

Analyse de la trisomie 9p par dénaturation ménagée A propos d'un nouveau cas

Marie Odile Rethoré^{1*}, H. Hoehn², H. D. Rott³, J. Couturier⁴,
B. Dutrillaux^{5**} et J. Lejeune⁶

1, 4, 5, 6 Institut de Progenèse, 15 rue de l'École de Médecine, Paris 6, France
2 Institut für Humangenetik und Anthropologie der Universität Freiburg i. Br., Allemagne
3 Kinderklinik und Institut für Humangenetik der Universität Erlangen-Nürnberg, Allemagne

Reçu le 5 décembre 1972

Giemsa-R-Banding Analysis of the Trisomy 9p and Report of a New Case

Summary. Analysis of the chromatid fine structure after heat denaturation led to the identification of another case of trisomy of the short arm of chromosome 9. Reexamination of cases already published by means of this technique permitted identification of the chromosomes involved in the various familial translocations, localization of the breakage sites, and, consequently, detailed statements on the respective trisomies or monosomies occurring in connection with trisomy 9p in the patients.

Comparison of the chromosomal findings and the clinical phenotypes of 10 patients reveals that a characteristic clinical entity corresponds to the trisomy of the short arm of chromosome 9, consisting of the combination of the following features:

A Malformation Syndrome. Moderate microcephaly, enophthalmus, antimongoloid slant of palpebral fissures, mild hypertelorism, protruding ears, globulous nose, downward slanting mouth hypoplasia of phalanges.

A Peculiarity in the Dermal Ridge System. Transverse palmar flexion crease, absence of a digital triradius or fusion of the triradii b and c.

Severe Mental Retardation.

Résumé. L'analyse de la structure fine des chromatides obtenue par dénaturation ménagée par la chaleur permet de rapporter un nouveau cas de trisomie pour le bras court du chromosome 9.

Un nouvel examen, avec cette même technique, des cas précédemment publiés a permis d'identifier les chromosomes impliqués dans les diverses translocations familiales, de localiser les points de cassure et, par là, de préciser les diverses trisomies ou monosomies associées à la trisomie 9p observée chez les patients.

La confrontation des données cytologiques ainsi recueillies et des données phénotypiques observées chez dix patients permet de dégager l'ensemble malformatif correspondant à la trisomie du bras court du chromosome 9 à savoir:

Un syndrome dysmorphique: microcéphalie modérée, énoptalmie, obliquité en bas et en dehors des fentes palpébrales, hypertélorisme modéré, oreilles décollées, nez charnu, coins de la bouche tombants, hypoplasie de certaines phalanges.

Une particularité des dermatoglyphes: pli palmaire transverse, absence ou fusion de b et c.
Une débilité mentale sévère.

Zusammenfassung. Die Analyse der Feinstruktur der Chromatiden nach Hitzedenaturierung erlaubte die Identifizierung eines neuen Falles einer Trisomie des kurzen Armes von

* Maître de Recherches à l'Inserm.

** Chargé de Recherches au C.N.R.S.

Chromosom 9. Die Nachuntersuchung bereits publizierter Fälle mit dieser Technik ermöglichte die Identifizierung der an den verschiedenen familiären Translokationen beteiligten Chromosomen, die Lokalisierung der Bruchstellen und damit auch genauere Angaben über die unterschiedlichen Trisomien oder Monosomien, die im Zusammenhang mit der bei den Patienten beobachteten Trisomie 9p auftraten.

Die Gegenüberstellung der Chromosomenbefunde und der phänotypischen Merkmale bei 10 Patienten erlaubt die Angrenzung der folgenden Kombination klinischer Merkmale, die der Trisomie des kurzen Armes von Chromosom 9 entspricht:

Ein Mißbildungssyndrom. Mäßige Mikrocephalie, Enophthalmie, schräg nach außen und unten gerichtete Lidachsenstellung, mäßiger Hypertelorismus, abstehende Ohren, fleischige Nase, abfallende Mundwinkel, Hypoplasie einiger Phalangen.

Eine Eigentümlichkeit im Hautleisten- und -furchensystem. Transverse palmare Beugefurche, Fehlen eines digitalen Triradius oder Fusion der Triradien b und c.

