

Trisomie 9 en mosaïque : à propos d'un cas aux soins intensifs néonataux

Trisomy 9 mosaic syndrome: about a case in neonatal intensive care unit

VAN RENTERGHEM C.¹, VAN HERREWEGHE I.¹, VLASSENROOD A.¹, REIBEL R.¹, NYS G.¹, KOTTOS E.¹,
COPPENS S.², CASSART M.³ et TACKOEN M.¹

¹Service de Néonatalogies, CHU Saint-Pierre, Bruxelles

²Service de Génétique, CHU Saint-Pierre, Bruxelles

³Service de Radiologie, Médecine fœtale, CHU Saint-Pierre, Bruxelles

RÉSUMÉ

Introduction : La trisomie 9 (T9) est une atteinte chromosomique rare. La plupart des cas sont abortifs^{1,2}. La trisomie 9 en mosaïque (T9M) atteint moins de 1/1.000.000 naissances vivantes et peut être viable³. La T9 et la T9M présentent le même phénotype et l'ensemble des systèmes peut être atteint à des degrés divers².

Cas clinique : Il s'agit d'un nouveau-né de sexe féminin, prématuré, atteint d'une T9M à 35%. Il présente des traits phénotypiques classiques. Des difficultés post-natales immédiates sont observées. Son évolution est marquée par une hypotonie majeure et une absence de signe d'éveil. Elle décède dans le service néonatal après 4 mois de soins continus.

Discussion : Les anomalies échographiques prénatales ayant mené au diagnostic de T9M, ne sont pas typiques et n'ont pas été retrouvées dans la littérature. A contrario, les traits phénotypiques, eux, sont superposables³ ainsi que les complications post-natales⁴. L'hypotonie sévère et l'absence de signe d'éveil qui ont marqué tout le séjour n'ont pas été retrouvées chez d'autres auteurs.

Conclusion : La T9M est une entité rare et complexe dont le diagnostic peut se faire dès le 1^{er} trimestre de la grossesse par DPNI (Diagnostic Prénatal Non Invasif) complet. La plupart du temps, il a lieu au 2^e trimestre par imagerie. Des outils d'aide à la prise en charge^{4,5} ont vu le jour, mais nous manquons encore d'informations pour donner un avis précis et éclairé aux futurs parents.

Rev Med Brux 2024; 45 : 630-633

Doi : 10.30637/2024.23-056

Mots-clés : trisomie, mosaïcisme, néonatal

ABSTRACT

Introduction: Trisomy 9 (T9) is a rare chromosomal disorder. Most cases are abortive^{1,2}. Mosaic trisomy 9 (T9M) concern less than 1/1.000.000 living births and can be viable³. T9 and T9M share the same phenotype and all systems can be affected to varying degrees².

Clinical case: This is a premature female newborn with a T9M of 35%. She exhibits classic phenotypic features. Immediate postnatal difficulties were observed. Her evolution was marked by major hypotonia and an absence of signs of wakefulness. She died in the neonatal unit after 4 months of continuous care.

Discussion: The prenatal ultrasound anomalies that led to the diagnosis of T9M are not typical and have not been found in the literature. Conversely, phenotypic features are similar³, as are the post-natal complications⁴. The severe hypotonia and absence of signs of wakefulness that marked the entire stay were not found in other authors.

Conclusion: T9M is a rare and complex entity, which can be diagnosed as early as the 1st trimester of pregnancy by full NIPT (Non Invasive Prenatal Test). Most of the time, this takes place in the 2nd trimester by imaging. Several management tools^{4,5} have been developed, but there is still a lack of information to provide future parents for accurate and informed advice.

Rev Med Brux 2024; 45: 630-633

Doi: 10.30637/2024.23-056

Key words: trisomy, mosaicism, neonatal

INTRODUCTION

La trisomie 9 (T9) est une atteinte chromosomique rare, représentant 2,7% des cas de trisomie⁶. La plupart des cas sont abortifs¹. La T9 en mosaïque (T9M) est due à la présence dans certaines cellules d'un chromosome additionnel⁷. Cette présence est quantifiée en pourcentage. Il n'y a pas de corrélation entre le pourcentage de mosaïcisme et le degré d'atteinte chez le patient⁸. L'ensemble des systèmes peut être touché à des degrés divers^{2,4}. La prévalence de la T9M est de moins de 1/1.000.000 naissances vivantes⁹. Seuls une centaine de cas ont été décrits à ce jour. La morbi-mortalité est élevée, cependant de rares cas ont atteint l'âge adulte. Chez les survivants, un déficit intellectuel ainsi qu'un retard de développement sont observés^{2,4}.

