

Diagnostic anténatal de la Dysplasie Thanatophore : À propos de deux cas et revue de la littérature.

Chaymae Chemlal, Saloua Tanouti, Hafsa Taheri, Hanane Saadi, Ahmed Mimouni

Corresponding author:

Chaymae Chemlal , Service de Gynécologie-Obstétrique, Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI , Faculté de médecine et de pharmacie , Université MED 1^{er} Oujda, Maroc. Chemlal.chaymae@gmail.com

Abstract: Introduction: *Thanatophoric dysplasia (DT) or thanatophore nanism is the most common lethal morphological anomaly, caused by a mutation of the FGFR3 gene (fibroblast growth factor receptor 3) located on the short arm of chromosome 4. It is divided into two clinically defined subtypes: type I and II with some clinical overlap between the two subtypes. The definitive diagnosis uses molecular biology, but medical imaging must be in the first line in early antenatal screening. Clinical subjects : We report two cases of thanatophoric dysplasia type 1 and type 2 diagnosed antenatally on ultrasound scan in the 33 weeks of amenorrhea and the 22 SA respectively : TD type II (TD2) is characterized by polyhydramnios , short limbs, a narrow thoracic cage, straight femora , a cloverleaf skull and brain anomalies whereas TD type I (TD1) is characterized by short limbs, a narrow thoracic cage and curved femora without a cloverleaf skull. In the fact that the termination of pregnancy is the ban in moroccan law , we supervised the progression of the two pregnancies until delivery ,the foetals died in the perinatal period due to severe respiratory insufficiency. The aim is to highlight the diagnostic features of this rare fetal abnormality with a brief review of the literature. Conclusion: In the absence of molecular biology, obstetric ultrasound, sometimes coupled with radiography of the uterus and its contents, makes it possible to diagnose the TD and to eliminate other types of osteochondrodysplasia.*

Keywords: Case report ; Osteochondrodysplasia lethal ; Antenatal diagnosis,; thanatophoric dysplasia,

Résumé :

Introduction

La dysplasie thanatophore (DT) ou le nanisme thanatophore est une anomalie morphologique létale rare, elle est due à une mutation du gène FGFR3 (fibroblast growth factor receptor 3) localisé sur le bras court du chromosome 4.

La TD est divisée en deux sous-types cliniquement définis : les types DTI et DTII avec un certain chevauchement clinique entre les deux sous-types.

Le diagnostic de certitude fait appel à la biologie moléculaire, mais l'imagerie médicale doit être en première ligne dans le dépistage anténatal précoce .

Cas cliniques

Nous rapportons deux cas de dysplasie thanatophore type 1 et type 2 diagnostiquées en anténatale respectivement à 22 semaines d'aménorrhées (SA) et à 33 SA par les signes échographiques suivantes :

la DT type 2 est caractérisée par un hydramnios , un raccourcissement des os longs avec un fémur court droit , une étroitesse de la cavité thoracique , un aspect de crâne en trèfle et des anomalies cérébrales surajoutées ; alors que la DT type 1 est caractérisée par un raccourcissement des os longs , un thorax étroit , un fémur court et un crâne d'aspect normal.

Vue que l'interruption médicale de la grossesse est illégale à la loi marocaine, nous avons surveillé l'évolution des deux grossesses jusqu'à l'accouchement, les nouveaux nés ont décédés en périnatal par une détresse respiratoire.

Notre objectif est de rappeler les signes échographiques et radiographiques de cette malformation fœtale rare en vue de son diagnostic anténatal précoce, une brève revue de la littérature a été réalisée.

Conclusion

En l'absence de la biologie moléculaire, l'échographie obstétricale parfois couplé à la radiographie du contenu utérin permet de poser le diagnostic de la DT et d'éliminer les autres types des osteochondrodysplasies.

Mots clés : cas clinique ; dysplasie thanatophore ; osteochondrodysplasies létales ; diagnostic anténatal.

Introduction

La dysplasie thanatophore (DT) ou le nanisme thanatophore est une malformation rare avec une incidence de 1/20000 à 1/50000 de naissances [1] ; c'est une anomalie congénitale autosomique dominante résulte d'une mutation de novo du gène FGFR3 localisé sur le bras court du chromosome 4 [2].

DT est classée en deux types (DT type 1 et DT type 2) qui se ressemblent beaucoup dans leur caractéristique clinique mais ont cependant des caractéristiques radiologiques et mutations génétiques distinctes.

Le diagnostic de certitude fait appel à la biologie moléculaire, mais l'imagerie médicale doit être en première ligne dans le dépistage anténatal précoce.

