

# TRISOMIE PARTIELLE 12 ET 8 EN MOSAÏQUE, AVEC TRANSLOCATION t(8;12) (p21;q13)

J.B. SAVARY<sup>1</sup>, J. COUSIN<sup>2</sup>, J.L. LAÏ<sup>1</sup>  
et M. DEMINATTI<sup>1</sup>

1. Laboratoire de Génétique (M. Deminatti), Faculté de Médecine, 1, place de Verdun, 59045 Lille Cedex (France).

2. Hôpital St-Antoine, Clinique Médicale Infantile et des Maladies Infectieuses de la Faculté libre (A. Fournier, A. Pauli), 329, bd Victor-Hugo, 59000 Lille (France).

## OBSERVATION

Christine L... (III 22, fig. 1) est née à 15 jours du terme, le 26 août 1973, d'une grossesse sans incident. L'accouchement a été normal. Le poids à la naissance est de 3 840 g pour une taille de 50 cm et un périmètre crânien de 35 cm.

Les parents sont sains, non consanguins. Il existe dans la fratrie, chez les ascendants et collatéraux de nombreux avortements (fig. 1).

L'enfant est hospitalisée dès la naissance pour un syndrome polymalformatif, une hypotonie avec cyanose et une imperforation anale avec fistule fonctionnelle à la fourchette qui nécessitera une cure chirurgicale.

### Syndrome dysmorphique (fig. 2).

A la naissance, le faciès est arrondi et aplati avec des joues un peu saillantes. L'orientation des fentes palpébrales est légèrement antimongoloïde sans épicanthus net. Le nez est court et étroit avec une antéversion nasale. L'ensellure nasale est large et plate. Il existe un hypertélorisme qui s'accroîtra avec la croissance. Les pupilles sont normales sans colobome. La bouche est de grande taille, en permanence entr'ouverte, laissant voir une macroglossie. La lèvre supérieure est longue et arrondie. La lèvre inférieure, peu épaisse, est horizontale, les commissures sont tombantes donnant à la bouche une configuration évoquant la gueule de requin. Le philtrum est long. Les arcs gingivales sont massifs. Il existe 4 freins latéraux insérés près des pré-molaires. La lèvre est large, en battant de cloche, individualisée par 2 sillons latéraux profonds. On ne note pas de trouble de la déglutition. Les oreilles sont d'implantation basse (fig. 3), de petite taille. L'hélix est plié à sa partie supérieure, l'anthélix est très marqué. Le lobule est adhérent. Le tragus, petit, contraste avec un antitragus hypertrophié.

Le cou est court.

A cette dysmorphie faciale s'associent des anomalies des extrémités.

— Les 2 mains sont larges et fermées, en inclinaison cubitale. Le 3<sup>e</sup> doigt est en permanence recouvert par le second et le 4<sup>e</sup> doigt. A l'extension il existe une égalité de longueur des 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> doigts.

— Les 2 pieds sont anormaux :

. *A droite* : metatarsus varus avec valgus de l'arrière-pied et surtout un gros orteil très volumineux implanté sur le bord interne du pied, porteur d'un ongle double. L'encoche entre le premier et le deuxième orteil est très accusée. Les autres orteils sont en flexion. Il existe une syndactylie partielle des deuxième et troisième orteils ainsi qu'un quintus varus.

. *A gauche* : valgus de l'arrière-pied ; malléole interne saillante ; hallux varus et quintus varus ; les orteils sont en flexion permanente donnant une attitude en griffe ; même syndactylie partielle des deuxième et troisième orteils qu'à droite.

Enfin, il existe une fossette sacrale borgne.

Avec la collaboration technique de Mme Le Cocq-Jacqueloot.

Aide financière : RCP n° 85 du CNRS.

SAVARY J.B., COUSIN J., LAÏ J.L., DEMINATTI M. (1977). — Trisomie partielle 12 et 8 en mosaïque, avec translocation t(8;12)(p21;q13). *Ann. Génét.*, 20, n° 2, 122-127.

