

## Les aspects cliniques d'une trisomie 9p partielle diagnostiquée à l'âge de 16 ans. Clinical aspects of partial trisomy 9p diagnosed at the age of 16

<sup>1</sup>Siham Rouf, <sup>1</sup>Khadija Boujtat, <sup>2</sup>Naima Abda, <sup>1</sup>Hanane Latrech

<sup>1</sup>Service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques, Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed premier, Oujda, Maroc.

<sup>2</sup>Service d'Epidémiologie, Recherche Clinique et de santé publique, Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed premier, Oujda, Maroc.

Auteur Correspondant: Hanane Latrech, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI, 4806, 60049 Oujda, Morocco.

### Résumé :

B.A, une jeune fille de 16 ans et 10 mois, qui consulte pour un retard statural et pubertaire. L'évaluation clinique révèle un enfant impubère de petite taille à - 3 DS associée à un syndrome dysmorphique fait d'un palais ogival, un nez bulbeux, une brachycéphalie, des caries dentaires et une chute des dents. Le diagnostic de la trisomie 9p partielle a été suspecté cliniquement, confirmé par l'analyse du caryotype sanguin montrant une trisomie partielle du bras court du chromosome 9 (47 XX +9p). La recherche de malformations congénitales a objectivé des anomalies squelettiques faite d'une scoliose et d'une lordose et des anomalies neurologiques type d'hydrocéphalie. L'exploration hormonale était normale à l'exception d'une hypothyroïdie périphérique.

**Mots clés :** Trisomie 9p partielle, retard statural, retard pubertaire.

### Abstract

B.A, a 16 years and 10 months old girl, who consults for short stature and pubertal delay. Clinical examination revealed a pubertal delay and a short stature of 146 cm (-3DS), associated with a dysmorphic syndrome with an ogival palate, bulbous nose, brachycephaly, tooth decay, and teeth fall. The diagnosis of trisomy 9p was based on clinical phenotype and confirmed by chromosomes analysis (47 XX + 9p). The research of congenital abnormalities funded thoracolumbar scoliosis, lordosis and cerebral abnormalities such hydrocephaly. The endocrine exploration was normal except for peripheral autoimmune hypothyroidism

**Keywords:** Partial trisomy 9p, short stature, pubertal delay.

Date of Submission: 26-09-2020

Date of Acceptance: 09-10-2020

### I. Introduction

La trisomie 9p est considérée comme la quatrième anomalie chromosomique la plus courante après les trisomies 21, 18 et 13 [1]. Depuis le premier cas décrit en 1970, plus de 150 patients présentant une trisomie 9p partielle ou complète ont été reportés [2].

Ce désordre génétique peut être le résultat d'un réarrangement entre deux chromosomes chez l'un des parents comme il peut survenir de novo très précocement au cours du développement embryonnaire [3].

La sévérité de la symptomatologie clinique des patients atteints de trisomie 9p partielle est dépendante de la longueur du segment dupliqué [4]. Cette symptomatologie est faite d'un retard mental, d'une dysmorphie faciale telle la microcéphalie, un micrognatisme, une insertion basse des cheveux et des oreilles, un hypertélorisme, un ptosis et un strabisme [3-5]. Le retard mental et la dysmorphie faciale peuvent être associés à des malformations viscérales, cardiaques [6], rénales [3], du système nerveux central [7] et squelettiques [8].

Les patients atteints d'une trisomie 9p partielle présentent aussi un retard statural et pubertaire, néanmoins le déficit en hormone de croissance n'est pas systématique chez tous les patients ayant une trisomie 9p complète ou partielle [3-9]. Nous rapportons le cas d'une jeune patiente présentant un retard statural et pubertaire, un retard mental, une dysmorphie faciale et d'autres anomalies congénitales diagnostiquée à l'âge de 16 ans d'une trisomie 9p partielle.

## **II. Cas Clinique**

B.A, jeune fille de 16 ans et 10 mois, aînée d'un couple consanguin de 1<sup>er</sup> degré. Elle n'avait pas de cas similaire dans la famille. La mère était sans histoire médicale particulière notamment pas de notion d'avortement prématuré. L'histoire du déroulement de sa grossesse était normale avec un accouchement sans dystocie à 39 semaines d'aménorrhée, donnant naissance à un enfant de 3300g, la taille et la circonférence de la tête n'ont pas été précisés à la naissance. On ne notait pas la notion de souffrance néonatale avec un score d'Apgar de 10 à 5 min. Le retard statural et psychomoteur ont été observés depuis la première année de vie, premiers pas à l'âge de 2 ans et premiers mots à l'âge de 3 ans. Elle avait aussi des troubles de langage associé au retard mental qu'elle présentait.