CAS CLINIQUE

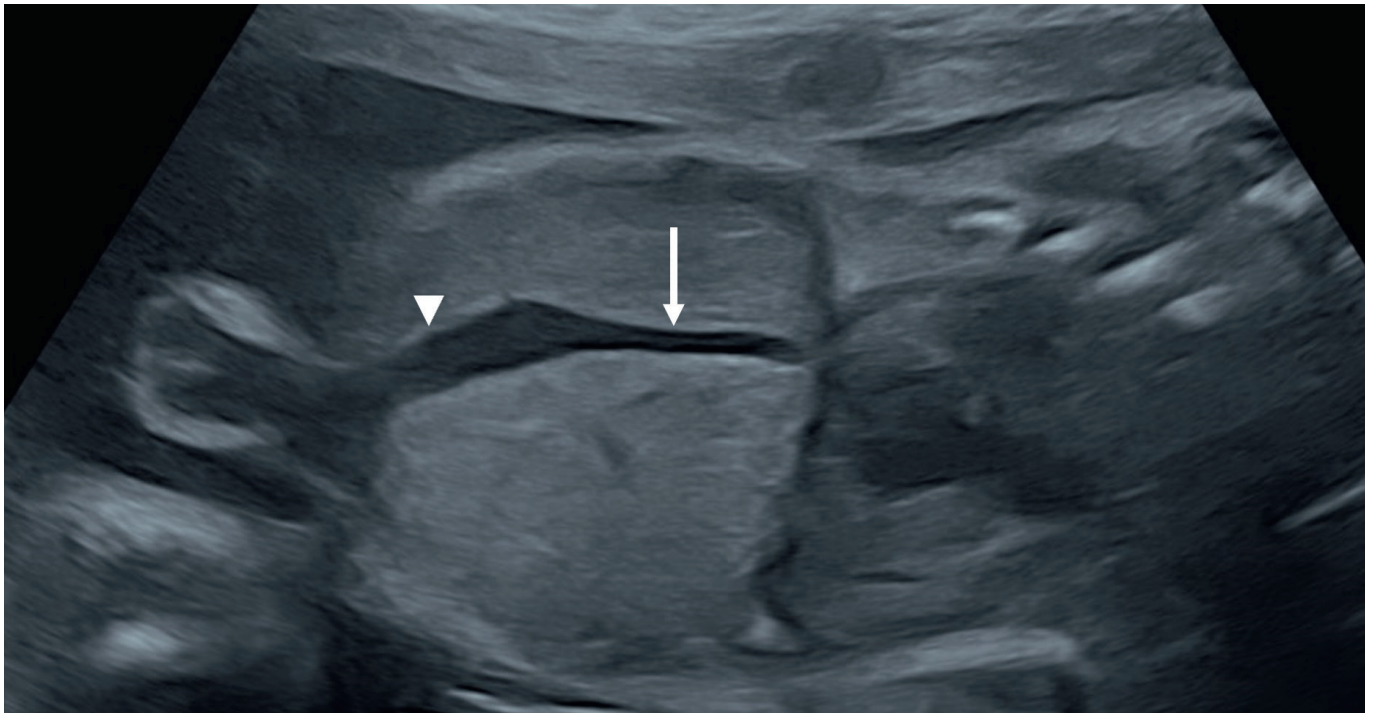
Il s'agit d'un nouveau-né de sexe féminin, né à 33 semaines d'âge gestationnel (SAG) dans le cadre d'une prématurité inexpliquée. La maman, d'origine burundaise, est âgée de 30 ans, geste 4, pare 2, et présente un diabète de type 2. La grossesse est spontanée, bien suivie. Il n'y a pas de notion de consanguinité, ni d'atteinte chromosomique connue dans la famille. L'échographie du 1^{er} trimestre, ainsi que le DPNI (Diagnostic Prénatal Non Invasif) ciblé sur les chromosomes 13, 18 et 21 (Vanadis® - PerkinElmer) s'avèrent normaux. Lors de l'échographie réalisée à

25 SAG, des anomalies sont mises en évidence, un corps calleux court et fin et une cardiomégalie sans signe de décompensation cardiaque, liée à un shunt ombilico-porto-systémique prolongeant la veine ombilicale et s'abouchant dans l'oreillette droite (figure). Une ponction de liquide amniotique est réalisée à 26 SAG. La QF-PCR (*Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction*) pour les marqueurs des chromosomes 13, 18, 21, X et Y revient normale pour un fœtus de sexe féminin. Le CGH microarray (*Comparative Genomic Hybridization*) met en évidence un fœtus de sexe féminin présentant une aneuploïdie en mosaïque. Il y a un gain de matériel génétique correspondant à la séquence de l'entièreté du chromosome 9 et ce gain est présent en mosaïque de l'ordre de 35%. Un conseil génétique a lieu et les parents souhaitent poursuivre la grossesse.