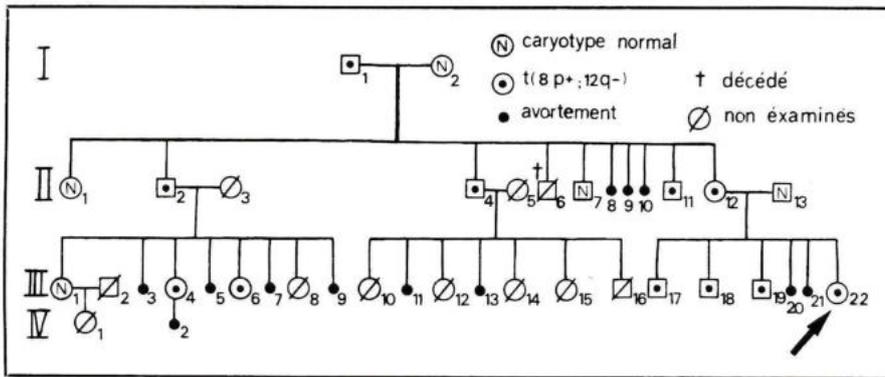


Fig. 1. — Arbre généalogique de la famille L. (1460).

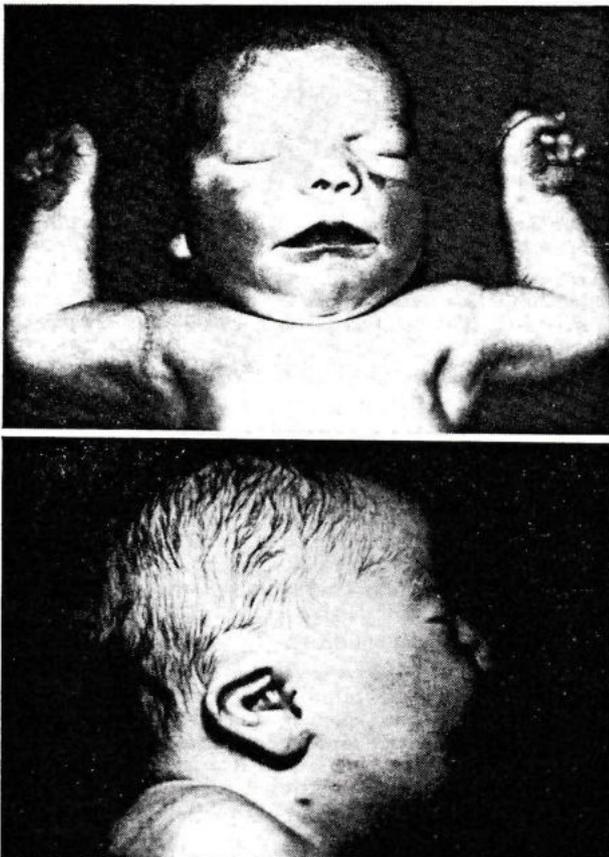


Fig. 2 et 3. — Phénotype de la proposante à la naissance.

L'examen radiologique montre une hexadactylie du pied droit par dédoublement du squelette du gros orteil ; l'absence de la tubérosité bicipitale du radius de chaque côté ; un crâne normal ; il n'y a pas d'anomalie du rachis ; une image thoracique normale ; un retard des points d'ossification (pas de point de Béclard, ni de Todt). Aux pieds, seuls sont présents le calcaneum et l'astragale.

L'UIV est normale.

Revue à l'âge de 14 mois, l'enfant mesure 72 cm et pèse 9 500 g ; son périmètre crânien est de 45 cm pour un périmètre thoracique de 47 cm. Il persiste une grande hypotonie ; la fontanelle reste large et il existe une volumineuse hernie ombilicale et un nystagmus permanent.

