

# Syndrome microdélétionnel 10q26: nouvelle région minimale critique et possible implication des gènes *INSYN2* et *NPS* dans le phénotype cognitif

Florian Cherik <sup>1,4</sup>, Mathis Lepage <sup>1</sup>, Ganaelle Remerand <sup>5</sup>, Christine Francannet <sup>4</sup>, Amélie Delabaere <sup>3</sup>, Gaëlle Salaun <sup>1,2</sup>, Céline Pebrel-Richard <sup>1</sup>, Laetitia Gouas <sup>1,2</sup>, Eymard-Pierre E <sup>1</sup>, Philippe Vago <sup>1,2</sup>, Andrei Tchirkov <sup>1,2</sup>, Carole Goumy <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Cytogénétique Médicale, CHU Clermont-Ferrand, <sup>2</sup>Université Clermont Auvergne, INSERM, U1240 Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques, <sup>3</sup>Unité de Médecine Fœtale, CHU Clermont-Ferrand, <sup>4</sup>Service de Génétique Médicale, CHU Clermont-Ferrand, <sup>5</sup>Service de Pédiatrie, CHU Clermont-Ferrand

**Introduction :** Le syndrome microdélétionnel 10q26 est un syndrome rare dont les principaux signes cliniques sont un retard de croissance pré et post natal, un retard de développement psychomoteur et une déficience intellectuelle variable, et des particularités morphologiques faciales. La taille des délétions est très variable et la corrélation génotype-phénotype est encore mal établie.

Nous rapportons ici l'observation de deux nouveaux patients : un garçon et sa mère présentant une délétion 10q26.2 de 860 kb contenant seulement 4 gènes codant : *DOCK1*, *INSYN2*, *NPS* and *FOX12*, et permettant de définir une nouvelle région minimale critique.

## Patients



**Patient : garçon de 21 mois**

**Données anténatales :** échographie foetale à 30 SA : RCIU au 5<sup>e</sup> P  
PLA pour ACPA : délétion 10q26 de 860kb (figure 1)

**Naissance à 34 SA +5 :** P=1420g(-2,4DS), T=40,5cm(-2,1DS), PC=27,5cm(-2,8DS) Apgar : 4-8

**Développement psychomoteur :** station assise – 9 mois, station debout – 17 mois, marche non acquise  
Brunet-Lézine à 19 mois : QD global à 10 mois

**Examen clinique :** P=10kg(-1,7DS), T=80cm(-1,5DS), PC=45cm (-3DS)  
Particularités morphologiques (voir photos)  
Neurologie : hypotonie et abolition des ROT des membres inférieurs  
Anomalies squelettiques : clinodactylie des 5<sup>e</sup> doigts, plagiocéphalie occipitale



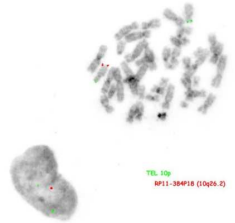
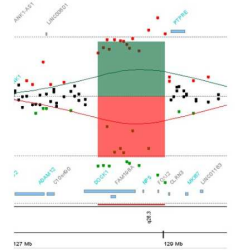
**Mère, 23 ans**

**Enquête familiale :** ACPA retrouvant la délétion 10q26 retrouvée chez son fils, bornes identiques

**Antécédents :** pieds creux équinovarus opérés à 9 et 15 ans  
EMG à 23 ans : neuropathie motrice axonale dans démyélinisation

**Développement psychomoteur :** difficultés à la marche et à la course dans l'enfance  
Difficultés d'apprentissage significatives  
Evaluation psychométrique refusée