A la naissance, à 33 SAG, le nouveau-né présente un poids au percentile 90 et une taille et un périmètre crânien au percentile 50 sur les courbes de Fenton. L'Apgar est de 6, 7 et 8 à 1, 5 et 10 minutes de vie respectivement. A l'examen clinique, on retrouve une enophtalmie associée à une microphtalmie, un nez bulbeux, des oreilles basses implantées dont une oreille droite mal ourlée, une rétrognathie, une nuque épaisse et une hypotonie globale. Il présente une insuffisance respiratoire nécessitant la mise en place d'une ventilation non invasive avec supplément d'oxygène et un traitement par caféine est introduit en raison de la prématurité et d'apnées d'origine centrale.

Figure

Image échographique anténatale réalisée à 25 SA.



Coupe coronale centrée sur le corps fœtal démontre la présence d'un shunt ombilico-porto-systémique (flèche) prolongeant la veine ombilicale (tête de flèche) sous la forme d'un ductus venosus malformatif et s'abouchant directement dans l'oreillette droite.

L'évolution est marquée par la persistance de l'insuffisance respiratoire, liée à une hypotonie globale malgré le terme dépassé. Il y a, de plus, une absence de tout signe d'éveil, de succion et de déglutition. Un reflux gastro-œsophagien majeur va impliquer l'instauration d'un traitement par oméprazole.

Pendant son hospitalisation, un bilan comprenant des échographies cérébrale, abdominale et cardiaque, un électroencéphalogramme, des potentiels évoqués auditifs et somesthésiques ainsi qu'un fond d'œil sont réalisés. L'échographie cérébrale confirme le corps calleux court. Les potentiels évoqués somesthésiques montrent une réponse corticale bilatérale à latence tardive. L'échographie cardiaque ainsi que le reste du bilan se révèlent normaux. Le shunt associé à la cardiopathie, objectivée en anténatal, bénéficie d'un suivi échographique qui se révèle sans particularité.

Après 4 mois de soins continus, la patiente décède des suites d'une pneumonie.

DISCUSSION

Suite à la mise en évidence d'anomalies échographiques, une ponction de liquide amniotique avait mené au diagnostic de T9M. Actuellement, si le diagnostic est suspecté, il est confirmé par les techniques de CGH microarray, FISH (*Florescence In Situ Hybridization*) et QF-PCR^{10,11}.

Les anomalies échographiques observées, ne sont pas spécifiques de la T9 et n'ont pas été retrouvées dans la littérature. Dans la plupart des cas, on retrouve une nuque épaisse, un retard de croissance intra-utérin ou un petit poids pour l'âge, un dysmorphisme facial, des anomalies cardiaques, du système nerveux central, urogénitales ou squelettiques¹². A la naissance, les traits phénotypiques du patient sont concordants avec ceux rapportés dans la littérature². Il n'y a pas de malformation majeure. En plus d'une

T9M, une prématurité s'ajoute au tableau, rendant le pronostic plus sombre. La prématurité a été retrouvée dans de nombreux articles, mais n'est pas systématique⁵.

Dans la plupart des cas de T9M, des difficultés postnatales sont observées^{5,12}. Il s'agit d'insuffisance respiratoire, de troubles alimentaires et d'une mauvaise prise pondérale⁴. Toutes ces difficultés ont été rencontrées chez notre patiente. Par ailleurs, celle-ci n'a montré aucune progression au niveau neurodéveloppemental. Malgré une échographie cérébrale et un électroencéphalogramme normaux, une hypotonie globale associée à une absence de signe d'éveil, ont marqué les 4 mois de la patiente dans le service néonatal. Ce type d'observation ne semble pas avoir été rapporté à ce jour.

