

Formes syndromiques de Malformations Ano-Rectales

Cours DESC Chirurgie Pédiatrique
15 septembre 2014

C. Crétole

PH, Chirurgie viscérale infantile
Centre de référence MAREP

Malformations ano-rectales et pelviennes rares



Malformations ano rectales

Formes isolées ou « associées » ?

Formes isolées : 40%

Malformations associées : 60%

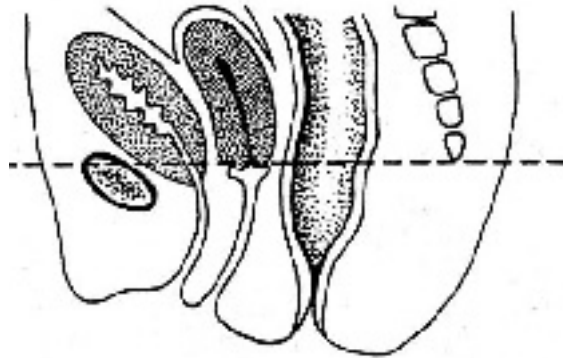
Séries rétrospectives de MAR avec malformations « Associées »

▪ Hasse W. 1976 1420 patients	42%
▪ Boocock and Donnai. 1987 169 patients	53%
▪ Hassink et al. 1996 264 patients	67%
▪ Cho et al. 2001 103 patients	71%
▪ Stoll et al. 2007 174 patients <i>Eur J Med Genet. 2007 50: 281-90</i>	50%

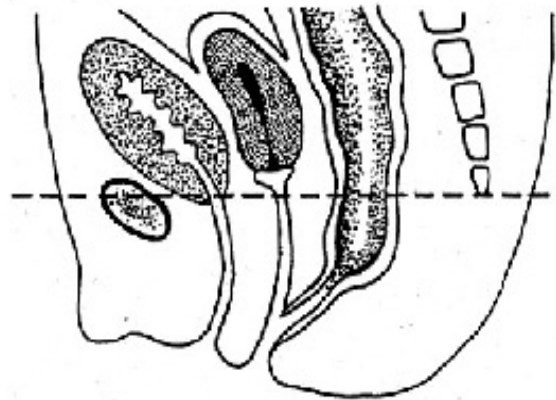
~ 55-60%

Formes anatomiques et Malformations associées

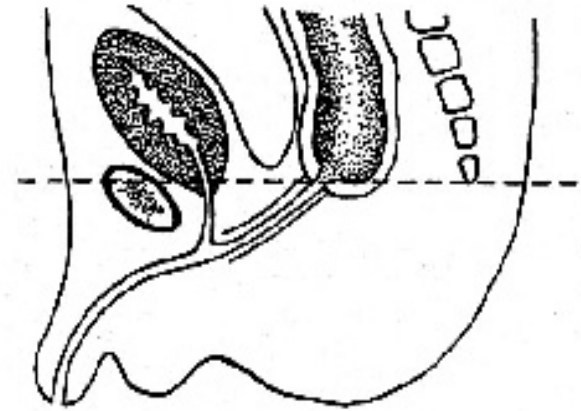
Forme Basse



Forme intermédiaire



Forme Haute

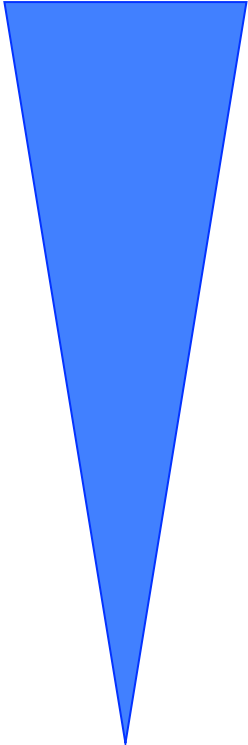


36%

80%

Boocock and Donnai. Arch Dis Childh 1987; 62: 576-579

Malformations « Associées »



Urogénitales	~ 40%	hypospade, utérus bicorne , rein
Squelettiques	~ 30%	rachis dorso-lombaire- sacrum
Gastrointest.	~ 20%	atrésie/fistule de l'œsoph.
Cranio-faciales	~ 20%	oreilles: malposition, pavillon
Cardiovascul.	~ 20%	CIV, CIA, cono-troncal
Syst.Nerv.C.	~ 10%	moelle att.basse, lipome/filum
Autres	~ 5%	PBVE

Diagnostic pré-natal exceptionnel

Anténatal
malformations
associées

Postnatal
Révélation à la naissance

Formes syndromiques : Enjeux diagnostiques ?

Pour les Parents:

- identifier une forme syndromique *in utero*
- préciser le risque de transmission pour les grossesses futures

Pour le Cas index:

- élargir son bilan malformatif (surdité, cardiopathie...)
- optimiser sa prise en charge
- préciser le risque de transmission à sa future descendance

Pour la Famille:

- identifier des apparentés pauci/a symptomatiques

Recherche/Génétique:

- identifier de nouveaux locus, de nouveaux gènes
- > CGH arrays, exomes

Quelle forme « syndromique » ?

Syndrome: ensemble d'anomalies dérivant d'une même cause

Séquence: ensemble d'anomalies qui sont toutes la conséquence, en cascade, d'une seule anomalie préalable ou d'un facteur mécanique

Association: survenue non fortuite d'au moins 2 malformations non reconnues comme séquence ou syndrome

Forme « associée » ... ni un syndrome, ni une association, ni une séquence...

Contextes syndromiques des MAR

- Associations malformatives ~ 40 %
- Syndromes par anomalies chromosomiques
- Syndromes mendéliens (AR, AD, RLX) - Autres
- Séquences
- Tératogènes

Associations malformatives

Les plus fréquentes 40%

VACTERL

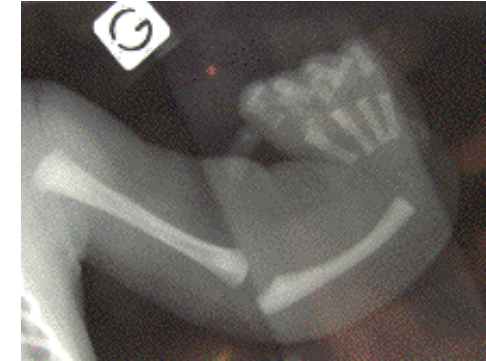
Vertebral and ribs
Anal
Cardiac
Tracheo-Esophag. fistula
Renal
Limb

44% dans la série de Hassink
= Diagnostic par excès ?

Müllerian duct
Renal aplasia
Cervico-thorac.
Somite dysplasia

MURCS

Association VATER - VACTERL



1/10 000 à 1/40 000

Quan et Smith, 1972

« diagnostic » si au moins 3 « lettres »

Pas d'ethnie spécifique

Cas sporadiques dans 90% des cas

1 ou plusieurs anomalies chez apparentés 1^{er} degré 10%

Notochordopathie?