## ÉTUDE CYTOGÉNÉTIQUE

Le caryotype de la proposante (III<sub>22</sub>) a été réalisé selon les techniques classiques (6-11), à partir de sang total et d'une biopsie de peau.

Le caryotype des ascendants et collatéraux a été réalisé à partir d'une culture de sang.

Un marquage chromosomique en bandes « G » (3) a permis l'identification des chromosomes.

Le tableau I rassemble les données caryotypiques des différents sujets examinés.

### 1) Caryotype de la proposante.

Les 16 premières cellules étudiées à partir d'une culture de sang sont à 46 chromosomes dont 2 sont anormaux. L'identification en bandes « G » permet de conclure à l'existence d'une translocation réciproque entre un chromosome 8 et un chromosome 12 (fig. 4, 5), les points de cassures étant selon la nomenclature internationale (12):8p21 et 12q13.

La même anomalie chromosomique est retrouvée chez les frères aînés et chez la mère de la proposante, qui sont phénotypiquement normaux.

Sur 60 nouvelles cellules sanguines étudiées, 50 cellules sont à 46 chromosomes et présentent la translocation. Deux cellules à 47 chromosomes présentent le même remaniement, mais sont trisomiques pour la totalité du bras court du chromosome 12, trisomiques pour les régions q11 et q12 du bras long du chromosome 12, et trisomiques pour le segment distal du bras court du chromosome 8 (fig. 5).

Huit cellules sont incomplètes.

Le caryotype réalisé à partir d'une culture de peau montre, sur 31 cellules étudiées, l'existence de seulement 5 cellules à 46 chromosomes et présentant la translocation réciproque 46,XX,t(8;12)(p21;q13), tandis que 26 cellules à 47 chromosomes, présentent le remaniement chromosomique et sont trisomiques 12 partielles et trisomiques 8 partielles (tableau I).

### 2) Etude généalogique.

La translocation réciproque est retrouvée chez 11 individus répartis sur 3 générations (tableau I, fig. 1).

TABLEAU I  
DONNÉES CARYOTIPIQUES DES DIFFÉRENTS SUJETS EXAMINÉS

Sujet examiné	Tissu examiné	Cellules normales	Cellules équilibrées présentant le remaniement	Cellules déséquilibrées trisomiques partielles 12-8	Cellules incomplètes	Total
I <sub>1</sub> .....	sang	—	24	—	—	24
I <sub>2</sub> .....	sang	14	—	—	—	14
II <sub>1</sub> .....	sang	16	—	—	—	16
II <sub>2</sub> .....	sang	—	16	—	—	16
II <sub>4</sub> .....	sang	—	31	—	7	38
II <sub>7</sub> .....	sang	21	—	—	3	24
II <sub>11</sub> .....	sang	—	24	—	—	24
II <sub>12</sub> .....	sang	—	32	—	1	33
II <sub>13</sub> .....	sang	18	—	—	3	21
III <sub>1</sub> .....	sang	16	—	—	—	16
III <sub>4</sub> .....	sang	—	15	—	—	15
III <sub>6</sub> .....	sang	—	26	—	—	26
III <sub>17</sub> .....	sang	—	22	—	2	24
III <sub>18</sub> .....	sang	—	24	—	—	24
III <sub>19</sub> .....	sang	—	23	—	—	23
	1 <sup>er</sup> sang	—	16	—	—	16
III <sub>22</sub> .....	2 <sup>e</sup> sang	—	50	2	8	60
	peau	—	5	26	—	31

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Les groupages érythrocytaires (\*) de la proposante, de ses frères et de ses parents ne montrent aucune anomalie dans la transmission et l'expressivité des antigènes étudiés (tableau II).

Etude des dermatoglyphes.

Les dermatoglyphes de la proposante montrent l'existence d'un pli palmaire transverse unique bilatéral. Le père et les frères présentent un pli palmaire transverse unique droit.

