

Duplication 16q24.1 incluant *FOXF1* et grêle court congénital

A. LAVILLAUREIX (1), E. LAUNAY (2), G. FOULON (3), R. THIBAUT (4),
C. LAMBE (5), E.HABONIMANA (6), S. ODENT (1), S. JAILLARD (2), A. DABADIE (3)

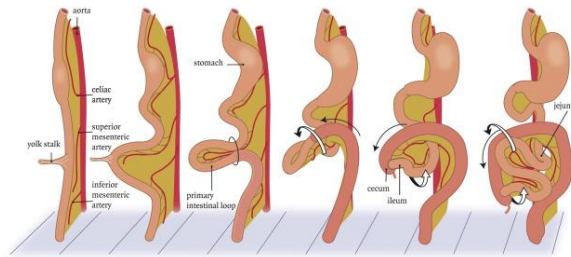
- 1 Service de Génétique Clinique, Centre de Référence Maladies Rares CLAD-Ouest, CHU Hôpital Sud, Rennes, France
- 2 Laboratoire de Cytogénétique et Biologie Cellulaire, CHU Pontchaillou, Rennes, France
- 3 Pédiatrie - Maladies rares digestives (MaRDi), CHU Hôpital Sud, Rennes, France
- 4 Nutrition - Maladies rares digestives (MaRDi), CHU Pontchaillou, Rennes, France
- 5 Pédiatrie - Maladies rares digestives (MaRDi), APHP Hopital Necker, Paris, France
- 6 Chirurgie pédiatrique - Maladies rares digestives (MaRDi), CHU Hôpital Sud, Rennes, France

[Antenatal finding of 16q24.1 duplication including FOXF1, revealing an autosomal dominant familial pathology with congenital short bowel, malrotation and renal abnormalities.](#)

Lavillaureix A et al. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2020 Nov 15:101562

Introduction

- **Mésentère commun:** anomalie de rotation de l'anse intestinale primitive (0,2 à 1%).
- **Syndrome de grêle court congénital avec malrotation:**
 - cause de volvulus et/ou d'insuffisance intestinale pouvant nécessiter une nutrition parentérale prolongée.



- **Causes génétiques connues de grêle court congénital:** (*van der Werf 2015*)
 - *FLNA*: Lié à l'X, anomalies congénitales multiples en plus d'un intestin grêle court
 - *CLMP*: Autosomique récessif; longueur de grêle: 30-54 cm
 - *FOXF1*: *De novo*, gène clé dans la mise en place du mésentère dorsal, dysplasie alvéolo-capillaire congénitale et malrotation +/- grêle court
- **Cas clinique:** Deuxième grossesse pour un couple non apparenté.
- Forte suspicion de **malrotation intestinale** et de **duplication rénale unilatérale** avec présence de kystes chez le fœtus de sexe masculin, au 2^e trimestre de la grossesse.

Consultation de génétique -> Antécédents familiaux:

- **Mère:**
- Mésentère commun avec volvulus à un mois de vie.
- Grêle court congénital (65cm à un mois de vie)
 - nutrition parentérale jusqu'à 15 mois
 - troubles digestifs chroniques - suivi nutritionnel interrompu
- Anomalies rénales:
 - Duplication rénale unilatérale, kystes rénaux
 - Lithiase rénale (hyperoxalurie intermittente) - Pyélonéphrites répétées

- **Grand-mère maternelle:**
- Mésentère commun découvert à 62 ans
 - Diarrhée chronique, possible grêle court congénital non exploré
- Pancréatites aiguës: multiples épisodes après 50 ans, pas de cause retrouvée
- Néphropathie interstitielle chronique par dysplasie rénale
 - Multiples pyélonéphrites
 - Insuffisance rénale: transplantation rénale à 31 ans

CGH-array anténatale (résultats à 31 SA)

- **Duplication 16q24.3 de 768Kb** impliquant notamment le gène *FOXF1*:
- *Les mutations de FOXF1 entraînent une maladie pulmonaire développementale mortelle avec mauvais alignement des veines pulmonaires, et **malrotation intestinale** fréquente.*
- Duplication similaire en taille et position (417kb) retrouvée chez trois patients atteints d'une famille publiée (*Dharmadhikari 2014*) présentant:
 - Sténose du pylore,
 - Mésentère commun
 - Aplasie de l'appendice
 - Développement psychomoteur décrit normal
 - Grêle court décrit chez un des 3 patients

Ségrégation familiale:

- Duplication 16q24.3 héritée de la mère** (résultats à 36 SA)
- Grand-mère maternelle également porteuse** (testée aux 6 mois du cas index)
- Oncle maternel probablement atteint (pathologie digestive et rénale mais refus de prélèvement)
- > **Pathologie autosomique dominante, information sur le risque de 50% de transmission**