Parmi les outils d'aide à la prise en charge, notons qu'en 2007 une banque de données, le « TRIS project » (*Tracking Rare Incidence Syndrome*) a vu le jour. Cet outil permet d'examiner les caractéristiques des survivants, d'augmenter les connaissances des professionnels et des familles, et permet de prendre des décisions plus éclairées⁴. En 2011, une aide au diagnostic et à la prise en charge a également vu le jour⁵.

Face à ce diagnostic, un conseil génétique prénatal aura lieu, afin d'exposer la pathologie, ses conséquences et son pronostic. Celui-ci reste incertain et la longévité à court et moyen termes est difficilement prévisible étant donné les variabilités interindividuelles. Les techniques d'imagerie anténatales permettent de cibler les différentes atteintes organiques et ainsi d'aider dans l'orientation thérapeutique, car à la suite de ce conseil et étant donné le pronostic sombre, une interruption de grossesse pourra être proposée. Même si le risque, lors d'une future grossesse, d'un fœtus atteint de T9 est comparable à la population générale, un avis génétique pré-conceptionnel devrait avoir lieu.

CONCLUSION

La T9M est une entité rare et complexe, ne permettant pas, en anténatal, d'offrir aux futurs parents un pronostic certain. La morbi-mortalité n'est pas liée au pourcentage de mosaïcisme, mais la sévérité des atteintes organiques peut aider dans l'orientation thérapeutique. Grâce aux techniques d'imagerie et de génétique, le diagnostic peut se faire dès le 1^{er} trimestre. Suite au conseil génétique, une interruption de grossesse peut avoir lieu. Des difficultés postnatales seront rencontrées et nécessiteront un séjour hospitalier plus ou moins long. Quelques rares cas ont atteint l'âge adulte. Une suggestion de guidelines⁵ ainsi qu'une base de données⁴ ont vu le jour, mais il manque encore d'informations pour donner un avis précis et éclairé aux futurs parents.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hassold TJ, Jacobs PA. Trisomy in man. *Ann Rev Genet.*1984;18:69-97.
2. Arnold GL, Kirby RS, Stern TP, Sawyer JR. Trisomy 9: Review and report of two new cases. *Am J Med Genet.* 1995;56:252-7.
3. Schwartz S. Prenatal detection of trisomy 9 mosaicism. *Prenat Diagn.* 1989;9:549-54.
4. Bruns D. Presenting physical characteristics, medical conditions and developmental status of long-term survivors with trisomy 9 mosaicism. *Am J Med Genet.* 2011;155:1033-9.
5. Li M, Glass J, Du X, Dubbs H, Horton Harr M, Falk M *et al.* Trisomy 9 mosaic syndrome : Sixteen additional patients with new and/or less commonly reported features, literature review and suggested clinical guidelines. *Am J Med Genet.* 2021;185(8):2374-83.
6. Roshanfekr D, Dhal-Lyons C, Pressman E, Ural S, Blakemore K. Complete trisomy 9 in a term fetus: a case report. *J Matern Fetal Med.* 1998;7:247-9.
7. Mantagos S, McReynolds JW, Seashore MR, Breg WR. Complete trisomy 9 in two liveborn infants. *J Med Genet.* 1981;18:377-82.
8. Diaz-Mares L, Molina B, Carnevale A. Trisomy 9 mosaicism in a girl with multiple malformations. *Ann Genet.* 1990;33(3):165-8.
9. Orphanet.(Consulté le 15/05/23). Trisomie 9 en mosaïque. <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/99776>
10. Lee CY, Su HJ, Cheng YT, Ku YL, Ngo YG, Chen CM *et al.* Detection of fetal trisomy mosaicism by noninvasive prenatal testing through maternal plasma DNA sequencing. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(4):594-7.
11. Cheung SW, Shaw CA, Scott DA, Patel A, Sahoo T, Bacino CA *et al.* Microarray-based CGH detects chromosomal mosaicism not revealed by conventional cytogenetics. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(15):1679-86.
12. Bruns D, Campbell E. Twenty-five additional cases of Trisomy 9 mosaic : birth information, medical conditions and developmental status. *Am J Med Genet Part A.* 2014;9999:1-11.

Travail reçu le 20 juin 2023 ; accepté dans sa version définitive le 24 octobre 2023.

AUTEUR CORRESPONDANT :

C. VAN RENTERGHEM
CHU Saint-Pierre/Site Porte de Hal
Service de Néonatalogie
Rue Haute, 322 - 1000 Bruxelles
E-mail : clothilde.vanrenterghem@gmail.be