DISCUSSION

Dans la famille L..., il existe une translocation réciproque répartie sur au moins 3 générations, entre un chromosome 8 et un chromosome 12. Le remaniement est équilibré puisque les hétérozygotes porteurs sont phénotypiquement normaux.

(\*) Centre régional de transfusion sanguine de Lille (Pr Y. Delmas-Marsalet).

La proposante est une mosaïque cellulaire, faite de cellules équilibrées porteuses du remaniement, et de cellules à 47 chromosomes avec la translocation, mais trisomiques partielles 12 et trisomiques partielles 8. La translocation est héritée de la mère de la proposante.

Chez un individu porteur d'une translocation réciproque, la détermination théorique des types de gamètes permet d'expliquer les états équilibrés ou déséquilibrés du caryotype (2-4), mais n'explique pas le mosaïcisme observé chez la proposante.

En effet, si le caryotype de la proposante résulte d'une anomalie de disjonction des chromosomes 12q-lors de la méiose maternelle, toutes les cellules de l'enfant devraient être à 47 chromosomes et trisomiques partielles 12-8. Dans ces conditions, pour expliquer le mosaïcisme, il faudrait admettre la perte ultérieure du chromosome surnuméraire 12q-.

Bien que des malségrégations, favorisées par un remaniement chromosomique, puissent survenir, comme dans toute méiose [8], il paraît plus simple d'expliquer le mosaïcisme de la proposante par un accident de disjonction post-zygotique des chromosomes 12q-.

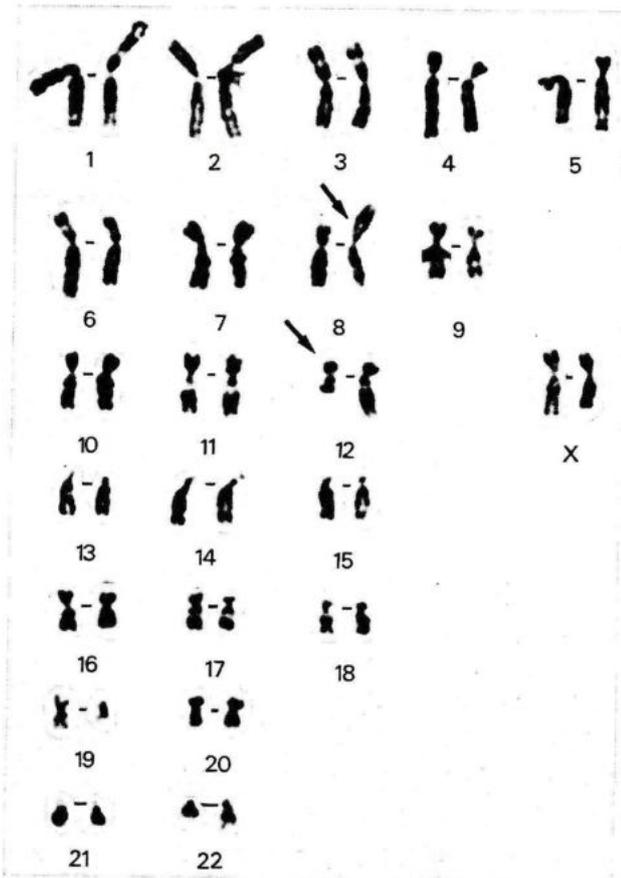


Fig. 4. — Caryotype ordonné de la proposante, obtenu après banding G.

A notre connaissance, il existe dans la littérature 5 cas de trisomie 12p par malségrégation d'une translocation parentale [1, 5, 7, 13, 14]. Le tableau III résume les caractères phénotypiques de ces cas et de notre observation. De nouvelles observations de trisomie 12p devraient permettre d'isoler une nouvelle entité clinique. En effet, bien que le nombre de cas connus soit faible, des analogies phénotypiques peuvent être relevées. Rethoré et coll. [13], en comparant les cas de trisomie 12p et les cas de monosomie partielle du bras court du chromosome 12, ont montré l'existence de 5 caractères s'opposant point par point dans ces 2 types d'anomalies : la turricéphalie, le nez court, un anthélix saillant, la largeur des paumes et l'augmentation de la LDH-B que l'on rencontre dans la trisomie 12p s'opposent à un occiput saillant, un gros nez, des paumes étroites et une diminution de la LDH-B que l'on rencontre dans la monosomie.