Gènes SHH, HOX, Ac. rétinoïque

Solomon et al, OJRD, 2011

Syndromes par Anomalies chromosomiques

Trisomie 21

Cat-eye syndrome

Microdélétion 22q11.2 : DiGeorge, Synd. Vélo-cardio-facial

Trisomie 13, del 13q, monosomie 13q34, ring 13

Trisomie 18

Pallister-Killian (tétrasomie 12p)

MIDAS (MLS)

Unidisomie Parentale maternelle chr. 16

Del 6q

....

- **Trisomie 21**

MAR sans fistule

Cardiopathie

- **Cat eye syndrome**

(trisomie 22q11)

MAR

Colobome irien

Anomalie de l'oreille ext.

+/- Retard des acquisitions

- **Syndrome de Di George**

(del22q11)

MAR, Cardiopathie cono troncale

Malf°. génito urinaires 30%

Surdité

Déficit immunitaire (athymie)

Hypocalcémie (hypoparathyroïdie)

Retard des acquisitions

Syndromes mendéliens et autres syndromes

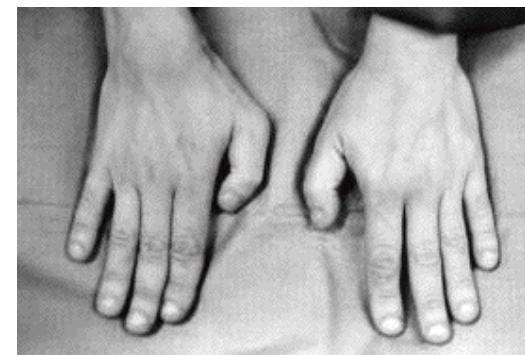
AD	AR	RLX-DLX
Currarino (HLXB9)	Johanson-Blizzard (<i>UBR1</i>)	G-Opitz (<i>MID1</i>)
Townes-Brocks (SALL1)	Dysostose spondylocostale (<i>DLL3, MESP2, LNFG</i>)	Lowe (<i>OCRL</i>)
Pallister-Hall (<i>GLI3</i>)	Cotes courtes-polydactylie	Hétérotaxie (<i>ZIC3</i>)
G-Opitz	(type III Verma Naumoff)	FG
Okihiro (<i>SALL4</i>)	Baller-Gerold (<i>RECQL4</i>)	RM-LX
Ulnar-mammary (<i>TBX3</i>)	Ciliopathies (.....)	= Renpenning (<i>PQBP1</i>)
Rieger (<i>PITX1</i>)	Fraser (<i>FRAS1, FREM2</i>)	MIDAS (<i>HCCS</i>)
Thanatophore (<i>FGFR1-3</i>)	Schinz	Christian
Hirschsprung (<i>RET</i>)	...	Sutherland-Haan
Feingold (<i>NMYC</i>)		= RM-LX
Kabuki...		STAR (<i>FAM58A</i>)

...

Syndactylie-telecanthus-anogenital et renal malformations, **PELVIS syndrome**,
Dysplasie squelettique et déficit intellectuel, Lowe-Khon-Cohen, ODED,
ankyloblepharon filiforme ...

- **Syndrome de Townes Brocks**
(SALL1)

- MAR 80%
- Surdité de tous types
- Anomalie de l'oreille externe :
appendices pré-tragiens,
oreille de satyre,
sténose du CAE
- Axe radial: pouce triphalangé ou bifide,
hexadactylie
- Rein 30%
- Uro-génitales: 17%



Séquences

OEIS

Axial mesodermal dysplasia

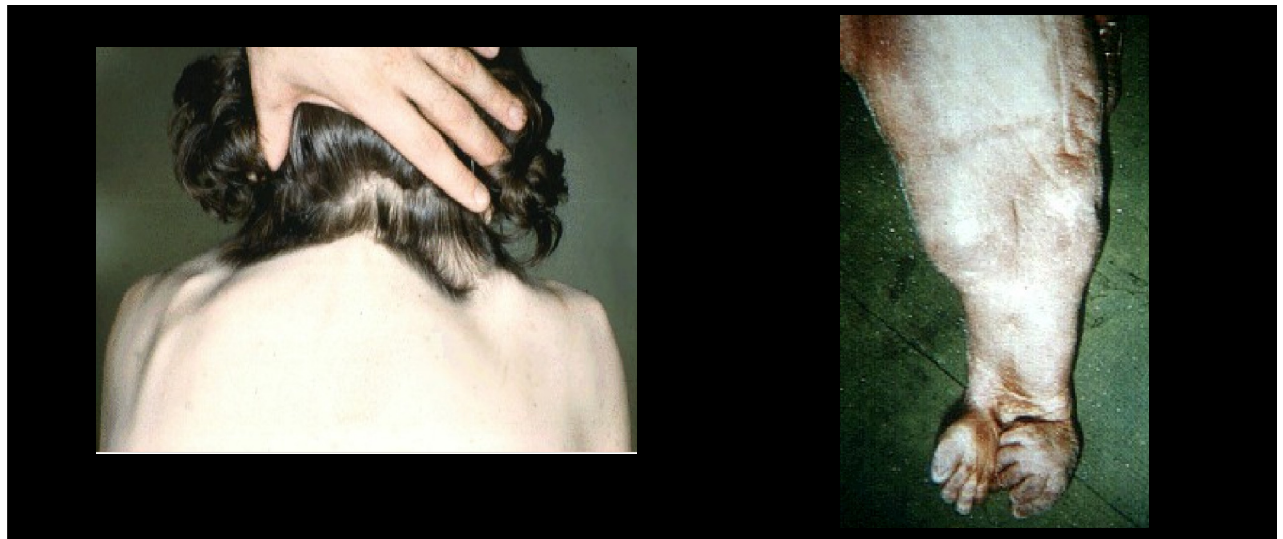
(= Goldenhar + Régr. caudale)

Klippel-Feil

Currarino

Régression caudale - Sirénomélie : anecdotique

Omphalocele
Exstrophie vésicale
Imperforation anale
Spinal defect



Térotogènes

Diabète maternel

Thalidomide

Alcool

Progestérone

Bilan paraclinique

< 24h

Bilan initial

Invertogramme: niveau du cul-de-sac

Echographie cardiaque: cardiopathies+++

Echographie urinaire/ gynéco

Echographie du cône médullaire++

Rx de rachis complet (sacrum)/gril costal

Bilan secondaire

Uréthro-cystographie

+/- IRM

Radiographies de squelette

Imagerie cérébrale: ETF

+/- Examen ophtalmologique

+/- Audiogramme

+/- Caryotype

Fonction des
malformations
associées

Quand demander l'avis du généticien ?

