

# **Shprintzen-Goldberg – la révélation clinique d'un syndrome avec une étiopathogénie liée à la signalisation TGF-beta**

---

**Mémoire DES Pédiatrie  
22 Octobre 2007**

**Alexandra Topa  
Promotion internat 2003  
Lyon**

# Introduction

---

- Syndrome qui associe:
  - dysmorphie
  - déformation crânienne ± craniosténose
  - signes de la série Marfan
- Première description individualisant le syndrome – Shprintzen & Goldberg en 1982 – 2 cas (1 garçon de 4 ans et un nourrisson de 4 mois). Depuis – **43 cas décrits** correspondant à cet entité entre 1982 – 2006.
- But de l'étude: identifier par ordre de fréquence les aspects cliniques révélateurs du SGS.
- Intérêt: meilleure reconnaissance d'un syndrome qui semblait avoir une incidence limitée parmi les affections malformatives, mais qui pourrait être sous diagnostiqué par le biais de sa grande variabilité phénotypique observée.
- Révélation d'une entité clinique appartenant à une nouvelle famille de syndromes (Marfan, Loeys – Dietz) reliées par une pathogénie commune (la voie **TGF-beta**).

# Matériel et méthode

---

- Méta analyse des cas décrits dans la littérature du 1982 à 2006 (sélection par PubMed)
- **43 cas de la littérature + 11 cas français non publiés** provenant de plusieurs centres de diagnostic génétique sur le territoire.
- Pour chaque signe :
  - calcul du rapport (%) : n° de cas présentant le signe / le n° total des cas pour lesquels le signe en cause a été recherché
  - calcul du N° « absolu » (%) des cas présentant le signe / le n° total des cas décrits dans la littérature (54)
- Caryotype systématique.
- Dans la mesure du possible, pour les cas pas très anciens et/ou perdus de vue – recherche moléculaire pour les 3 gènes impliqués (FBN1, TGFBR1,2)

## Résultats - dysmorphie

### Signes cliniques dysmorphiques

	N°*	(%)**	Fq absolu (%)***
<b>Palais ogival</b>	<b>48/48</b>	<b>100</b>	<b>88,8</b>
Scapho ou dolichocéphalie	46/49	93,8	85,1
Micrognathie	46/50	92	85,1
Oreilles basses implantées	44/46	95,6	81,5
<b>Hypoplasie malaire</b>	<b>41/44</b>	<b>93,1</b>	<b>76</b>
Fentes palpébrales antimongoloïdes	41/50	82	76
Hypertélorisme	39/51	76,4	72,2
Protrusion oculaire	39/49	79,6	72,2
Front bombant	37/44	84	68,5
<b>Craniosténose</b>	<b>30/34</b>	<b>88,2</b>	<b>55,5</b>
Ptôsis	26/37	70,2	48,1
Oreilles malformées	25/33	75,7	46,3
<b>Strabisme</b>	<b>24/43</b>	<b>55,8</b>	<b>44,4</b>
<b>Anom. du palais</b>	<b>16/35</b>	<b>45,7</b>	<b>29,6</b>
<b>Malocclusion</b>			
<b>± anom. dentaires</b>	<b>14/20</b>	<b>70</b>	<b>26</b>
<b>Uvule bifide</b>	<b>8/16</b>	<b>50</b>	<b>14,8</b>
Racine du nez aplatie	8/12	66,6	14,8
Narines antéversées	5/16	31,2	9,6

N°\* - n° de cas présentant le signe/n° total des cas pour lesquels le signe a été recherché

%\*\* - N° exprimé en pourcentage (par rapport au n° total des cas pour lesquels le signe a été recherché)

N° absolu\*\*\* - % du n° de cas présentant le signe/n° total des cas décrits dans la littérature (54)