Dans notre observation, on note des symptômes déjà décrits dans la trisomie 12p :

- retard de développement psychomoteur ;
- retard d'ossification ;
- hypotonie généralisée ;

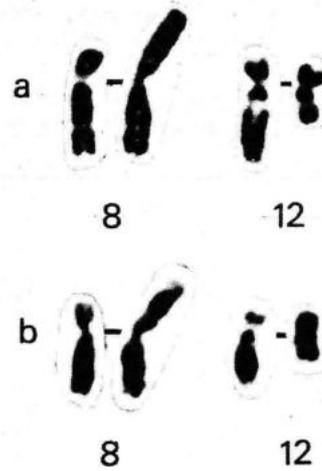


Fig. 5. — Montage des chromosomes remaniés à partir de 2 cellules sanguines de la proposante.

- a) Bandes G, remaniement équilibré,
- b) Bandes G, cellule trisomique partielle 12 et 8.

TABLEAU II

GROUPAGES ÉRYTHROCYTAIRES DE LA PROPOSANTE, DE SES PARENTS ET DE SES FRÈRES AÎNÉS

II <sub>13</sub> □		OI <sub>12</sub>	
O	O	O	O
CcDEe	CcDee	CcDee	CcDEe
kkKp(a-b+)	kkKp(a-b+)	kkKp(a-b+)	kkKp(a-b+)
MMss	MMSS	MMSS	MMSS
P <sub>1</sub>	P <sub>1</sub>	P <sub>1</sub>	P <sub>1</sub>
Fy(a+b-)	Fy(a-b+)	Fy(a-b+)	Fy(a+b+)
Jk(a+b-)	Jk(a+b-)	Jk(a+b+)	Jk(a-b+)
Lu(a-b+)	Lu(a-b+)	Lu(a-b-)	Lu(a-b+)
Le(a+b-)	Le(a-b+)	Le(a-b+)	Le(a+b-)
Xga+	Xga-	Xga-	Xga+

□ III <sub>17</sub>	□ III <sub>18</sub>	□ III <sub>19</sub>	○ III <sub>22</sub>
O	O	O	O
CcDEe	CCDee	CCDee	CcDEe
kkKp(a-b+)	kkKp(a-b+)	kkKp(a-b+)	kkKp(a-b+)
MMss	MMSS	MMSS	MMSS
P <sub>1</sub>	P <sub>1</sub>	P <sub>1</sub>	P <sub>1</sub>
Fy(a+b+)	Fy(a+b-)	Fy(a-b+)	Fy(a+b+)
Jk(a-b+)	Jk(a+b-)	Jk(a+b+)	Jk(a-b+)
Lu(a-b+)	Lu(a-b+)	Lu(a-b-)	Lu(a-b+)
Le(a-b+)	Le(a-b+)	Le(a-b+)	Le(a+b-)
Xga-	Xga-	Xga-	Xga+

- nez court avec ensellure nasale large et plate associée à une antéverson narinaire ;
- philtrum long ;
- anomalies labiales ;
- oreilles d'implantation basse, et anomalies de l'hélix et de l'anthélix ;
- hypertélorisme ;