A l'âge de 16 ans, l'examen clinique trouve un retard statural et pubertaire, elle avait une petite taille à 146 cm (-3 DS), un poids de 38kg (-2 DS) et une dysmorphie faciale faite d'un cou court, un visage triangulaire avec un micrognatisme, une insertion basse des cheveux et des oreilles, des chutes dentaires et un palais ogival. Elle avait aussi un nez bulbeux, un hypertélorisme et un léger ptosis. La mesure de la circonférence de la tête trouvait une brachycéphalie (61 cm)(Figure 1). Néanmoins l'examen des mains et des pieds ne trouvait pas de clinodactylie ou d'hypoplasie des phalanges.

En plus du retard statural, la patiente consultait aussi pour le retard pubertaire, confirmé à l'examen clinique qui trouvait une patiente stade 3 de Tanner avec une aménorrhée primaire. L'âge osseux évalué par la méthode de Greulich et Pyle était retardé de 3 ans par rapport à l'âge chronologique [10].

Le diagnostic d'une trisomie 9p partielle a été suspecté cliniquement et confirmé par la réalisation d'une analyse du caryotype sanguin trouvant une duplication du bras court du chromosome 9 (47 XX + 9p).

L'exploration hormonale était normale à l'exception d'une hypothyroïdie périphérique sur une thyroïdite auto-immune, une TSH de 10 mUI/l (normes : 0.27-4.2), une T4 libre de 7 pmol/l (normes : 12-22) et des anticorps antithyroperoxydases positifs à 347.30 (normes <34).

L'exploration de l'axe somatotrope par la réalisation d'un test de stimulation par le glucagon et le propranolol n'a pas objectivé un déficit en hormone de croissance avec un pic de GH à 20.4 mUI/l (1 ng = 3 mUI/l par la méthode de chimiluminescence).

Sur le plan pubertaire, notre patiente présentait un retard pubertaire avec une aménorrhée primaire, ses taux de gonadotrophines et du 17b œstradiol étaient normaux, une FSH de 3.44 mUI/ml (normes : 3.3-10), une LH de 3.69 mUI/ml (normes : 2-12) et une 17b œstradiol de 61 pg/ml (normes : 35-169). Le complément de l'exploration endocrinienne était normal notamment la prolactine : 20.14 ng/ml (normes : 3.00-25.00) et la cortisolémie de 08h00 : 153 µg/l (normes : 37-194).

La recherche de malformations chez notre patiente a révélé sur le plan cérébral une hydrocéphalie avec une agénésie complète du corps calleux et au niveau hypophysaire, un arachnoïdocèle avec une hypophyse hypoplasique plaquée contre le plancher sellaire. La recherche d'anomalies squelettiques a objectivé une scoliose associée à une lordose lombaire. Néanmoins l'échographie rénale et cardiaque n'ont pas objectivé d'anomalies congénitales de ces organes.

La patiente a été prise en charge pour sa scoliose et sa lordose lombaire par des séances de kinésithérapie ainsi qu'un accompagnement orthophonique pour améliorer ses capacités linguistiques encourageant à sa réinsertion sociale. Sur le plan endocrinien, une substitution de son hypothyroïdie a été faite ainsi que de son axe gonadotrope.

## **III. Discussion**

La trisomie 9p est considérée comme la quatrième anomalie chromosomique la plus courante après les trisomies 21, 18 et 13 [1]. La sévérité des manifestations cliniques est corrélée au type de réarrangement décrit. Notre patiente présente un retard statural, un retard de développement mental associé à une dysmorphie faciale faite d'un cou court, un visage triangulaire avec un micrognatisme, une insertion basse des cheveux et des oreilles, des chutes dentaires et un palais ogival, un nez bulbeux, un hypertélorisme et un léger ptosis. Toutes ces manifestations entrent dans la dysmorphie typique de la trisomie 9p décrite dans la littérature (Tableau I). [11-12-13].

Le deuxième motif de consultation de notre patiente était le retard pubertaire et l'aménorrhée primaire, en effet en reprenant les données de la littérature, le retard pubertaire n'est pas aussi rare chez les patientes atteintes de trisomie 9p. Les cas décrits par Gripenberg et al ont indiqué que le retard pubertaire chez les patientes atteintes de trisomie 9p est secondaire à une insuffisance ovarienne responsable d'une aménorrhée primaire chez certains cas, d'une irrégularité de cycle menstruel ou même une aménorrhée secondaire chez d'autres cas [14]

La plupart des cas de trisomie partielle 9p ont été décrits à un jeune âge. Dans le cas présent, notre patiente consulte pour la première fois à l'âge de 16 ans et 10 mois pour le retard statural et pubertaire. Le

diagnostic tardif de cette anomalie chromosomique a permis de donner un aperçu sur l'évolution clinique de ce syndrome à âge plus avancé nous permettant de prédire le pronostic statural et pubertaire de ces patients.