# La dysmorphie



Un des patients à l'âge de 1 mois, 5 ans, 7 ans et 16 ans

**6 patients SGS de la série Tinschert S & col  
Am J Med Genet A., 2005 Jun 15**

# Anomalies du palais – la « pseudo fente »

---



**Patient SGS de la série Tinschert S & col  
Am J Med Genet A., 2005 Jun 15**

## Résultats – anom. arthro-squelettiques

	<b>N°*</b>	<b>(%)**</b>	<b>Fq absolu (%)***</b>
<b>Arachnodactylie</b>	<b>50/54</b>	<b>92,6</b>	<b>92,6</b>
Malf. des pieds	43/49	87,7	79,6
<b>Pectus carinatum /excavatum</b>	<b>39/51</b>	<b>76,4</b>	<b>72,2</b>
<b>Scoliose ou attitude scoliothique</b>	<b>37/45</b>	<b>82,2</b>	<b>68,5</b>
<b>Hypermobilité articulaire, laxité</b>	<b>34/40</b>	<b>85</b>	<b>63</b>
Camptodactylie	33/49	67,3	61,1
<b>Craniosténose</b>	<b>30/34</b>	<b>88,2</b>	<b>55,5</b>
Genu valgum et/ou recurvatum	20/31	64,5	37
Orbites larges ± elliptiques	20/24	83,3	37
<b>Anom. vert. ±C1-C2</b>	<b>16/21</b>	<b>76,2</b>	<b>29,6</b>
FA large	15/20	75	27,7
<b>Dolicosténomélie</b>	<b>13/18</b>	<b>72,2</b>	<b>24</b>
Ostéopénie	12/13	92,3	22,2
Cotes fines ± autres	11/13	84,6	20,3
<b>Dislocations articulaires</b>	<b>10/22</b>	<b>45,4</b>	<b>18,5</b>
<b>13<sup>ème</sup> paire de cotes</b>	<b>9/11</b>	<b>81,8</b>	<b>16,6</b>
Incurvation des os longs	8/12	66,6	14,8
Malf. claviculaire (hypoplasie et autres)	7/10	70	13

N°\* - n° de cas présentant le signe/n° total des cas pour lesquels le signe a été recherché

%\*\* - N° exprimé en pourcentage (par rapport au n° total des cas pour lesquels le signe a été recherché)

N° absolu\*\*\* - % du n° de cas présentant le signe/n° total des cas décrits dans la littérature (54)

# Les malformations arthro - squelettiques



**Patients SGS de la série Tinschert S & col  
Am J Med Genet A., 2005 Jun 15**



## Anomalies cardiovasculaires et neurologiques

---

(%)***	N°*	(%)**	Fq absolu(%)
<b>Anomalies cardiovasculaire</b>			
Anom. card. tous les types confondus	32/49	65,3	59,2
<b>Anomalies valvulaires et autres que l'aorte</b>			
<i>Dilatation aortique, élongation ±dissection</i>	24/45	53,3	44,4
	23/45	51,1	42,6
<b>Anomalies neurologiques</b>			
Retard de développement	40/47	85,1	74
Hypotonie	38/43	88,3	70,3
Retard mental	31/44	70,4	57,4
Dilat. ventric. ± hydrocéphalie ±			
autres anom. cérébrales	18/29	62	33,3
Contractures	13/25	52	24

N°\* - n° de cas présentant le signe/n° total des cas pour lesquels le signe a été recherché

%\*\*- N° exprimé en pourcentage (par rapport au n° total des cas pour lesquels le signe a été recherché)

N° absolu\*\*\* - % du n° de cas présentant le signe/n° total des cas décrits dans la littérature (54)