- Devant toute MAR ... si possible
- Au moins 1 malformation associée

Prélever une « DNAtèque »: Sang sur EDTA

= Culot Globulaire pour

le Centre de Ressources Biologiques (CRB)

-> cas index et ses 2 parents

-> les autres sujets suspects et/ou autres formes syndromiques dans la famille

Conseil génétique

Rassurant dans les formes isolées, mais risque de récurrence non nul : 5% ?

Fonction de l'anomalie génétique dans les formes syndromiques identifiées

Un antécédent de MAR n'est pas une indication de DPI
A discuter si Synd. de Currarino avec mutation identifiée

- Concernant les Malformations associées
le spectre malformatif est le même
quelque soit la forme de MAR
- Pour un syndrome donné
les formes de MAR peuvent être différentes
- Dans les formes héritées
formes de MAR différentes
même au sein de la même famille

Syndrome de Currarino

Première forme syndromique de dysgénésie caudale rapportée

Aschcraft et Holder
2 chirurgiens
1965, 1974, 1975

Triade de Currarino, 1981

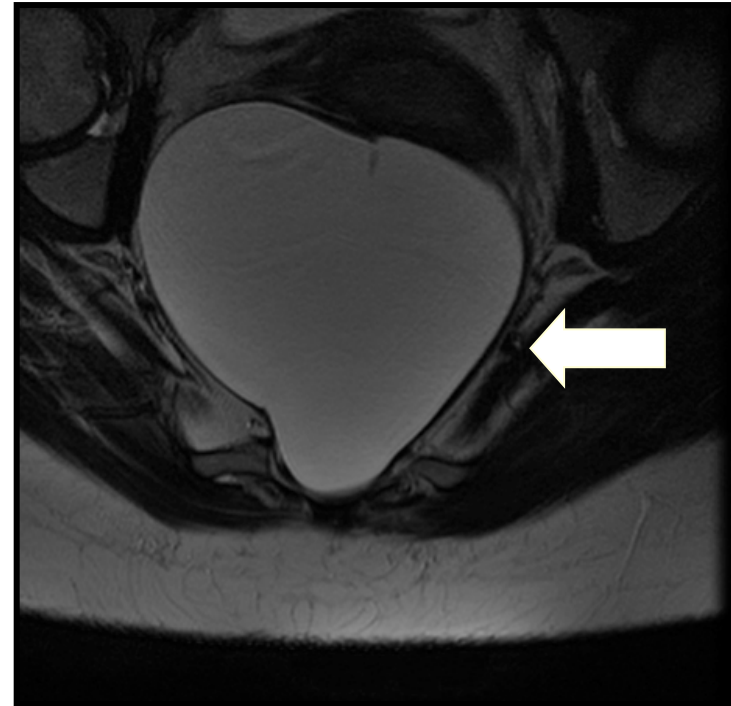
3 signes cliniques majeurs

1. Agénésie partielle du sacrum en cimeterre
2. Malformation de l'intestin terminal
3. Tumeur pré-sacrée



Complications

Compression

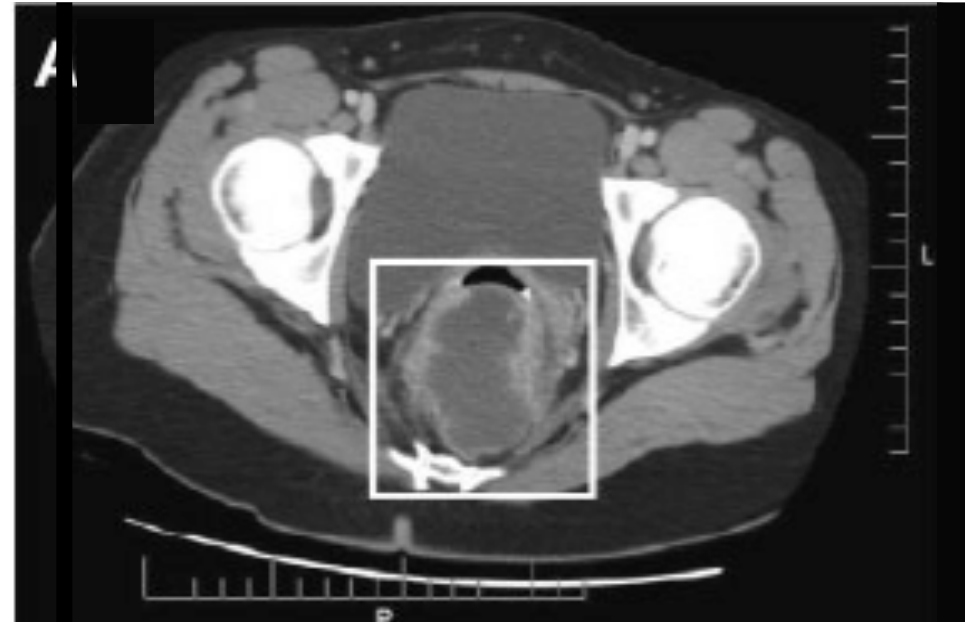
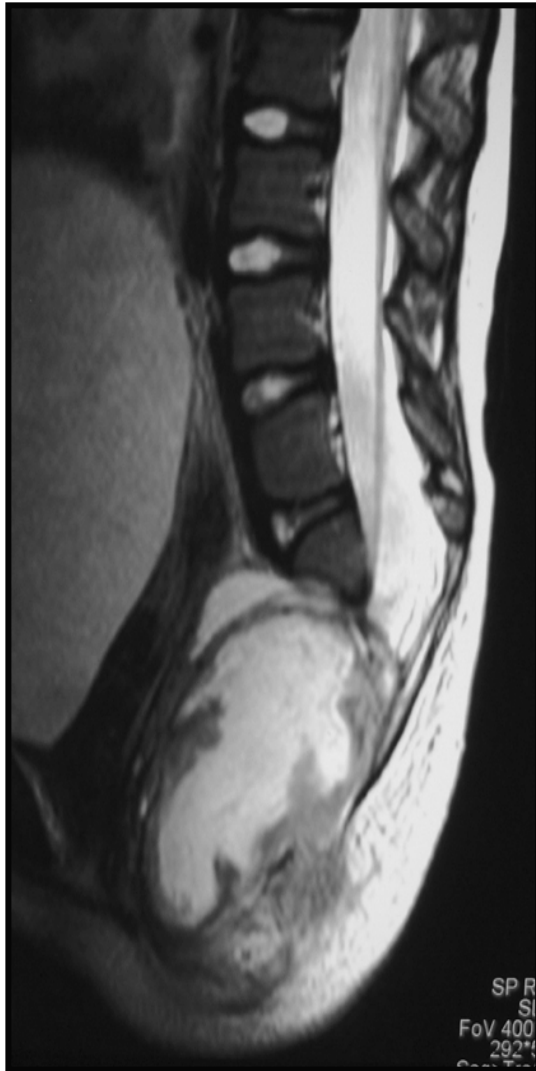


**Tumeur pré-sacrée
volumineuse**

Organes voisins, sphincters, dystocie du travail

Complications

Infection



Communication avec les méninges
Abcès pré-sacré, Méningite

Complications

Dégénérescence maligne ?