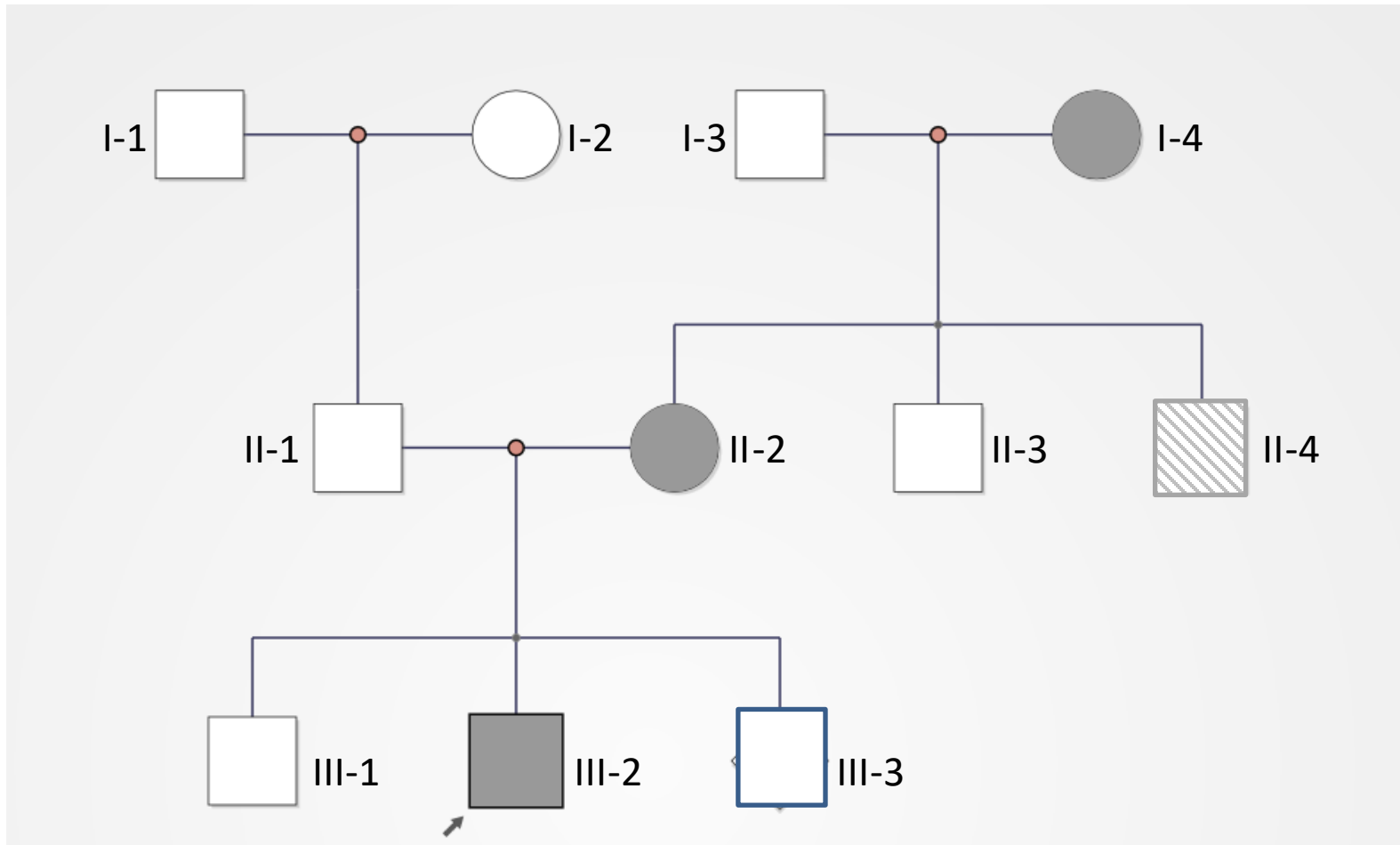
Evolution / Prise en charge :

- Reprise d'un suivi nutritionnel et médical en fin de grossesse
 - Plus de récurrence de lithiases chez la mère, suppléments adaptés
- **Naissance:**
- 39SA, sans complications, d'un garçon eutrope (3075 g 50 cm 34 cm)
- Confirmation du mésentère commun et de la duplication rénale avec kystes par échographie à J4.
- Diarrhée et croissance insuffisante.
- **Nutrition parentérale** dès 1 mois
- **Laparotomie** à 2 mois:
Rotation incomplète à 180°. Grêle court 85 cm. Libération de bride de Ladd faisant une striction à la jonction duodéno-jéjunale. Elargissement de la racine du mésentère. Mise en mésentère commun complet.
- Retour à domicile en **NPAD**
- Sevrage de la nutrition parentérale à 30 mois
- Surveillance néphrologique: pyélonéphrites répétées, possible RVU