Nous rapportons deux cas de dysplasie thanatophore type 1 et type 2 diagnostiquées respectivement à 22 semaines d'aménorrhées (SA) et à 33 SA, et nous proposons à travers ce cas rappeler des aspects échographiques, cliniques, radiographiques et une brève revue de la littérature.

Patient et observation

Premier cas clinique

Informations de la patiente

La première parturiente était Madame AJ, âgée de 37 ans, G4P3 (3 enfants vivants, bien portants), sans notion de consanguinité, ni antécédents familiaux de maladie congénitale, admise au centre hospitalier universitaire MED 6 OUJDA pour une échographie morphologique sur grossesse de 22 semaine d'aménorrhée.

Démarche diagnostique

Examen échographique a objectivé : un hydramnios (index amniotique à 21cm), un fœtus de sexe féminin en présentation de siège, le crâne fœtal montrait une hydrocéphalie et d'autres anomalies cérébrales : une hypoplasie cérébelleuse, anomalie de la gyration et une agénésie partielle du corps calleux, l'aspect du crâne en trèfle, un thorax étroit et un fémur court droit [figure1].

La biométrie fœtale a objectivé un fémur court droit (LF= 19 mm soit 15SA et 6j), l'humérus court (LH : 15mm correspond à 14SA), diamètre bipariétal (BIP : 68mm soit 27SA et 4 jours), périmètre crânien (PC : 262mm soit 28SA et 2j), un thorax étroit (diamètre thoracique transverse= 33mm). Rapport LF/BIP : 30 %.

D'après ces données échographiques, le diagnostic d'une dysplasie thanatophore type 2 a été posé, le couple a été informé.

À 31 SA, l'échographie du 3ème trimestre a objectivé un fœtus toujours en présentation de siège, une hydrocéphalie sévère, une rhizomélie des os longs et la persistance de l'hydramnios.

Intervention thérapeutique

La parturiente a accouché par césarienne à 36SA dont l'indication était une macrocranie en rapport avec l'hydrocéphalie (BIP à 130 mm) et la présentation de siège en travail, les suites opératoires ont été simples.

Suivi et résultat

Le nouveau-né, de sexe féminin, avec un Apgar à 2/10 à la première minute et 1/10 à la cinquième minute, poids de naissance était à 2900g, décédée 15 min après sa naissance et après les mesures de réanimation, un prélèvement du sang du cordon ombilical est fait pour une étude génétique et la biologie moléculaire, le caryotype revenant normal (46, XX) et la biologie moléculaire est en cours.

Examen morphologique du nouveau né trouve une ensellure nasale, l'aspect du crâne en trèfle, des oreilles bas implantés thorax en entonnoir et des Membres courts [figure2].

Une radiographie en post mortem était faite objectivant un thorax étroit, une macrocranie (Crâne en trèfle), Fémurs courts et droits, des membres courts, des côtes courtes, les corps vertébraux aplatis prenant un aspect en H. [figure3]

Consentement éclairé:

la patiente a donné son consentement pour la publication des informations et des photos du nouveau né. Elle a été informée de la rareté de son cas et l'intérêt d'en faire une publication scientifique.

Deuxième cas clinique

Informations de la patiente

Mme X, âgée de 39 ans, sans notion de consanguinité ni antécédents familiaux de maladie congénitale, G2P1 (un enfant bien portant), enceinte d'une grossesse de 33 SA, qui a consulté à notre formation pour une rupture prématurée des membranes (RPM), l'anamnèse infectieuse était négative ainsi que le bilan infectieux.

Démarche diagnostique

Échographie obstétricale a objectivé une grossesse évolutive en présentation de siège placenta antérieur et une anamnios en rapport avec RPM.

La biométrie fœtale a révélé un crâne de volume normal (BIP :75mm correspond à 32SA), un abdomen de volume normal (CA : 241 mm correspond à 31 SA), un fémur court et incurvé prenant un aspect en combiné téléphonique (LF = 28,2mm correspond à 18SA), le rapport LF/BIP a 37%, un thorax étroit et un abdomen proéminent [figure4].

Le diagnostic de la dysplasie thanatophore type 1 a été posé, le couple a été informé.

Intervention thérapeutique

L'évolution de la grossesse était harmonieuse avec une surveillance clinique, biologique et échographique rapprochée jusqu'à 34 SA ou la parturiente est rentrée spontanément en travail, l'accouchement était eutocique par voie basse.