TABLEAU III  
ETUDE PHÉNOTYPIQUE COMPARATIVE DES CAS DE TRISOMIE 12p

Auteurs .....	UCHIDA [14]	FRYNS [5]	ARMENDARES [1]	RÉTHORÉ [13]	HOO [7]	Personnelle
Remaniement parental .....	t(18p+;12p-) pat.	t(6q+;12p-) pat.	t(12q-;21q+) mat.	t(12p-;14q+)	t(12p-;9p+) mat.	t(8p+;12q-) mat.
Trisomie chez le patient .....	12p segment distal	12p	12p	12p,12q11,14p	12p	12p,12q11,12q12
Monosomie chez le patient .....	8p segment dist.	6q segment term.	21p	—	9p segment term.	8p segment distal
Terme .....	?	?	?	37 semaines masculin	39 semaines féminin	∞ semaines féminin
Sexe .....	masculin	masculin	féminin	masculin	féminin	féminin
Poids de naissance ..	3,930 kg	3,450 kg	4,100 kg	3,350 kg	2,940 kg	3,840 kg
Crâne .....	turricéphale	occiput plat	?	turricéphale	aplati	aplati
Hypertelorisme .....	+	+	+	+	+	+
Epicanthus .....	+	+	+	+	+	peu net
Nez .....	court	court	court	court	court	court
Lèvre supérieure .....	longue	longue	longue	longue	arrondi (photo)	longue
Lèvre inférieure .....	éversée	?	éversée	éversée	large	horizontale
Philtrum .....	large	?	large	large	large	long
Implantation des oreilles .....	normale	basse	basse	normale	basse	basse
Hélix .....	?	normal	interrompu à mi-hauteur	interrompu à mi-hauteur	plié et large	plié à la partie supérieure
Anthélix .....	?	saillant	saillant	saillant	saillant	saillant
Cou .....	court	court	court	court	court	court
Mains .....	larges	larges	larges	larges	—	larges, inclinaison cubitale
Doigts .....	?	flexion permanente	fuselés	hexadactylie pied gauche	espace entre 1 <sup>er</sup> et 2 <sup>e</sup> orteil augmenté	flexion syndactylie des 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> orteils hexadactylie pied droit
Dermatoglyphes .....	PPTU	PPTU	PPTU	plis normaux	?	PPTU
Hypotonie .....	+	?	+	+	+	+
Retard psychomoteur ..	+	? (décès)	+	+	+	+
Retard osseux .....	+	?	+	+	+	+
LDH-B .....	?	?	?	augmentée	?	?

- cou court ;
- mains larges en flexion ;
- anomalies des doigts.

Le dosage de la LDH-B aurait été intéressant chez la proposante. En effet, le dosage de cette enzyme, dont le gène est situé sur le bras court du chromosome 12 (9-10), met en évidence chez les trisomiques 12p une augmentation de l'activité enzymatique [13]. Malheureusement, l'éloignement de la famille ne nous a pas permis d'effectuer ce dosage.

Bien qu'il existe des analogies cliniques, des différences phénotypiques sont constatées entre les différents cas de trisomie 12p. Il semble que ces différences peuvent être attribuées à des variations cytologiques. En effet, le premier cas décrit par Uchida et

Lin [14], associe une trisomie pour la moitié distale du bras court du chromosome 12 et une monosomie de la région télomérique du bras court du chromosome 8. Fryns et coll. [5] mettent en évidence une trisomie 12p associée à une monosomie de la région télomérique du bras long du chromosome 6. Le cas décrit par Armendares et coll. [1] est une trisomie 12p associée à une monosomie du bras court du chromosome 21. Rethoré et coll. [13] ont décrit l'association d'une trisomie 12p, 12q11, et 14p. Le patient décrit par Hoo [7] est trisomique 12p et monosomique pour la portion terminale du chromosome 9. Dans notre observation, les cellules trisomiques partielles 12 sont également trisomiques pour le segment distal du bras court du chromosome 8.

RÉSUMÉ. — La naissance d'un enfant polymalformé a permis la découverte d'une translocation réciproque familiale entre un chromosome 8 et un chromosome 12. L'anomalie est retrouvée chez 11 individus répartis sur 3 générations.