Arbre familial

▨ Patient symptomatique, statut génétique inconnu

■ Patient symptomatique porteur de la duplication 16q24.3



- Nouvelle grossesse: Pas de diagnostic prénatal.
 - Enfant indemne, testé non porteur en post-natal

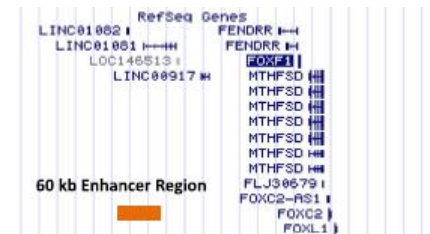
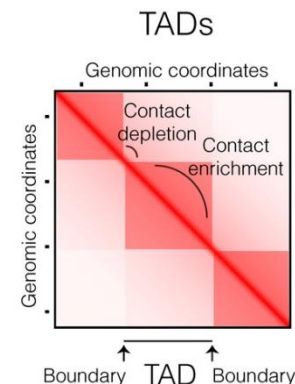
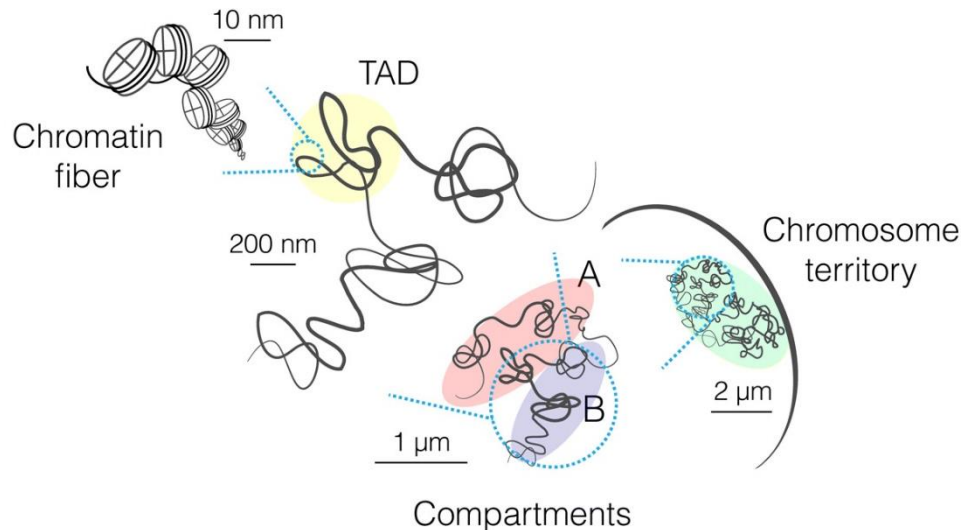
Discussion / Conclusion

Découverte durant la grossesse d'une pathologie familiale

- **Diagnostic de grêle court congénital** dès un mois de vie, sans errance diagnostique pour le cas index (antécédents maternels)
- **Prise en charge gastro-pédiatrique et nutrition parentérale précoce**
- **Conseil génétique**

Perturbation de TAD (Topologically Associated Domain)?

- **Duplications 16q24 de plus grande taille: Déficience intellectuelle sans anomalies digestives ou rénales**
- **Hypothèse de dérégulation de l'expression de *FOXF1*, « néo-TAD »**



Merci pour votre attention!

Contacts:

alinoe.lavillaureix@chu-rennes.fr

alain.dabadie@chu-rennes.fr

Bibliographie:

- Lavillaureix A, Foulon G, Launay E, Belaud-Rotureau M-A, Thibault R, Lambe C, et al. Antenatal finding of 16q24.1 duplication including FOXF1, revealing an autosomal dominant familial pathology with congenital short bowel, malrotation and renal abnormalities. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 15 nov 2020;101562.

-van der Werf CS, Halim D, Verheij JBG, Alves MM, Hofstra RMW. Congenital Short Bowel Syndrome: from clinical and genetic diagnosis to the molecular mechanisms involved in intestinal elongation. Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis 2015;1852:2352–61. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.08.007>.

- Dharmadhikari AV, Gambin T, Szafranski P, Cao W, Probst FJ, Jin W, et al. Molecular and clinical analyses of 16q24.1 duplications involving FOXF1 identify an evolutionarily unstable large minisatellite. BMC Med Genet 2014;15:128. <https://doi.org/10.1186/s12881-014-0128-z>.