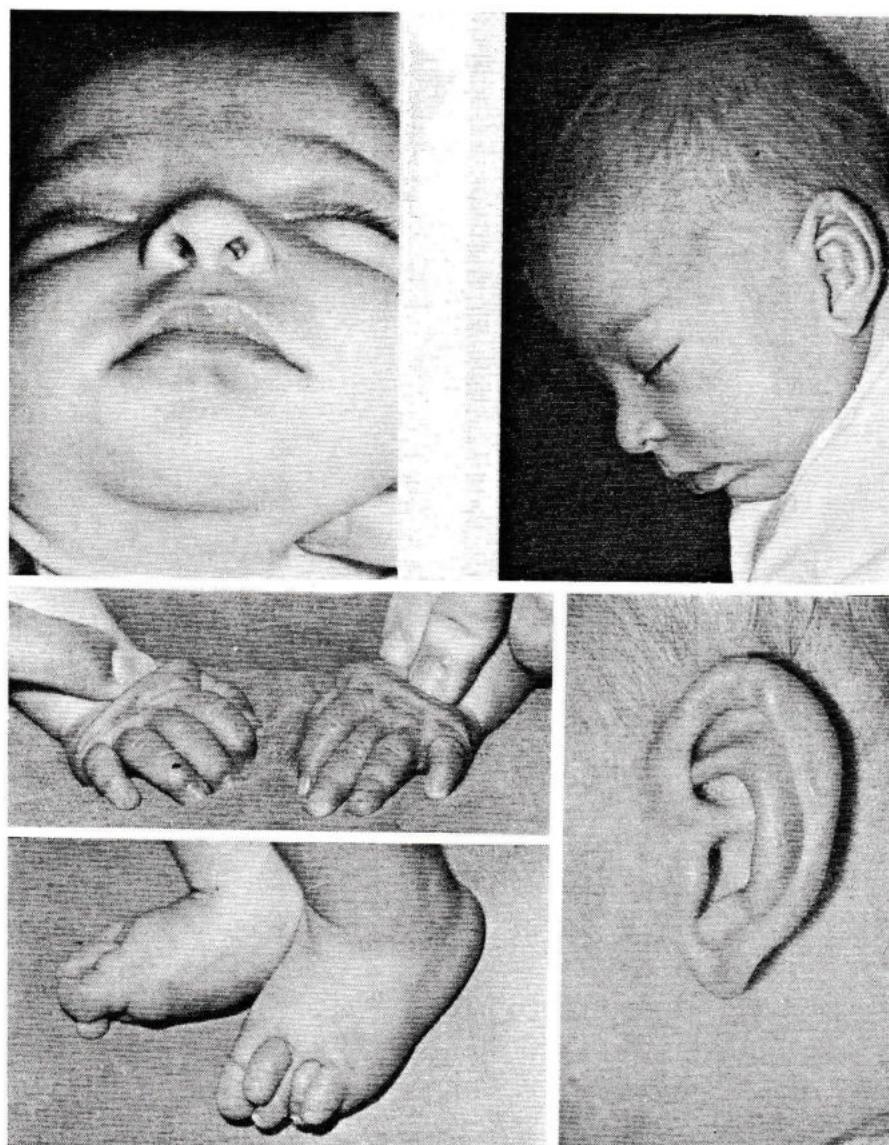


PLANCHE II. — Observation n° 2 : B... Frédéric.

- des oreilles dont l'anthélix est saillant, l'hélix ourlé, la conque profonde.
  - un pterygium colli ;
  - des anomalies au niveau des membres inférieurs caractérisées par :
- un pied plat convexe à droite, un pied talus avec varus de l'avant-pied gauche.
  - Les organes génitaux sont normaux.

#### ÉVOLUTION

A 6 mois l'enfant pesait 5,500 kg et mesurait 61 cm. Il existe donc un retard staturo-pondéral.

#### DÉVELOPPEMENT PSYCHO-MOTEUR

A 6 mois l'enfant sourit, gazouille mais ne suit pas un objet du regard et ne tient pas la tête.

#### ÉTUDE CYTOGÉNÉTIQUE (fig. 2, 4, 6)

L'analyse chromosomique effectuée à partir d'une culture de sang a montré la présence d'un chromosome 18 en anneau.

Les 240 cellules analysées se répartissent ainsi : 236 cellules 46,XY,18r ; 2 cellules 45,XY,18r-; 1 cellule 47,XY,18r, 18r+. Nous avons aussi observé une cellule avec un chromosome en anneau de grande taille (fig. 6).