11 cas rapportés dans la littérature
6 pédiatriques et 5 adultes

Evolution tumorale différente
des formes non syndromiques de tératomes
sacro-coccygien ?

Multiplés malformations associées

Sur plus de 300 cas rapportés

- Uropathies, rein unique, en fer à cheval, anomalies des dérivés müllériens, moelle attachée basse, syrinx, diastématomyélie, filum lipomateux, ...
- Cardiopathies
- Mésentère commun
- Maladie de Hirschsprung

Triade clinique ?

Transmission génétique ?

Génétique

Fréquence 1 cas / 100 000

50% de Formes familiales
Transmission autosomique dominante

2 familles, 1 locus 7q36
Lynch et al., Nat Genet, 1995

Séquençage direct
6 familles et 6 mutations du gène *HLXB9* = *MNX1*
Ross et al., Nat Genet, 1998

Gène *MNX1/HLXB9*

Locus 7q36

Série de 50 patients 50% de patients mutés

26 anomalies moléculaires du gène *MNX1*

15 filles / 11 garçons

23 Mutations ponctuelles

3 Anomalies chromosomiques

20 cas familiaux

23 nouvelles mutations

1-Anomalies du sacrum

24/26 = 92%



17/24



5/24



2/24

et 2 sacrums normaux

2-Anomalies de l'intestin terminal

23/26 = 88%

Toutes des formes basses de malformation ano-rectale

18/23 sténoses ano-rectales = anus infundibulaires

Anus aux plis mal radiés avec une jonction ano-cutanée haute

22/23 constipés sévères « pseudo- POIC »

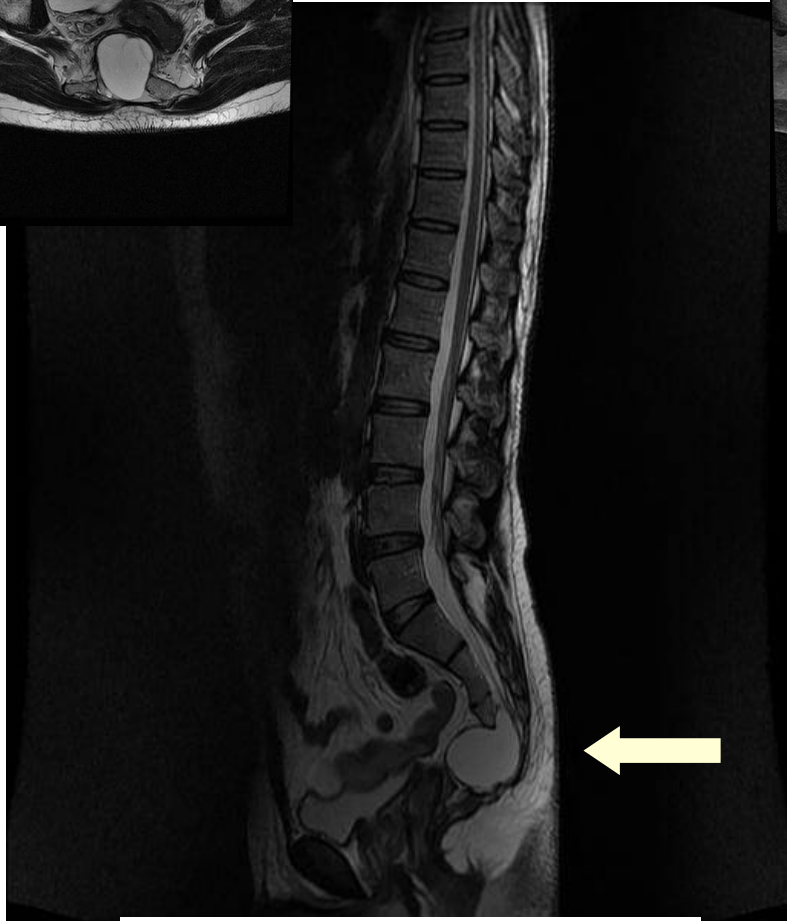
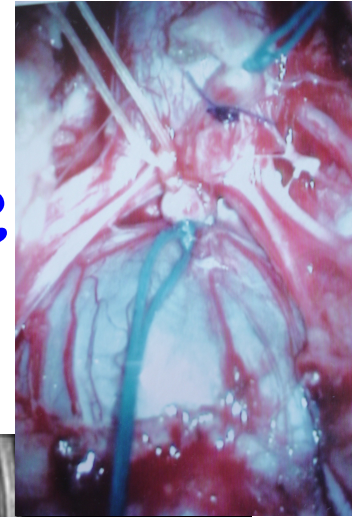
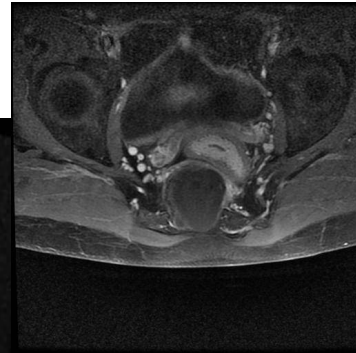
3-Tumeur pré-sacrée