La trisomie 9p est associée à des malformations congénitales notamment neurologiques telles l'hydropénésie ou l'agénésie du corps calleux [1] et l'hydrocéphalie [15]

Dans notre cas décrit, l'IRM cérébrale et hypophysaire a montré une hydrocéphalie avec une agénésie complète du corps calleux au niveau cérébral et au niveau hypophysaire, un arachnoïdocèle avec une hypophyse hypoplasique plaquée contre le plancher sellaire. La mise en évidence de ces anomalies cérébrales devrait envisagée la réalisation de l'IRM cérébrale et hypophysaire de façon systématique chez les sujets atteints de ce trouble.

La présence de ces anomalies cérébrales et hypophysaires imposait la recherche de déficits hormonaux, notamment un déficit en hormone de croissance, qui a été éliminé chez notre patiente et aussi un hypogonadisme hypogonadotrope, qui a été écarté devant des taux de gonadotrophines pré-pubertaires. Le complément de l'exploration hormonale hypothalamo-hypophysaire était normal.

La deuxième malformation congénitale aussi fréquente chez les patients atteints de ce syndrome est la malformation squelettique dominée principalement par la scoliose [3] qui la développent principalement durant la deuxième décennie [16]. Un examen clinique minutieux ainsi que la réalisation des radios osseuses du rachis permet de poser le diagnostic le plus précocement possible et de proposer une prise en charge adéquate afin d'améliorer le pronostic fonctionnel et statural.

Les patients atteints de trisomie 9p partielle peuvent présenter des malformations cardiaques telle la sténose de l'artère pulmonaire [17], une insuffisance mitrale et même une cardiomyopathie dilatée à l'âge adulte [18]. La réalisation d'une échographie cardiaque est obligatoire chez les sujets atteints de ce trouble permettant de poser le diagnostic de ces malformations congénitales qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

#### **IV. Conclusion**

Le retard statural et pubertaire chez une fille impose la réalisation systématique d'une analyse du caryotype sanguin. La mise en évidence d'anomalie chromosomique ou gonosomique permet de rechercher les différentes atteintes congénitales qui peuvent être observées et aussi instaurer une prise en charge adéquate. Le diagnostic tardif de ces anomalies chromosomiques est souvent fréquent dans notre contexte marocain, nous permettant certes de voir l'évolution de ces syndromes à un âge plus adulte mais le retard de la prise en charge affecte le pronostic statural, pubertaire, mental et psychomoteur de ces patients.

#### **Conflits d'intérêts**

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

#### **Contributions des auteurs**

Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale du manuscrit.

#### **Tableaux et figures**

Tableau 1 : Tableau comparatif entre les différentes manifestations cliniques de la trisomie 9p partielle décrites dans la littérature et celles retrouvées chez notre cas [19].

Figure 1 : La patiente à l'âge de 16 ans.

#### **Références**

- [1]. Temtamy, S. A., et al. Phenotypic and cytogenetic spectrum of 9p trisomy. *Genetic counseling*. 2007; 18(1): 29-48.
- [2]. Rethore, MO, et al. Sur quatre cas de trisomie pour le bras court du chromosome 9, Individualisation d'une nouvelle entité morbide. *Ann Genet*. 1970; 13(4): 217-232.
- [3]. Shinzel A: Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. *Chromosome Research*. 2002; 10(1): 1-4.
- [4]. Wilson. N et al. The Phenotypic and Cytogenetic Spectrum of Partial Trisomy 9. *American Journal of Medical Genetics*. 1985; 20(2): 277-282.
- [5]. Huret JL, Leonard C, Forestier B, Rethore MO, Lejeune J : Eleven new cases of del(9p) and features from 80 cases. *J Med Genet*. 1988; 25(11): 741-749.
- [6]. Morrisette JJ, Laufer-Cahana A, Medne L, Russell KL, Venditti CP, Kline R, Zackai EH, Spinner NB: Patient with trisomy 9p and a hypoplastic left heart with a tricentric chromosome 9. *Am J Med Genet*. 2003, 123A (3):279-284.
- [7]. Federico A, Tomasetti P, Zollino M, Diomedì M, Dotti MT, De Stefano N, Gualdi GF, Neri G, Gigli GL: Association of trisomy 9p and band heterotopia. *Neurology*. 1999; 53(2):430-430.
- [8]. Schinzel A. Trisomy 9p, a chromosome aberration with distinct radiologic findings. *Radiology*. 1979; 130(1):125-133
- [9]. Fujita, H., Shimazaki, M., Takeuchi, T., Hayakawa, Y., & Oura, T. 47,+ (9q-) in unrelated three children with plasma growth hormone deficiency. *Human genetics*. 1976; 31(3):271-282.
- [10]. GREULICH, W., & Pyle, S. L. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1959; 238(3).
- [11]. Young, R. S., Reed, T., Hodes, M. E., & Palmer, C. G. The dermatoglyphic and clinical features of the 9p trisomy and partial 9p monosomy syndromes. *Human genetics*. 1982; 62(1): 31-39.
- [12]. Littooi, A. S., Hochstenbach, R., Sinke, R. J., van Tintelen, P., & Giltay, J. C. Two cases with partial trisomy 9p: Molecular cytogenetic characterization and clinical follow-up. *American journal of medical genetics*. 2002; 109(2): 125-132.
- [13]. Smart, R. D., Viljoen, D. L., & Fraser, B. Partial trisomy 9--further delineation of the phenotype. *American journal of medical genetics*. 1988; 31(4): 947-951.