#### DERMATOGLYPHES

- les plis palmaires sont normaux ;
- les triradii axiaux sont en position t' et se terminent dans la région 13 ;
- il existe à droite et à gauche une pelote en 7 ;
- l'indice de Cummins est de 32 à droite ( $a_5b_7c_9d_{11}$ ) et de 27 à gauche ( $a_4b_7c_9d_7$ ) ;
- l'angle de Penrose est inférieur à 45° ;

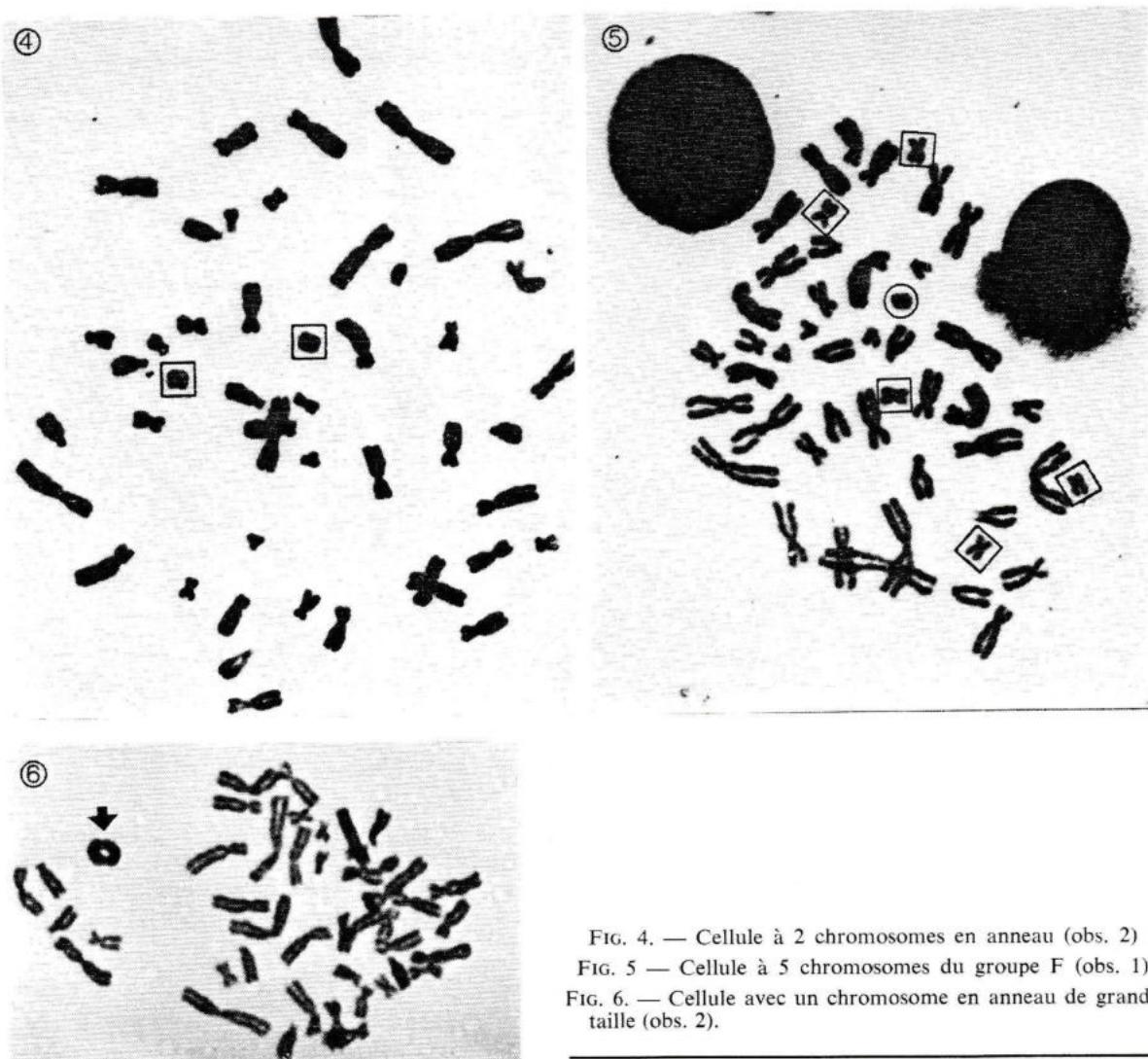


FIG. 4. — Cellule à 2 chromosomes en anneau (obs. 2)

FIG. 5. — Cellule à 5 chromosomes du groupe F (obs. 1)

FIG. 6. — Cellule avec un chromosome en anneau de grande taille (obs. 2).