$23/26 = 88\%$

Tératomes	6
Méningocèles	11
Mixtes	6

Diagnostic tardif
à l'âge moyen de 5 ans et 4 mois

3-Tumeur pré-sacrée



IRM Sagittale en T2



IRM Sagittale en T1

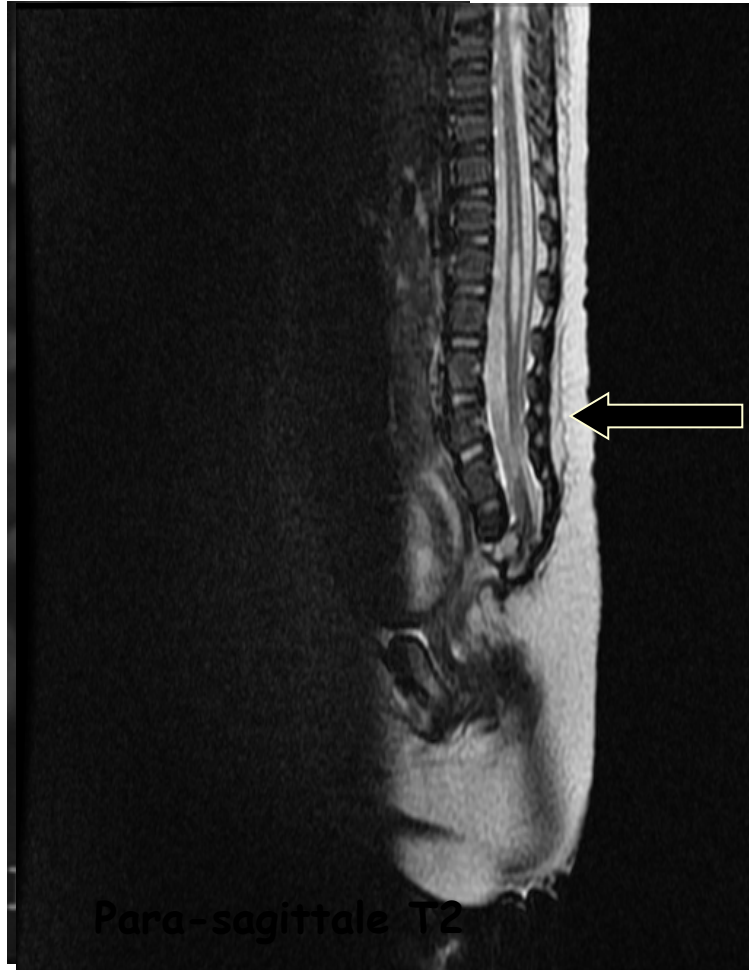
4^{ème} signe majeur

Malformations de la moelle terminale

18/26 = 70 %



IRM Normale
Sagittale T2

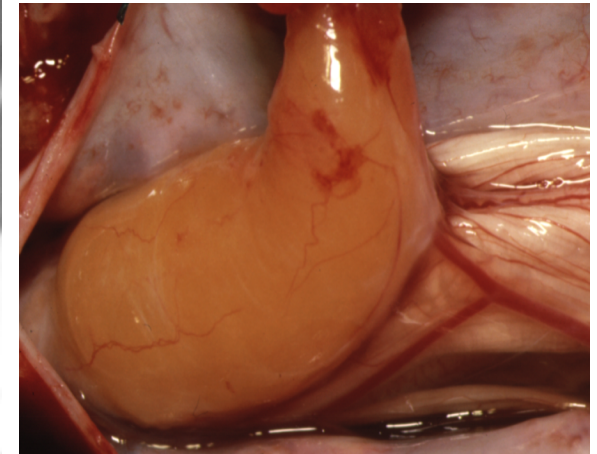
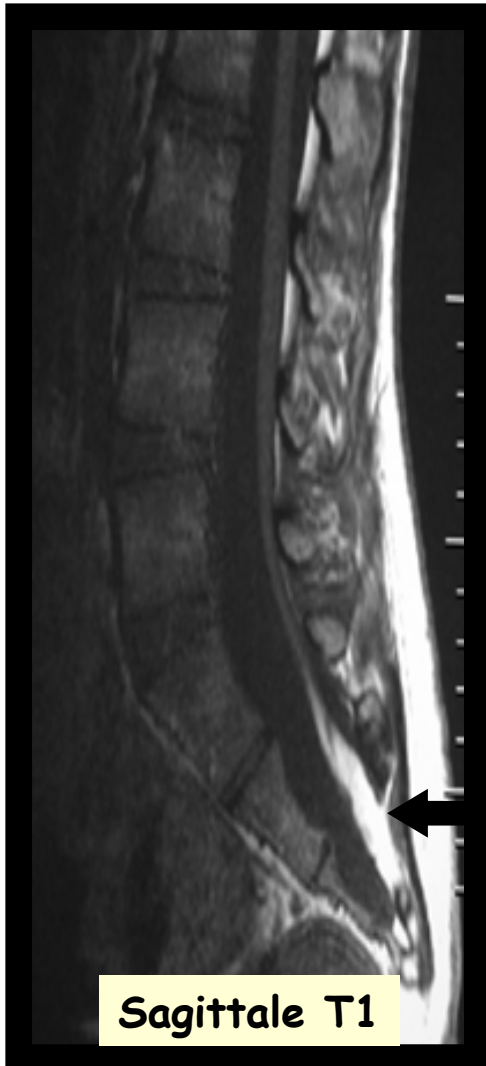


Para-sagittale T2

Moelle attachée
basse
Filum court

4^{ème} signe majeur

Malformations de la moelle terminale



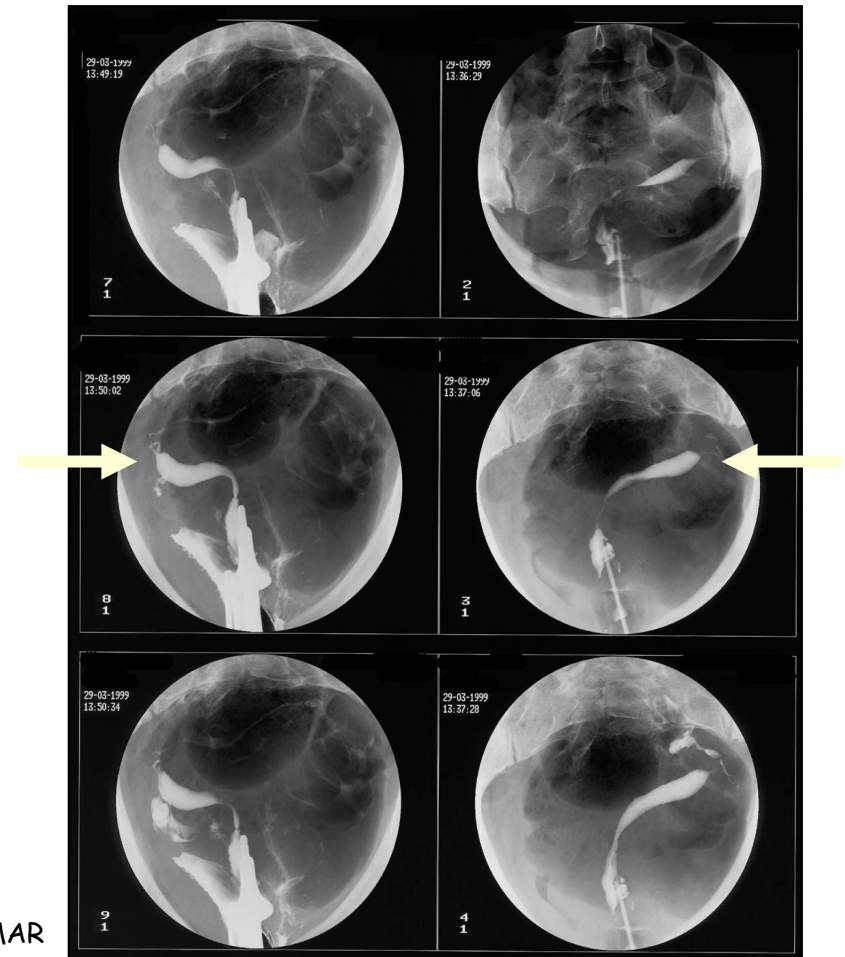
Lipome du filum
Intra (extra)-canalaire

Un 5^{ème} signe ?