Schwere geistige Retardierung.

Introduction

L'observation de la constriction secondaire du chromosome 9 sur l'un des éléments remaniés de quatre translocations familiales nous permettait, en 1970,

Tableau 1. Analyse phénotypique des 10 cas de

Déséquilibres		Cas N° 1	Cas N° 2
Observés chez les patients	pour { le bras court du chr. 9 le bras long du chr. 9 un autre chromosome	+9p +9q11 +6p25	+9p +9q11, +9q12 +22qter
Retard mental		+	+
Microcéphalie		+	+
Brachycéphalie		+	+
Enophthalmie		+	+
Hypertélorisme		+	+
Obliquité en bas et en dehors des fentes palpébrales		0	+
Nez charnu		+	+
Oreilles décollées		0	0
Coins de la bouche tombants		+	+
Hypoplasie de certaines phalanges		+	+
Pli palmaire transverse		+	+
Absence ou fusion de b et c		b et c	b et c
Anomalie des plis de flexion des doigts		+	+
Epicanthus		0	+
Obliquité en haut et en dehors des fentes palpébrales		0	0
Fentes palpébrales horizontales		+	0
Microphtalmie		+	0
Colobome		0	0
Anthélix saillant		+	+
Hélix très ourlé		0	+
Diastasis des droits		+	0
Bassin étroit		0	0
Dysplasie unguéale		0	0
Rotules petites		0	0
Noevus		0	0
Décès		0	0
Sexe		F	F

de décrire le syndrome dysmorphique correspondant à la trisomie du bras court du chromosome 9 (Rethoré *et coll.*). Trois cas rapportés depuis (Cantu *et coll.*, 1971; Hoehn *et coll.*, 1971; Rott *et coll.*, 1971) confirment l'individualité de cette entité morbide.

L'analyse de la structure fine des chromatides, obtenue après dénaturation ménagée par la chaleur selon la technique de Dutrillaux et Lejeune (1971), a apporté la preuve cytologique d'une trisomie 9p dans un nouveau cas que nous rapportons ici.

Toutes les observations déjà publiées, sauf celle de Cantu *et coll.* (1971) ont fait l'objet d'un nouvel examen chromosomique après dénaturation ménagée par la chaleur (Dutrillaux et Lejeune, 1971). L'analyse topographique des diverses translocations familiales nous permet d'identifier les chromosomes remaniés, de localiser les points de cassure et, par là, de préciser les diverses trisomies ou monosomies associées à la trisomie 9p.

Enfin la confrontation des données cytogénétiques et phénotypiques nous permet d'isoler le syndrome 9p+ pur et d'envisager le rôle des déséquilibres géniques surajoutés.

Trisomie pour le bras court du chromosome 9

Cas N° 3 et 4 +9p		Cas N° 5 +9p —19pter	Cas N° 6 +9p	Cas N° 7 +9p +9q1, +9q21 +4p15, +4p16	Cas N° 8 et 9 +9p? ? ?	Cas N° 10 +9p	
+	+	+	+	?	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	0	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	0	0	+	+	+
+	+	0	0	+	0	+	+
+	+	+	0	+	+	+	+
+	+	équivalent	0	+	équivalent	+	+
c	0	c	0	0	c c	c	c
+	+	+	0	+	+	+	+
0	0	+	0	0	+	+	+
0	0	0	0	+	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
0	+	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	+	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	+	0	0	0
0	0	+	0	0	+	+	0
0	0	+	0	0	0	0	0
0	0	+	0	0	+	+	0
0	0	0	0	+	0	0	0
M	M	M	F	F	M	M	F

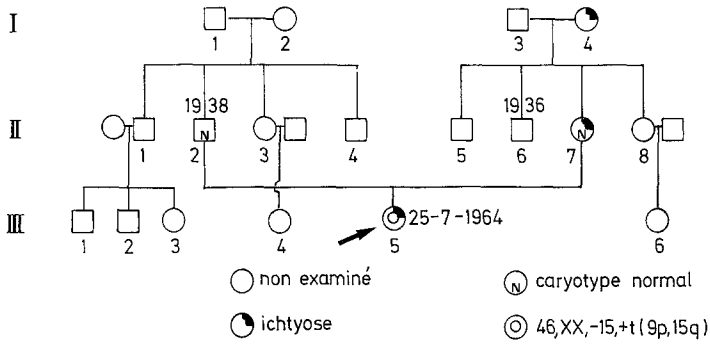


Fig. 1. Arbre généalogique de la famille I.P. N° 3804

I. Analyse d'un nouveau cas de trisomie 9p (Cas 10 du Tableau 1)

Observation (Fig. 1)