- [14]. Gripenberg, U., Hongell, K., Iivanainen, M., & Kivimäki, T. Free trisomy 9P in elderly woman. In : Annales de genetique. 1977. p. 36-40
- [15]. Baccichetti, C., et al. "Partial trisomy 9: clinical and cytogenetic correlations. In : Annales de genetique. 1979; p. 199-204.
- [16]. Hacıhanefioğlu S, Güven GS, Deviren A, Silahtaroglu AN, Yosunvkaya Fenerci E, Ozkiliç A, Yüksel A: Trisomy 9p syndrome in two brothers: with new clinical findings and review of the literature. Genetic Counseling. 2002; 13(1):41–48.
- [17]. Orye, E., Verhaaren, H., Egmond, H. V., & Devloo-Blancquaert, A. A new case of the trisomy 9p syndrome: Report of a patient with unusual chromosome findings (46, XX/47, XX,+ i (9p)) and a peculiar congenital heart defect. Clinical genetics. 1975; 7(2): 134-143.
- [18]. Haddad, B. R., Lin, A. E., Wyandt, H., & Milunsky, A. Molecular cytogenetic characterisation of the first familial case of partial 9p duplication (p22p24). Journal of medical genetics. 1996; 33(12): 1045-1047.
- [19]. Stagi S et al. 2014. Long-term auxological and endocrinological evaluation of patients with 9p trisomy: a focus on the growth hormone-insulin-like growth factor-I axis. BMC Endocr Disord. 2014; 14(1): 3.

**Tableau 1.** Tableau comparatif entre les différentes manifestations cliniques de la trisomie 9p partielle décrites dans la littérature et celles retrouvées chez notre cas. [19].

| Manifestations cliniques              | Littérature (%) | Notre cas (47 XX + 9p) |
|---------------------------------------|-----------------|------------------------|
| Retard mental                         | 60%             | +                      |
| Retard statural                       | 99%             | +                      |
| Retard pubertaire                     | 70-90%          | +                      |
| Epilepsie                             | < 30%           | -                      |
| Microcéphalie                         | 70-75%          | -                      |
| Brachycéphalie                        | 70-75%          | +                      |
| Cou court                             | 60-70%          | +                      |
| Hypertélorisme                        | 70-80%          | +                      |
| Palais ogival                         | 60-70%          | +                      |
| Strabisme                             | 70-80%          | +                      |
| Insertion basse des oreilles          | 70-80%          | +                      |
| Nez bulbeux                           | 95%             | +                      |
| Lordose                               | 60%             | +                      |
| Scoliose                              | 60%             | +                      |
| Ventriculomégalie                     | < 30%           | -                      |
| Hypoplasie des ongles                 | 70-75%          | -                      |
| Clinodactylie                         | 90%             | -                      |
| Brachydactylie                        | 90%             | -                      |
| Agénésie/hypogénésie du corps calleux | < 30%           | +                      |
| Retard du langage                     | 90%             | +                      |



**Figure 1** : La patiente à l'âge de 16 ans.

Siham Rouf, et. al. "Les aspects cliniques d'une trisomie9p partielle diagnostiquée à l'âge de 16 ans. Clinical aspects of partial trisomy 9p diagnosed at the age of 16." *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 19(10), 2020, pp. 14-18.