Suivi et résultat

L'accouchement a donné naissance un nouveau-né de sexe masculin, Apgar 2/10 à la 1ère minute et 0 / 10 à la 5^{ème} min, poids de naissance a 1900 g, décédé en périnatal.

L'examen morphologique ainsi qu'une radiographie en post mortem ont confirmé le diagnostic d'une dysplasie thanatophore type 1.

Consentement éclairé:

la patiente a donné son consentement pour la publication des informations et des photos du nouveau né. Elle a été informé de la rareté de son cas et l'intérêt d'en faire une publication scientifique.

Discussion :

Les ostéochondrodysplasies létales ou les maladies osseuses constitutionnelles (MOC) létales regroupent : l'achondrogenèse, l'ostéogénèse imparfaite et la dysplasie thanatophore qui représente la forme la plus fréquente des MOC létales [3].

Le pronostic global est mauvais, la plupart des nouveaux nés atteint de la DT meurent d'insuffisance respiratoire en raison d'une circonférence thoracique réduite et d'une hypoplasie pulmonaire dans les 48 heures, bien que des survies de quatre à neuf ans aient été rapportées [2].

La DT a été décrite pour la première fois en 1967 par Maroteaux et al. [4], c'est une anomalie congénitale autosomique dominante résulte d'une mutation de novo du gène FGFR3 localisé sur le bras court du chromosome 4 impliquée dans le développement et le maintien des tissus osseux et cérébral [2].

Le diagnostic prénatal peut être confirmé par l'analyse moléculaire de la mutation du gène FGFR3 extraite de cellules fœtales obtenues par amniocentèse habituellement réalisée à 15-18 SA ou par prélèvement de villosités choriales vers 10-12 SA [5].

On distingue deux sous types de DT avec une incidence relative : la DT Type I représente 80% des cas et Type II représente 20 % des cas, les deux sous-types peuvent être différenciés par la morphologie du crâne et du fémur ; TD de type I est caractérisée par des fémurs incurvés, des membres courts et un thorax étroit avec ou sans crâne en trèfle, et TD de type II (TD2) qui se caractérise par des fémurs courts et droits, des membres courts, un thorax étroit et la présence uniforme d'un crâne en trèfle, [6]

Le premier cas clinique rapporté est en faveur d'une DT type 2, et le deuxième cas, il s'agit d'une DT type 1.

Le diagnostic échographique de la DT se fait généralement en Deuxième/troisième trimestre, on retrouve un hydramnios, un thorax étroit, avec des côtes courtes, un fémur court incurvé (spécifique de la DT type 1), une macrocéphalie relative, un retard de croissance intra utérin avec une micromélie, une ventriculomégalie et des anomalies cérébrales [7]

le diagnostic de la DT type 2 était posé en début du 2^{ème} trimestre pour le 1^{er} cas rapporté et en 3^{ème} trimestre pour le 2^{ème} cas clinique dont toutes les caractéristiques échographiques citées étaient présentes.

Le diagnostic anténatal peut être fait dès le 1^{er} trimestre de la grossesse, on décrit un cas du diagnostic anténatal d'une DT dont l'échographie obstétricale faite à 12SA révélait une hyperclarté nucale, fémur court et légèrement incurvé et un thorax étroit, le diagnostic d'une DT a été confirmé par la biologie moléculaire [8].

Une étude basée sur l'analyse de 27 cas de la DT diagnostiquées en anténatal décrite en littérature et qui a montré que le rapport BIP/LF est un bon indice pour le diagnostic anténatal de la DT dès le 1^{er} trimestre de la grossesse [9].

Dans les deux cas rapportés dans notre article ; les résultats de la biométries fœtales rejoignent assez bien les données de cette étude.

Un autre cas du diagnostic anténatal de la DT dont la 1^{ère} échographie obstétricale faite en 14SA révélait une hyperclarté nucale associée à un hydramnios, une 2^{ème} échographie faite en 25SA trouvait une dysmorphie fœtale très évocatrice de DT type 2 associée à une hydrocéphalie et à d'autres anomalies cérébrales. [10]

L'association des anomalies cérébrales et de DT type 2 était bien décrite en littérature, dans notre cas de la DT type 2, plusieurs anomalies cérébrales ont été détectées lors des échographies anténatales : une hydrocéphalie, hypoplasie cérébelleuse, anomalie de la gyration, et une agénésie partielle du corps calleux.

En littérature, Les résultats neuropathologiques répétés du système nerveux central (SNC) associés à la DT comprennent un bombement bilatéral du lobe temporal, une anomalie de la gyration, une agénésie corps calleux partielle ou totale, et une hypoplasie cérébelleuse [10].