L'enfant (III, 5) de sexe féminin, est née le 25/7/1964. Le père (II, 2) né en 1938, est bien portant. La mère (II, 7), primipare, née en 1936, souffre d'une ichtyose congénitale transmise par sa mère (I, 4). Elle n'a jamais été exposée aux R.X.

La grossesse, a été mal tolérée. Les vomissements se sont poursuivis jusqu'au septième mois et ont entraîné un amaigrissement important. L'accouchement est survenu au huitième mois. L'enfant pesait 2700 g et a crié aussitôt.

Le retard psychomoteur a été constaté dès les premiers mois, la marche n'est survenue qu'à 20 mois.

Syndrôme dysmorphique

A huit ans, (Fig. 2 N° 10), l'enfant pèse 28 kg et mesure 126 cm. Le crâne est petit, arrondi (Pc = 49 cm). Le front est haut et légèrement bombé. Les cheveux sont blonds, soyeux; les sourcils sont peu fournis. Il existe un hypertélorisme modéré (espace intercaronculaire de 2,7 cm) avec un épicanthus bilatéral. Les fentes palpébrales sont obliques en bas et en dehors. Les globes oculaires sont trop enfoncés dans les orbites. Les pupilles sont légèrement déportées vers la région supéro-interne des iris qui sont bleus, cryptiques, sans taches de Brushfield. Il existe un strabisme convergent de l'oeil droit.

Le nez est court, sa pointe est globuleuse. Les orifices nasaires s'ouvrent franchement vers le bas. La lèvre supérieure est en chapeau de gendarme avec un philtrum bien dessiné. La lèvre inférieure est éversée, les coins de la bouche sont tombants. Le palais est ogival. Le menton, arrondi, est surmonté d'une fossette horizontale.

Les oreilles sont implantées à une hauteur normale. Elles sont grandes, peu ourlées et décollées. La partie supérieure des pavillons est rabattue en bas et en avant; les anthélix sont peu sculptés sauf au niveau de leur branche horizontale.

Le cou est un peu court. Les mamelons sont en place. Un diastasis des droits accompagne une petite hernie ombilicale. Les organes génitaux externes sont normaux.

Il existe une clinodactylie des auriculaires et une brachymésophalangie de l'index et du majeur de la main gauche. Les deuxièmes et troisièmes orteils sont trop courts.

L'auscultation cardiaque est normale. L'ichtyose généralisée est, comme chez la mère, particulièrement prononcée au niveau des membres.

La débilité mentale est profonde. A huit ans, l'enfant ne dit que quelques mots, ne comprend pas les consignes simples; le Q.D. est de 45 au test de Binet Simon.

Dermatoglyphes (Fig. 3)

Main droite:

il existe un pli palmaire transverse vrai.

le triradius axial, en t, se termine en 13.

les triradius sous digitaux sont en place, a4, b7, c9 et d11.



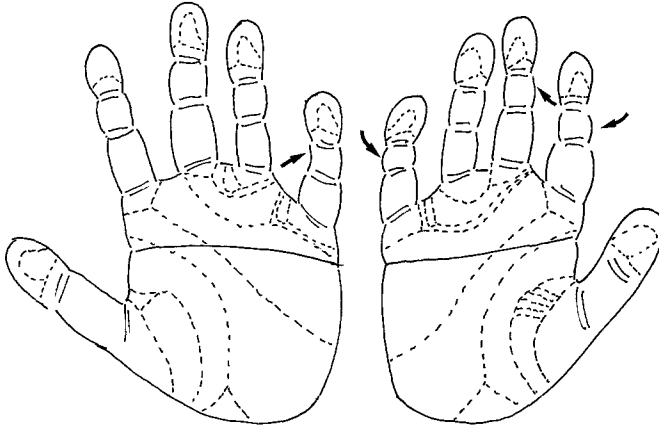


Fig. 3. Dermatoglyphes de la patiente (cas N° 10)

Il existe une pelote en 7 avec triradius accessoire et une pelote en 9.
 l'éminence thénar porte une image complexe.
 il existe une brachymésophalangie du V.
 les figures digitales sont toutes des boucles cubitales sauf celle de l'index qui est une arche.