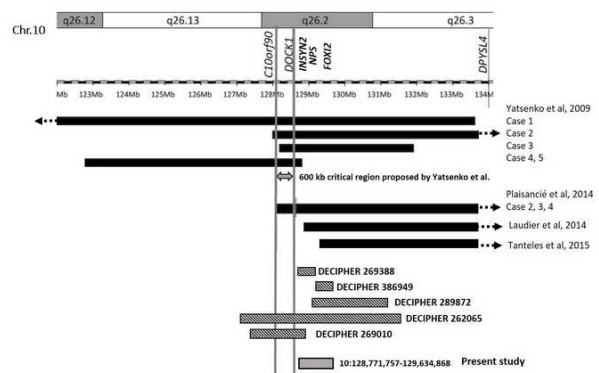
**Examen clinique :** T=153,5cm(-1,5DS), PC=52,5cm (-1,9DS)  
Particularités morphologiques (voir photos)  
Hyperlaxité, membres fusiformes, pieds creux et courts, chevauchement du 4<sup>e</sup> orteil sur le 5<sup>e</sup> bilatéral



**Figure 1 :** Résultats de l'ACPA (en haut) confirmation par FISH (en bas)

## Discussion

Auteur (année)	Taille de la délétion (Mb)	Croissance	Développement	Particularités morphologiques faciales	Autre
Yatsenko 2 (2009)	7,29	Taille < -2SDS Microcéphalie	Retard psychomoteur DI légère Tr du comportement	Oui	Anomalie rénale Strabisme Cardiopathie congénitale
Yatsenko 3 (2009)	3,51	Normale	Retard psychomoteur DI non rapportée	Oui	Strabisme
Yatsenko 4 et 5 (2009)	5,8	Taille < -2SDS (1/2) Microcéphalie (2/2)	Retard psychomoteur (1/1) DI (2/2) Tr du comportement (2/2)	Oui	Cardiopathie congénitale (1/2)
Plaisancié 2, 3 et 4 (2014)	4,97	RCIU (2/2) Taille < -2SDS (3/3) Microcéphalie (1/3)	Retard psychomoteur (3/3) DI modérée (3/3) Tr du comportement (3/3)	Oui	Tr de la réfraction (3/3) Fente palatine (1/3)
Laudier (2014)	6,53	Taille < -2SDS Microcéphalie	Normal	Oui	Tr de la réfraction
Tanteles (2015)	6,3	normale	Normal	Oui	Strabisme Cardiopathie congénitale
Decipher (n=5)	0,34 à 4,55	RCIU non rapporté Taille < -2SDS (1/?) Macrocéphalie (1/?)	Retard psychomoteur (1/?) DI (2/?) Tr du comportement (2/?)	Oui	Agénésie rénale, épilepsie, atésie anale (269388)



**DOCK1** (MIM: 601403) : candidat principal pour les troubles neurodéveloppementaux  
**INSYN2** (MIM: 617129) : régule l'inhibition post-synaptique (**pli 0.91**)  
**NPS** (MIM: 609513) : possiblement impliqué dans les tr du comportement  
**FOX12** (MIM 617202) : rôle dans le développement embryonnaire

### Résumé des caractéristiques cliniques et représentation graphique des délétions 10q26 les plus pertinentes de la littérature et de Decipher

Mb : mégabase, DI : déficience intellectuelle, RCIU : retard de croissance intra-utérin

Particularités morphologiques les plus fréquentes : visage allongé, rétraction bitemporale, anomalie des oreilles, front haut, hypertélorisme, nez proéminent, philtrum long, lèvre supérieure fine, menton large

## Conclusion :

Nous rapportons deux nouveaux patients présentant une microdélétion 10q26.2 de 860kb. Le phénotype de ces deux patients est très similaire à celui déjà décrit dans la littérature : retard de croissance pré et post-natal, microcéphalie, DI variable, strabisme, particularités morphologiques faciales (nez et menton proéminents, oreilles mal ourlées, lèvre supérieure fine)

Nous proposons donc une nouvelle région minimale critique d'environ 500kb qui contient seulement 4 gènes codant : *DOCK1*, *INSYN2*, *NPS*, *FOX12*. Cela renforce l'hypothèse de l'implication de *DOCK1* dans le phénotype. L'hypothèse d'un syndrome de gènes contigus est possible, notamment avec le gène *INSYN2* qui est un bon gène candidat pour le phénotype neurodéveloppemental.