Une étude de Miller et al. ont suggéré que la ventriculomégalie dans TD type 2 est causée par une déformation cisternale et une obstruction due à la malformation du crâne en trèfle [11].

Le diagnostic anténatal de la DT suppose aux parents le choix d'une interruption médicale de la grossesse, qui est généralement sans problème éthique majeur, chose qui est interdite à la loi marocaine sauf si la santé de la parturiente est en danger [12].

Conclusion :

L'échographie est devenue une méthode privilégiée pour le diagnostic prénatal des malformations squelettiques fœtales, avec des avantages tels que la simplicité, la commodité, la précision, la répétition.

A noter l'importance d'autres disciplines, représentées par des cliniciens, des biologistes moléculaires et des pathologistes, peuvent également fournir des informations importantes nécessaires à l'établissement du diagnostic.

L'IMG reste une décision grave et difficile à vivre, le soutien psychologique des parents ainsi d'une consultation génétique est nécessaire.

Conflits d'intérêts :

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Contributions des auteurs :

Tout les auteurs ont contribué à ce travail et ont lu et approuvé la version définitive du manuscrit.

References :

1. Wilcox WR, Tavormina PL, Krakow D, Lachman RS, Wasmuth JJ, Thompson LM, et al. Molecular radiologic and histopathologic correlations in thanatophoric dysplasia. *Am J Med Genet.* 1998;78: 274-81
2. Noe EJ, Yoo HW, Kim KN, Lee SY. A case of thanatophoric dysplasia type I with an R248C mutation in the FGFR3 gene. *Korean J Pediatr.* 2010 Dec;53(12):1022-5. doi: 10.3345/kjp.2010.53.12.1022-5

3. Hatzaki A, Sifakis S, Apostolopoulou D, Bouzarelou D, Konstantinidou A, Kappou D, et al. FGFR₃ related skeletal dysplasias diagnosed prenatally by ultrasonography and molecular analysis: presentation of 17 cases. *Am J Med Genet A* 2011;155A:2426-2435.
4. Maroteaux P, Lamy M, Robert JM. Le nanisme thanatophore [Thanatophoric dwarfism]. *Presse Med.* 1967 Nov 22;75(49):2519-24.
5. Lingappa HA, Karra S, Aditya A, Batra N, Chamarthy NP, Ravi Chander KWD. AutopsyDiagnosis of ThanatophoricDysplasia. *J IndianAcadForensic Med.* 2013;35(3):296-98
6. Tsai PY, Chang CH, Yu CH, Cheng YC, Chang FM. Thanatophoric dysplasia: role of 3-dimensional sonography. *J Clin Ultrasound* 2009;37(1):31-4.
7. Schramm T, Gloning KP, Minderer S, Daumer-Haas C, Hörtnagel K, Nerlich A, Tutschek B. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Aug;34(2):160-70. doi: 10.1002/uog.6359. PMID: 19548204.
8. Delahaye S, Rosenblatt J, Costa JM, Bazin A, Bénifla JL, Jouannic JM. First-trimester molecular prenatal diagnosis of a thanatophoric dysplasia. *Prenat Diagn.* 2010 Dec;30(12-13):1222-3. doi: 10.1002/pd.2638. PMID: 20949643.
9. Liangcheng W, Yasushi T. Can biparietal diameter-to-femur length ratio be a useful sonographic marker for screening thanatophoric dysplasia since the first trimester? A literature review of case reports and a retrospective study based on 10,293 routine fetal biometry measurements, *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 56, Issue 3, 2017
10. Chen CP, Chang TY, Lin TW, Chern SR, Chen SW, Lai ST, Chuang TY, Wang W. Prenatal diagnosis of hydrancephaly and enlarged cerebellum and cisterna magna in a fetus with thanatophoric dysplasia type II and a review of prenatal diagnosis of brain anomalies associated with thanatophoric dysplasia. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;57(1):119-122. doi: 10.1016/j.tjog.2017.12.020. PMID: 29458880.
11. Miller E, Blaser S, Shannon P, Widjaja E. Brain and bone abnormalities of thanatophoric dwarfism. *Am Journal Rev* 2009;192:48e51.
12. A. Belhouss, F. Ait Boughima, H. Benyaich, H. Boufettal, N. Samouh, Les aspects médico-légaux de l'avortement au Maroc, *La Revue de Médecine Légale*, Volume 2, Issue 4, 2011, Pages 170-173, ISSN 1878-6529 .