Main gauche:

il existe un pli palmaire transverse vrai.
 le triradius axial, en t, se termine en 13.
 le triradius sous digital c manque: a4, b7, d11.
 il existe une pelote en 7 avec triradius accessoire.
 l'éminence thénar porte une figure complexes.
 il existe une brachymésophalangie des II^e, III^e, et V^e doigts.
 les figures digitales sont toutes des boucles cubitales sauf celle de l'index qui est une boucle radiale.

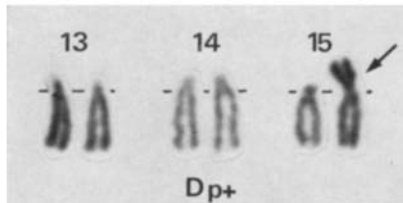


Fig. 4

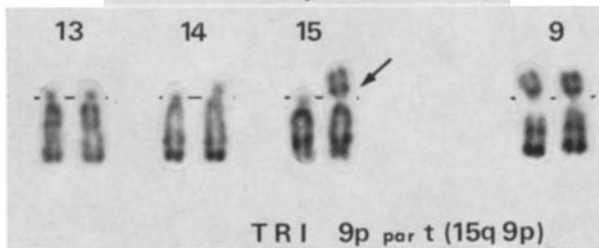


Fig. 5

Fig. 4. Groupe D de la patiente (cas N° 10) montrant le Dp+
 Technique classique au Giemsa

Fig 5. Groupe D de la patiente (cas N° 10) montrant la translocation t(9p15q).
 Technique de dénaturation ménagée par la chaleur



Fig. 6
Cas N° 1

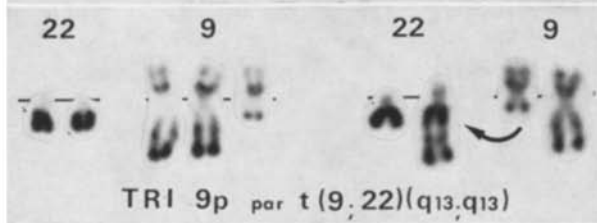


Fig. 7
Cas N° 2



Fig. 8
Cas N° 3 et 4

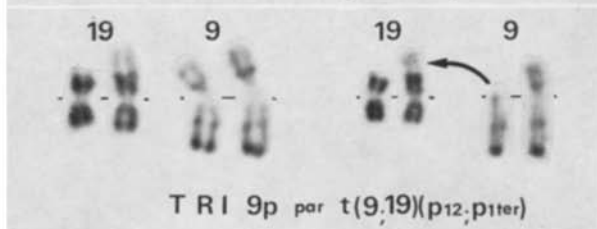


Fig. 9
Cas N° 5

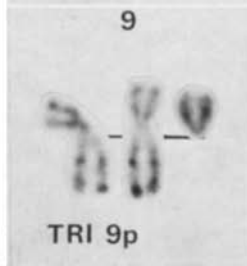


Fig. 10
Cas N° 6

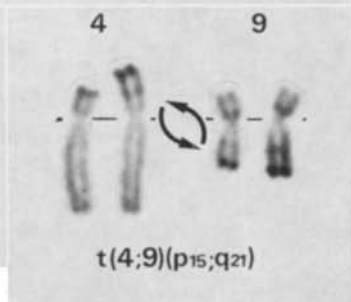


Fig. 11
Cas N° 7

Figs. 6—11

Etude cytogénétique

Un premier examen chromosomique (I.P. N° 3804), réalisé selon le micro-méthode classique (Turpin et Lejeune, 1965) a révélé, de façon homogène, un caryotype féminin à 46 chromosomes. Dans toutes les mitoses analysées l'un des chromosomes du groupe D est remplacé par un élément de la taille d'un C et dont la morphologie peut correspondre à celle d'une fusion centrique t(DqGq) (Fig. 4).