Anomalies des dérivés Müllériens

Utérus bicorne
avec cloison vaginale

15 patientes mutées
5/10 duplications müllériennes /



Conclusions Cliniques

- C' est une séquence malformative
 - à expressivité variable
- = aucun signe de la triade n' est constant
Y compris au sein des membres d'une même famille

Le diagnostic doit être évoqué même
si un seul signe présent
-> Tumeur et moelle

Conclusions Génétiques

- 50% des patients mutés pour le gène *MNX1*
- Transmission autosomique dominante
- 80% de formes familiales parmi les cas mutés
- Expressivité variable dans une même famille

S. de Currarino

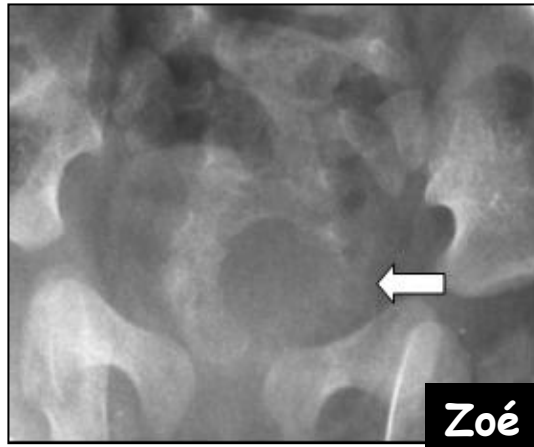
Bilan initial de référence

- Radiographie du sacrum face et profil
- Echographie médullaire avant 4 mois
- IRM lombo-sacrée **avec coupes axiales T1**
- Echographie gynécologique chez les filles
- Echographie urinaire

- Dosage sérique de l'alpha-Foeto-protéine si tumeur

- *Génotypage HLXB9 / MNX1 (Labo. Necker)*

Zoé, J5 occlusion intestinale aiguë



2^{ème} enfant

Grossesse sans particularité

Née à 39 SA, PN 2800 g

Météorisme important

Anus enfoui et sténose ano-rectale

Hémi agénésie sacrée

A l' écho médullaire: tumeur présacrée de 35 mm
et gros filum

Anomalie sacrée chez la maman

-> Colostomie double terminale

Paraplégie flasque J5 post op

Pas de fièvre

Sur 48h:

CRP 5 -> 120

GB 12000 -> 25000 --> Transfert en neurochir.

170,F,020709370

SI:6

Pos :0,59 mm

N° dem. : 11088158

Sag

Ec:1

Pos. patient : HFS

Desc. examen : RACHIS HD^LOMBAIRE(et s iliaques)