— les figures des extrémités comportent 7 boucles cubitales, 2 boucles radiales et 1 tourbillon ;

— au niveau des pieds il existe un tourbillon à la base de chaque orteil.

#### EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

— L'urographie intraveineuse, l'électrocardiogramme, le phonocardiogramme, l'électro-encéphalogramme, les radios de squelette, le fond des yeux et les immunoglobulines (\*) sont normaux ;

— l'hémoglobine fœtale est de 23 % à l'âge de 3 mois ;

— les groupes sanguins génétiques :

A, ccDe, MNSS, P<sub>1</sub>, Fy a — b +, Jk (a + b +), k, Kp (a — b +), Lu a, Le (a + b —).

#### CONCLUSIONS

L'étude cytogénétique de ces deux cas de 18r et d'un cas publié antérieurement (fig. 7) [4] confirme les possibilités évolutives des formations chromosomiques circulaires décrites par Lejeune [13, 14]. Contrairement à d'autres observations [3, 5, 10, 15] nous n'avons pas trouvé d'anomalie des immunoglobulines.

En ce qui concerne les phénotypes nous retrouvons dans nos deux observations (tableau I) certains des caractères dysmorphiques souvent signalés par les auteurs [1, 2, 4, 6, 8, 9, 11, 12, 16, 17] : retard mental et staturo-pondéral, hypotonie musculaire, hypertélorisme, épicanthus, bouche de poisson, anomalies des membres, dermatoglyphes anormaux. Il

(\*) Hyland Laboratory immuno-plate (USA).

TABLEAU I

Caractères	obs. 1	obs. 2	Caractères	obs. 1	obs. 2
Sexe . . . . .	F	M	Cou Thorax	—	—
Age de découverte . . . . .	4 mois	1 mois	— Pterygium Colli . . . . .	—	+
Poids . . . . .	1,460	3,100	— Esp. intercostaux . . . . .	—	—
Naissance :			— Anomalies costales . . . . .	+	—
— terme . . . . .	—	+	Membres :		
Antécédents familiaux :			— Mains courtes . . . . .	+	—
— Age père . . . . .	18	21	— Mains botes . . . . .	—	—
— Age mère . . . . .	17	19	— Syndactylie doigts . . . . .	—	—
— Grossesse . . . . .	Inf. Virale	Trait. Sed.	— Pied-bot . . . . .	+	+
— Avortements . . . . .	—	—	— Pied creux . . . . .	—	—
— Enfants Nx . . . . .	1 <sup>er</sup> E.	1 <sup>er</sup> E.	— Syndactylie orteils . . . . .	—	—
— Enfants décédés . . . . .	—	—	Malformation cardiaque . . . . .	—	—
Examen craniofacial :			Hypotonie . . . . .	+	+
— Hypertélorisme . . . . .	+	+	Retard staturo-pondéral . . . . .	+	+
— Epicanthus . . . . .	+	+	Retard mental . . . . .	+	+
— Strabisme . . . . .	+	—		t'-BC	t'DG
— Position anor. des yeux . . . . .	—	—		IC 33	IC 32
— Microcéphalie . . . . .	+	+	Dermatoglyphes . . . . .	10 T	7 BC
— Occiput plat . . . . .	—	—			2 BR
— Oreilles bas impl. . . . .	+	—			1 T
— Oreille forme anormale . . . . .	+	+			
— Micrognathie . . . . .	+	+			
— Bouche de poisson . . . . .	+	+			
— Implantation cheveux . . . . .	—	—			
— Crâne étroit . . . . .	—	—			
— Palais ogival . . . . .	—	+			
— Nez anormal . . . . .	+	+			

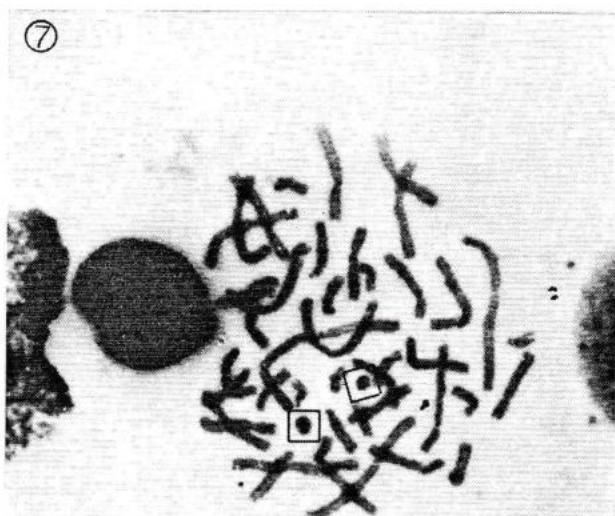


FIG. 7. — Cellule à 2 anneaux de taille différente

apparaît donc que le phénotype 18r ne présente pas de caractère spécifique mais l'analyse clinique permet cependant d'évoquer le diagnostic lorsque certains symptômes des syndromes de trisomie 18, 18p- et 18q- se rencontrent chez un même patient.