Un deuxième examen (I.P. N° 11055), réalisé après dénaturation ménagée par la chaleur des préparations (Dutrillaux et Lejeune, 1971), n'a permis de reconnaître qu'un seul chromosome 15 dont le bras long, très foncé, possède une courte bande pâle en son milieu. L'analyse de la structure fine du chromosome Dp+ montre que le marquage du bras long correspond à celui d'un 15 et que celui du bras court correspond à la séquence observée sur le bras court du chromosome 9: une bande foncée près du centromère, une bande pâle puis, dans la région télomérique, une bande légèrement colorée (Fig. 5). Cette observation permet de conclure à une trisomie 9p par fusion centrique t(9p15q).

L'examen chromosomique des deux parents (I.P. N° 11056 et 11057), après dénaturation ménagée des préparations, ne décèle aucune anomalie.

Cette enfant souffre donc d'une trisomie 9p presque pure, la délétion du bras court du 15 n'ayant pas (habituellement) de traduction phénotypique.

II. Analyse de la structure fine des chromatides dans les différents cas de trisomie 9p rapportés antérieurement (Cas 1 à 7 du Tableau 1)

Cas N° 1 (Rethoré *et coll.*, 1970) (Fig. 6). Dans cette translocation réciproque: t(6p+; 9q—), les points de cassure sont situés, d'une part, au niveau de la dernière bande du bras court du 6 (bande 5 de la région 2) et, d'autre part, au niveau du début de la constriction secondaire du bras long du 9 (bande 1 de la région 1).

L'enfant (Fig. 2, N° 1) ayant en excès le 9q— maternel est trisomique pour le bras court et la région juxtacentromérique du bras long du 9 ainsi que pour la bande 5 de la région 2 du bras court du 6.

Cas N° 2 (Rethoré *et coll.*, 1970) (Fig. 7). Il s'agit également d'une translocation réciproque: t(9q—; 22q+). Le point de cassure du bras long du 9 est situé au delà de la constriction secondaire (bande 3 de la région 1), celui du bras long du 22, dans la région télomérique.

L'enfant (Fig. 2, N° 2) ayant en excès le 9q— maternel est trisomique pour le bras court et la constriction secondaire du bras long du 9 ainsi que pour la région juxtacentromérique du bras long du 22.

Cas N° 3 et 4 (Rethoré *et coll.*, 1970) (Fig. 8). Dans la translocation paternelle, le bras court de l'un des chromosomes 9 est transféré sur l'un des 22, le bras court et les satellites de ce dernier se retrouvant sur le 9p—. L'observation ne permet pas de dire si il y a eu, ou non, échange de centromères mais indique que les points de cassure se situent dans les régions juxtacentromériques. Dans ces conditions, on peut considérer qu'il s'agit d'une fusion centrique t(9p22p).

Les deux garçons (Fig. 2, N° 3 et 4), qui ont reçu de leur père le 22p+ sont trisomiques pour le seul bras court du chromosome 9.

Cas N° 5 (Rethoré *et coll.*, 1970) (Fig. 9). La méthode d'analyse ne permet pas de définir entièrement la translocation maternelle. Si l'observation des éléments remaniés montre que le chromosome 9 est amputé de son bras court, le point de cassure se situant entre le centromère et la première bande foncée (bande 2 de la région 1), il n'est pas possible d'identifier le bras

du chromosome 19 impliqué dans la translocation, le marquage des deux bras de ce chromosome étant identique. D'une façon arbitraire, nous désignons cette translocation réciproque $t(9p-; 19p+)$.

L'enfant (Fig. 2, N° 5), porteur du $19p+$ maternel est trisomique pour le bras court du 9 et monosomique pour la région juxtatélocérique d'un bras du 9.

Cas N° 6 (Hoehn *et coll.*, 1971) (Fig. 10). La trisomie observée chez la patiente (Fig. 2, N° 6) est le résultat d'un accident survenu de novo. La structure fine du petit acrocentrique surnuméraire est en bon accord avec celle du bras court du 9.