Desc. série : T1 TSE SAG FS

< 104-6 (TOUT) >

A

*tse2d1_3

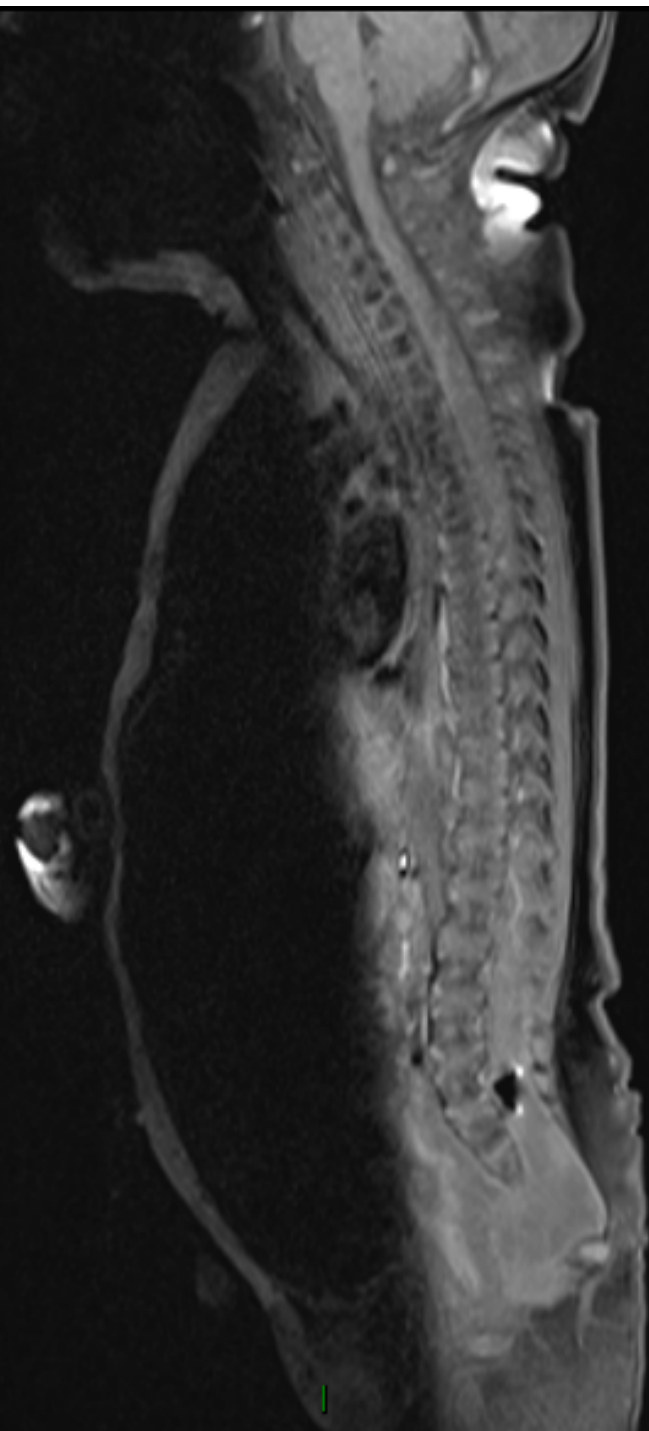
400,00//15,00

Etl:3 TA:180,00

384x384

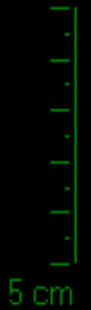
Enc: >

2nex

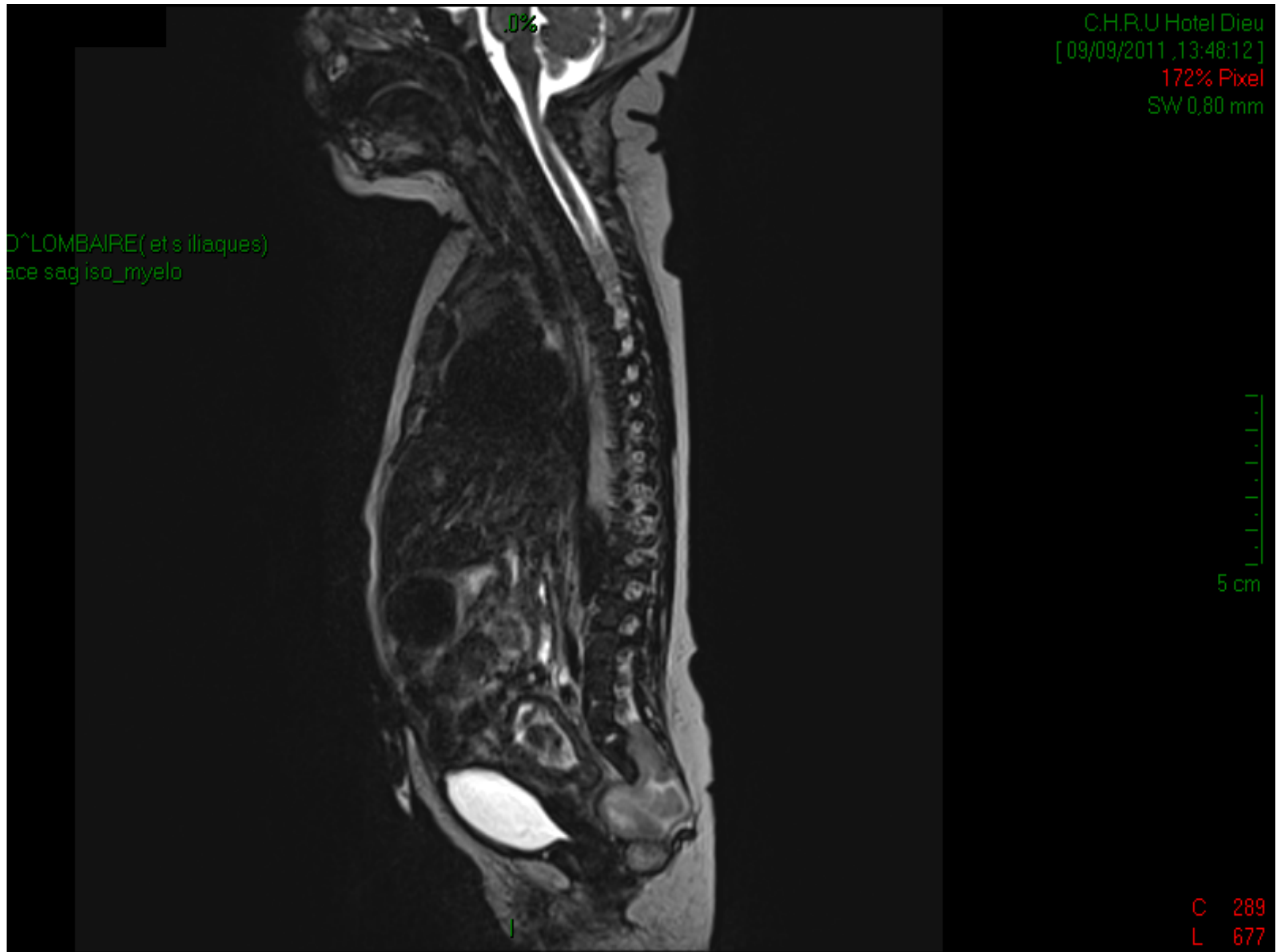


C.H.R.U Hotel Dieu
[09/09/2011 ,13:48:12]
172% Pixel
SW 0,80 mm

D^LOMBAIRE(et s iliaques)
face sag iso_myelo



C 289
L 677

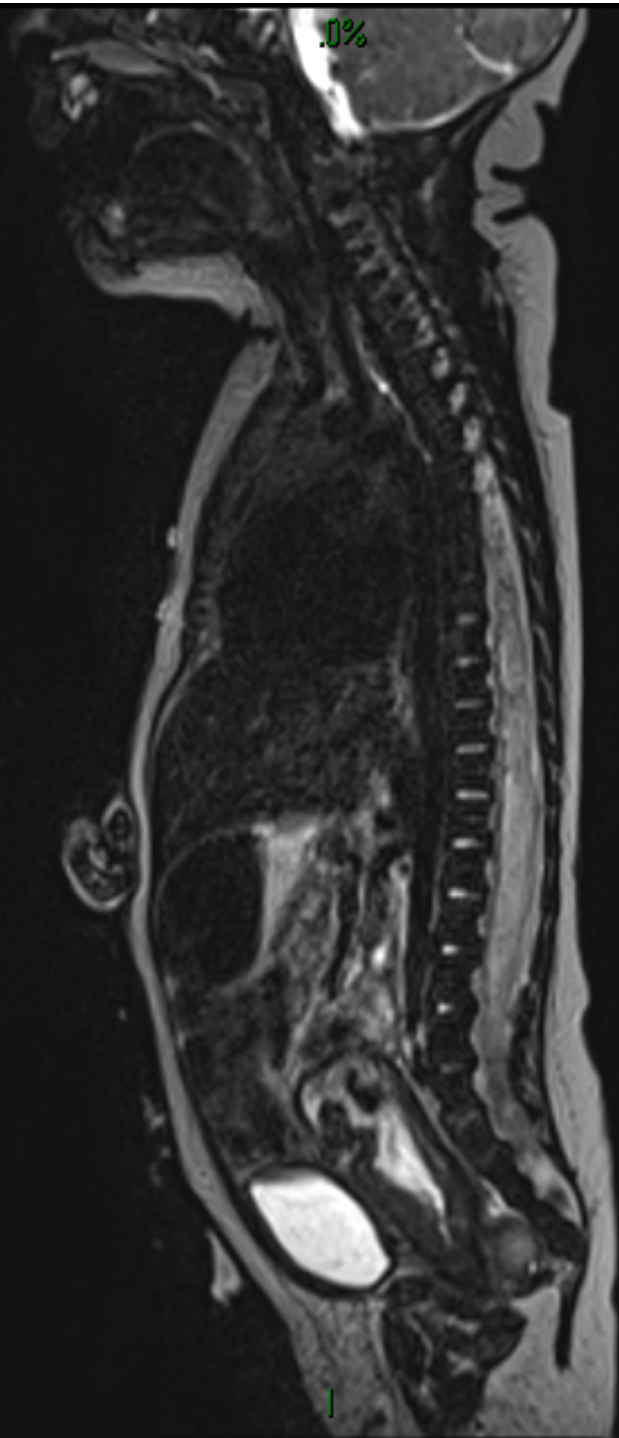


OCHEREAU ZOÉ
04378

088158

: HFS
en : RACHIS HD^LOMBAIRE(et s iliaques)
: T2 tse 3D Space sag iso_myelo
OUT) >