La proposante est une mosaïque de cellules équilibrées présentant le remaniement et de cellules à 47 chromosomes, présentant la même anomalie, mais trisomiques 12 partielles et trisomiques 8 partielles.

MOTS-CLÉS Medline : Trisomie. — Chromosomes humains 6-12. — Mosaïque. — Translocation.

PARTIAL TRISOMY 12 AND 8 WITH MOSAICISM, ASSOCIATED  
WITH TRANSLOCATION t(8;12)(p21;q13)

SUMMARY. — A translocation affecting chromosomes 8 and 12 was detected in 11 persons of 3 generations of a family. The propositus, a child with multiple malformations, had a mosaicism consisting of (a) cells with 46 chromosomes which included the balanced translocation and (b) cells with 47 chromosomes and partially trisomic for chromosomes 8 and 12.

Medline KEY-WORDS : Trisomy. — Chromosomes, human, 6-12. — Mosaicism. — Translocation.

RÉFÉRENCES

1. ARMENDARES S., SALAMANCA F., NAVA S., RAMIREZ S., CANTU J.M., 1975. — The 12p trisomy syndrome. *Ann. Génét.*, 18, 89-94.
2. BRØGGER A., 1967. — Translocation in Human Chromosomes. Norwegian Monographs on Medical Science. Ed. Universitetsforlaget Trykningssentral, Oslo, Norway.
3. DEMINATTI M., SAVARY J.B., 1974. — Techniques actuelles d'identification chromosomique. *Rev. Cytol. clin.*, 7, 25-31.
4. FORD C.E., CLEGG H.M., 1969. — Reciprocal translocation. *Brit. Med. Bull.*, 25, 110-114.
5. FRYNS J.P., VAN DEN BERGHE H., VAN HERCK G., CASSIMAN J.J., 1974. — Trisomy 12p due to familial t(12p-; 6q+) translocation. *Humangenetik*, 24, 247-252.
6. GROUCHY J. de, BILLARDON C., ROUBIN M., 1970. — Etudes chromosomiques à partir de cultures cellulaires. Modifications techniques. *Ann. Génét.*, 13, 141-143.
7. HOO J.J., 1976. — 12p trisomy : a syndrome ? *Ann. Génét.*, 19, 261-263.
8. JOHN B., LEWIS K.R., 1965. — The meiotic system. *Protoplasmatologia. Handbuch der protoplasmforschung.* Springer Verlag, Wien and New York.
9. MALPUECH G., KAPLAN J.C., RETHORÉ M.O., JUNIEN C., GENEIX A., 1975. — Une observation de délétion partielle du bras court du chromosome 12. Localisation du gène de la lactico-déshydrogénase B. *Lyon méd.*, 233, 275-279.
10. MAYEDA K., LINDAHL R., DULLY M., 1974. — Localization of the human lactate deshydrogenase B gene on the short arm of chromosome 12. *Amer. J. hum. Genet.*, 26, 59-64.
11. MOORHEAD P.S., NOXELL P.C., MELLMAN W.J., BATTIPS D.P., HUNGERFORD D.A., 1960. — Chromosomes preparations of leukocytes cultured from Human peripheral blood. *Exp. Cell Res.*, 20, 613-616.
12. Paris Conference 1971. — Standardization in Human Cytogenetics. *Birth defects (original articles series) 1972*, VIII, 7 New York, The National Foundation.
13. RETHORÉ M.O., KAPLAN J.C., JUNIEN C., CRUVEILLER J., DUTRILLAUX B., AURIAS A., CARPENTIER S., LAFOURCADE J., LEJEUNE J., 1975. — Augmentation de l'activité de la LDH-B chez un garçon trisomique 12p par mal-ségrégation d'une translocation maternelle t(12;14)(q12;p11). *Ann. Génét.*, 18, n° 2, 81-87.
14. UCHIDA I., LIN C.C., 1973. — Identification of partial 12 trisomy by quinacrine fluorescence. *J. Pediat.*, 82, 269-272.