# Autres anomalies

---

	N°*	(%)**	Fq absolu (%)***
<b><i>Hernies (inguinales, ombilicales...)</i></b>	<b>36/47</b>	<b>76,6</b>	<b>66,6</b>
<b>Retard de croiss.</b>			
<b>surtout pondérale</b>	<b>21/26</b>	<b>80,7</b>	<b>38,8</b>
<b>Difficultés alim. (RGO ++)</b>	<b>18/22</b>	<b>81,8</b>	<b>33,3</b>
Panicule adipeux ptosé, diminué	18/21	85,7	33,3
<b><i>Myopie</i></b>	<b>16/30</b>	<b>53,3</b>	<b>29,6</b>
<b>Anomalies OGE</b>	<b>15/20</b>	<b>75</b>	<b>27,7</b>
<b>Peau hyperétirable ± veloutée</b>	<b>12/28</b>	<b>42,8</b>	<b>22,2</b>
<b>Anom. ORL ± apnée obstr.</b>	<b>11/25</b>	<b>44</b>	<b>20,3</b>
<b>Hypoac-&gt;surdité</b>	<b>10/15</b>	<b>66,6</b>	<b>18,5</b>
<b><i>Lux. crist. et/ou an. rétine,</i></b>			
<b><i>atrophie opt.</i></b>	<b>6/28</b>	<b>21,4</b>	<b>11,1</b>
Sclérotique bleue	6/10	60	11,1

N°\* - n° de cas présentant le signe/n° total des cas pour lesquels le signe a été recherché

%\*\* - N° exprimé en pourcentage (par rapport au n° total des cas pour lesquels le signe a été recherché)

N° absolu\*\*\* - % du n° de cas présentant le signe/n° total des cas décrits dans la littérature (54)

# Etiopathogénie

---

- Notion de consanguinité absente parmi les cas décrits. Caryotypes normaux.
- Sexe ratio M/F = 38/16 = 2,3/1
- Pas de relation avec l'âge maternel ou paternel.
- Majorité des cas sporadiques à l'exception de 3 familles dans la litt. où on note une récurrence dans le même couple -> AR, mosaïque germinale ?
- Ressemblance avec le **sd. de Marfan** (maladie AD) => mutation dans le gène de la **FBN1 (15q21)** – 3 cas avec recherche + (mut. *de novo*) , mais plusieurs cas négatifs.
- **Sd. Loeys-Dietz** en 2005 (fente palatine et/ou uvule bifide + anévrisme aortique et tortuosité artérielle + dysmorphie) – mutations dans les gènes TGFBR 1,2 – mutation *de novo* ou transmission AD:
  - 2 cas de mut. **TGFBR2 (3p25)** avec uvule bifide => reconsidérer ces cas comme LDS? Ou en fait, il s'agit d'une même entité pathogénique avec une grande variabilité d'expression phénotypique.
  - 3 cas de mut. **TGFBR1 (9q33-34)** cette mut. semble associée au phénotype de **Furlong (un SGS sans RM)**

# Diagnostique et suivi

---

- **Dysmorphie craniofaciale** caractéristique + **traits marfanoides**  
=> screening et prise en charge précoce :
  - **anomalies cardiovasculaires** - **ECHO cœur, angio-scanner**  
avec évaluation de la nécessité d'une chirurgie précoce
  - **craniosténose** – **scanner crânien 3D**
  - **anomalies cérébrales et rachidiennes** – **IRM**
  - **retard de développement ± retard mental**
  - **anomalies ORL** avec difficultés respiratoires et d'alimentation
  - **anomalies ostéoarticulaires** – **radiographies** et prise en charge de la scoliose, des contractures et de l'hypotonie par une kinésithérapie motrice ± chirurgie orthopédique
  
  - **anomalies des OGE** – avec screening ECHO pour éliminer une association avec des anomalies des voies urinaires
  - **anomalies sensorielles** (surdité, anomalies ophtalmologiques), même si elles sont rares, mais essentielles pour le pronostic
- **Génétique: 1  caryotype -> 2  rech. molec. : TGFBR 2,1 , FBN1**

# Conclusions

---

- Grande variabilité phénotypique.
- Hétérogénéité sur le plan génétique pour une même entité clinique.
- **L'association d'anomalies craniofaciales et cardiovasculaire** -> pathogénie commune par dysfonctionnement de **la voie de signalisation TGF-beta** impliquée dans la synthèse du tissu conjonctif.
- Nécessité d'une étude large de corrélation phénotype – génotype qui pourrait aider à une meilleure compréhension des mécanismes et gènes impliqués.