#### RÉSUMÉ

L'étude comparative des phénotypes de deux observations de chromosomes 18 en anneau montre l'existence des caractères dysmorphiques communs : retard staturo-pondéral, hypotonie musculaire, hypertélorisme, épicanthus, bouche de poisson, dermatoglyphes anormaux et anomalies des membres.

#### SUMMARY

The phenotypes of each of two patients with an 18r chromosome showed the following features: growth retardation, muscular hypotonia, hypertelorism, epicanthic folds, carp-shaped mouth, abnormal dermatoglyphics, and limb anomalies.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. AULA P., GRIPENBERG U., HJELT L., KIVALO E., LEISTI J., PALO J., VON SCHOULTZ B., SUOMALAINEN E., 1967. — Two Cases with a ring chromosome in groupe E. *Acta neurol. scand.*, 43 suppl., 31, 51-52.
2. BERGER R., RETHORÉ M.O., LEJEUNE J., septembre 1969. — Chromosome 18 en anneau et phénotype (sous presse). Third International Congress on Congenital Malformations. La Haye.
3. BORGAONKAR D.S., BIAS W.B., SCOTT C.I., WADIA R.S., BORKOWF S.P., 1969 — IgA and abnormal chromosome 18. *Lancet*, 1, 206-207.
4. DEMINATTI M., DUPUIS C., MAILLARD E., DELMAS-MARSALET Y., BULTEEL M.F., 1969. — Une nouvelle observation de chromosome 18 en anneau. *Ann. Génét.*, 12, 126-129.

5. FINLEY S.C., FINLEY W.H., NOTO T.A., UCHIDA I.A., RODDAM R.F., 1968. — IgA absence associated with a ring — 18 chromosome. *Lancet*, **1**, 1095-1096.
6. FUGITA H. et al., 1968. — A mentally retarded boy with a ring E 18 chromosome. *Jap. J. hum. Genet.*, **13**, 104-111.
7. GRIPENBERG U., 1967. — The cytological behaviour of a human ring chromosome. *Chromosoma (Berl.)*, **20**, 284-289.
8. GROUCHY J. de, HERRAULT A., COHEN-SOLAL J., 1968. — Une observation de chromosome 18 en anneau (18r). *Ann. Génét.*, **11**, 33-38.
9. HOOFT C., HAENTJENS P., ORYE E., KLUYSKENS P., D'HONT G., 1968. — Chromosome 18 en anneau. *Acta paediat. belg.*, **22**, 69-88.
10. JENSEN K. et al., 1969. — Ring chromosome 18 and G M globulin abnormality. *Lancet*, **2**, 497-498.
11. JEUNE M., LAMIT J., MICHEL M., FOURNIER P., LAURENT C., NIVELON A., 1967. — Chromosome 18 en anneau. *Pédiatrie*, **22**, 845.
12. LEISTI J., GRIPENBERG U., KIVALO E., PALO J., VON SCHOULTZ B., SUOMALAINEN E., 1968. — Two patients with a 46, XX, Er chromosome constitution. *Acta paediat. scand.*, **57**, 441-447.
13. LEJEUNE J., 1967. — Modèle théorique de la répartition des duplications et des déficiences dans les chromosomes en anneau. *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, **264**, 2588-2590.
14. LEJEUNE J., 1968. — De la duplication de structures circulaires. *Ann. Génét.*, **11**, 71-77.
15. RICHARDS B.W., HOBBS J.R., 1968. — IgA and ring 18 chromosome. *Lancet*, **1**, 1426-1427.
16. SINHA A.K., 1968. — Human ring chromosome syndromes. An E ring associated with an abnormal phenotype. *Acta Genet. med. (Roma)*, **17**, 487-494.
17. WALD S., ENGEL E., NANCE W.E., DAVIES J., PUYAU F.A., SINCLAIR-SMITH B.C., 1969. — E ring chromosome with persistent left superior vena cava and hypertrophic subaortic stenosis. *J. Med. Genet.*, **6**, 328-333.