Cas N° 7 (Rott *et coll.*, 1971) (Fig. 11). La proposante étant décédée, seul le caryotype maternel a pu faire l'objet d'une nouvelle analyse après dénaturation par la chaleur. Il s'agit d'une translocation réciproque $t(4p+; 9q-)$ dont les points de cassure se situent d'une part, au milieu du bras court du 4 (bande 5 de la région 1) et, d'autre part, au milieu du bras long du chromosome 9 (bande 1 de la région 2).

L'enfant (Fig. 2, N° 7), qui avait en excès le $9q-$ maternel, était trisomique pour le bras court et la région 1 du bras long du 9 ainsi que pour les bandes 5 et 6 de la région 1 du bras court du chromosome 4.

III. Analyse du phénotype des patients trisomiques pour le bras court du 9

L'analyse du phénotype des patients, résumée dans le tableau 1 permet de dégager un ensemble malformatif commun associant :

un syndrome dysmorphique: microcéphalie modérée avec brachycéphalie, enophtalmie, obliquité en bas et en dehors des fentes palpébrales; hypertélorisme modéré; pavillon des oreilles décollé avec aplasie de la partie moyenne de l'anthélix, nez charnu, coins de la bouche tombants; hypoplasie de certaines phalangines.

une particularité des dermatoglyphes: pli palmaire transverse; absence ou fusion des triradius b et c; inégalité de l'écart entre les plis de flexion des doigts.

une débilité mentale: le quotient intellectuel moyen est de l'ordre de 0,50.

Cet ensemble dysmorphique est retrouvé chez les deux germains (Cas 8 et 9 du tableau 1) (Fig. 2, N° 8 et N° 9) rapportés par Cantu *et coll.* (1971). Cette convergence phénotypique rend très probable le diagnostic de trisomie 9p suggéré par les auteurs.

IV. Confrontation des données cytogénétiques et phénotypiques

La confrontation des données cytologiques et cliniques résumées dans le tableau 1 permet de considérer que les cas N° 3, 4, 6 et 10 correspondent au syndrome $9p+$ pur et homogène.

Dans les autres cas, les déséquilibres géniques associés pourraient être responsables des légères discordances phénotypiques observées comme par exemple l'obliquité en haut et en dehors des fentes palpébrales du cas N° 7 ou encore l'hypoplasie des rotules et des ongles du cas N° 5. Cependant, en raison de la diversité et de la discrétion de ces déséquilibres toute classification semble, actuellement prématurée.

Bibliographie

- Cantu, J. M., Buentello, L., Armendares, S.: Trisomie Cp: un nouveau syndrome. *Ann. Génét.* **14**, 177—186 (1971).
- Dutrillaux, B., Lejeune, J.: Sur une nouvelle technique d'analyse du caryotype humain. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **272**, 2638—2640 (1971).
- Hoehn, H., Engel, W., Reinwein, H.: Presumed trisomy for the short arm of chromosome n° 9 not due to inherited translocation. *Humangenetik* **12**, 175—181 (1971).
- Lejeune, J., Berger, R., Rethoré, M. O., Salmon, Ch., Kaplan, M.: Translocation Cc/F familiale déterminant une trisomie pour le bras court du chromosome 12. *Ann. Génét.* **9**, 12—18 (1966).
- Rethoré, M. O., Larget-Piet, L., Abonyi, D., Boeswillwald, M., Berger, R., Carpentier, S., Cruveiller, J., Dutrillaux, B., Lafourcade, J., Penneau, M., Lejeune, J.: Sur quatre cas de trisomie pour le bras court du chromosome 9. Individualisation d'une nouvelle entité morbide. *Ann. Génét.* **13**, 217—232 (1970).
- Rott, H. D., Schwanz, G., Grosse, K. P.: Partielle Trisomie Cq bei balancierter B4/C9-Translokation bei der Mutter. *Z. Kinderheilk.* **109**, 293—299 (1971).
- Turpin, R., Lejeune, J.: *Les chromosomes humains*. Paris: Gauthiers Villars 1965.

Dr. M. O. Rethoré
Institut de Progenèse
15, rue de l'École de médecine
F-75 Paris 6, France