1,3D
,00
0,00



C.H.R.U Hotel D
[09/09/2011 ,13:48
172% F
SW 0,80

5

C
L

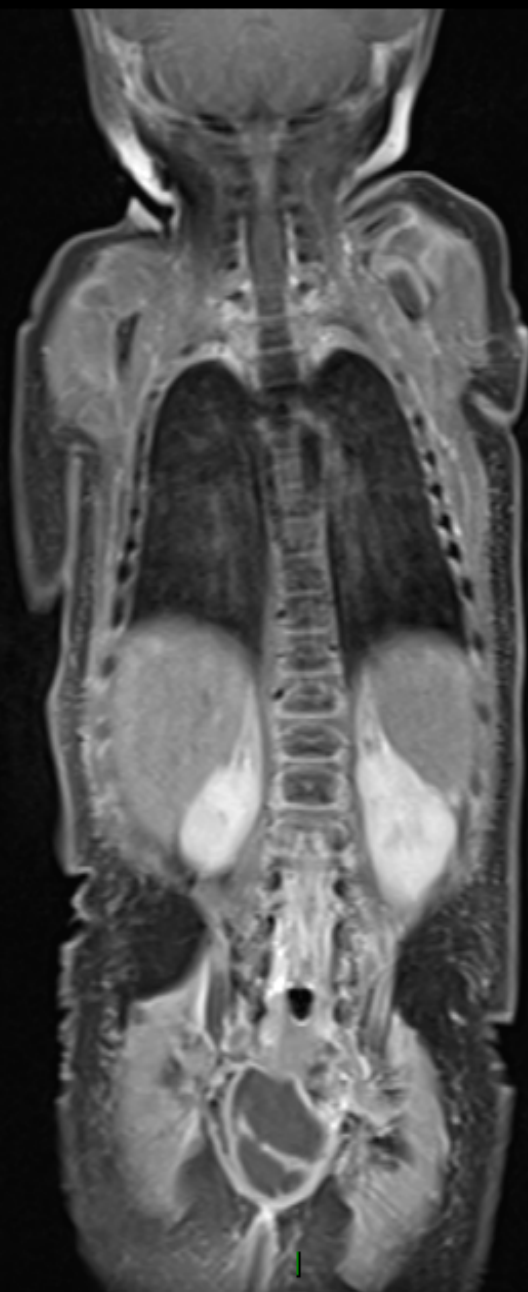
C.H.R.U Hotel Dieu
[09/09/2011, 14:02:43
144% Pix
SW 3,00 mm

l:9
as :30,91 mm
dem. : 11088158

or
OTAREM

c:1
os. patient : HFS
esc. examen : RACHIS HD^LOMBAIRE(et s iliaques)
esc. série : T1 CORO GADO FS
108-9 (TOUT) >

se2d1_3
70,00//14,00
n:3 TA:180,00
84x384
nc: ^
hex



5 cr

C 52
L 110

170,F,020704378

SI:17

Pos : -141,42 mm

N° dem. : 11088158

Tra

DOTAREM

Ec:1

Pos. patient : HFS

Desc. examen : RACHIS HD^LOMBAIRE(et s iliaques)

Desc. série : T1 AXIAL GADO FS

<100-17>

R

*tse2d1_3

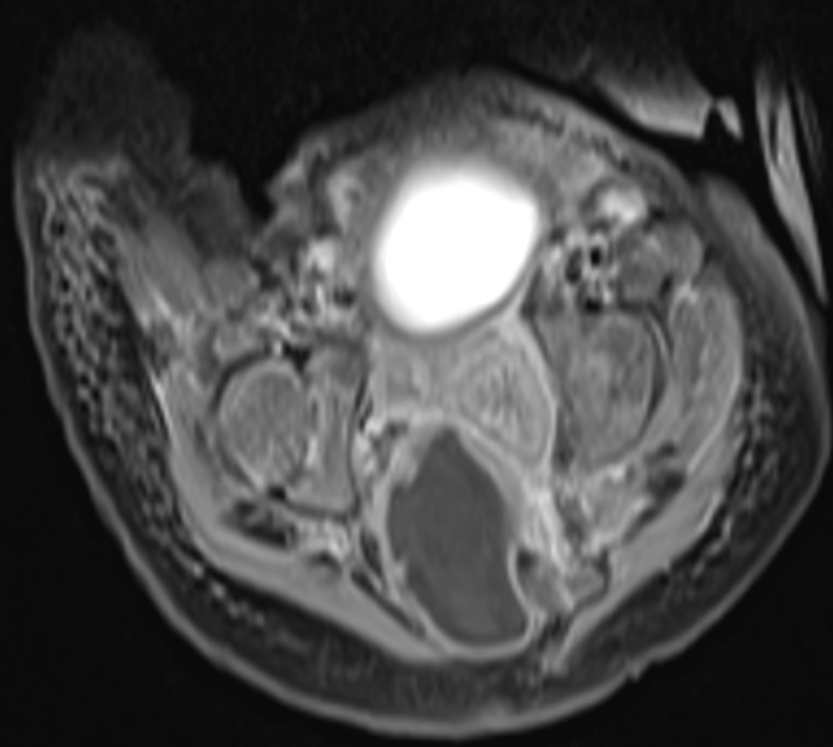
697,00/14,00

Et:3 TA:180,00

256x320

Enc: >

3nex

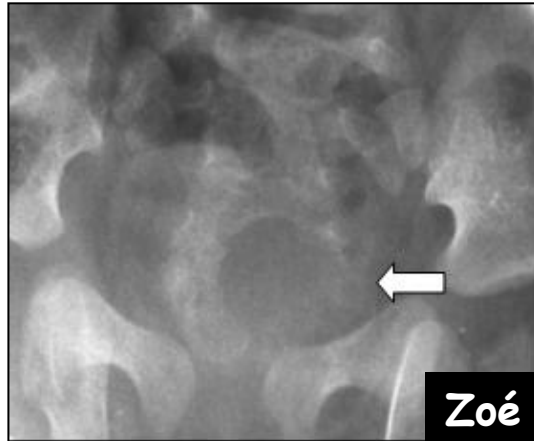


3 cm

P

C 516

L 1127



Zoé,
J10, Abscès pré sacré
sur probable tératome
avec extension intra-canaulaire épidurale

**Syndrome de Currarino
Cas sporadique ?**

Nursing traumatique ?

- > Evacuation en urgence
par le neurochirurgien de garde
Fistule neuro-entérique
(= évacuation de pus par l'anus)
- > Voie d'abord lombaire sagittale médiane
+ triple antibiothérapie x 6 semaines
(Cefotaxime+gentamycine+métronidazole)
- > Exploration de la fonction urinaire:
Echo. Urinaire et Bilan urodynamique
Pas d'opacification digestive :
risque d'ensemencement méningé++
- > Traitement du dysraphisme « à distance »
(1 à plusieurs mois ?)

