Understanding Chromosome & Gene Disorders

Microdélétions 19p13.3

rarechromo.org

Sources

Les informations contenues dans ce guide sont tirées de 4 sources : la littérature médicale, la base de données chromosomiques Decipher (www.decipher.sanger.ac.uk), la base de données des membres de *Unique* et une enquête auprès des membres de *Unique*. Pour les publications de la littérature médicale, le nom de l'auteur et la date de publication sont indiqués pour vous permettre de rechercher les résumés ou les articles originaux sur le site Internet PubMed (www.ncbi.nlm.nih.giv/pubmed/). Si vous le souhaitez, vous pouvez obtenir la plupart de ces articles auprès de *Unique*.

Une enquête a été menée auprès des membres de *Unique* durant l'hiver 2013/2014 (référencée Unique). Au moment de la rédaction de ce livret (printemps 2014), *Unique* comptait 9 membres avec une microdélétion de 19p13.3. Les 9 membres de *Unique* sont âgés de 2 à 16 ans, dont 2 adolescents. La littérature médicale décrit 17 personnes dont l'âge varie du nouveau-né à 34 ans. La base de données Decipher répertorie 22 personnes avec une microdélétion 19p13.3. Les informations médicales fournies par la littérature publiée, et en particulier Decipher, ne sont généralement pas aussi approfondies que les enquêtes menées auprès des membres

Microdélétion19p13.3

Une microdélétion 19p13.3 est une maladie génétique très rare, dans laquelle il manque un très petit fragment d'un des 46 chromosomes. Dans ce cas, il s'agit du chromosome 19 et de la région située en 19p13.3 (voir schéma page 3). Comme les microdélétions 19p13.3 sont rares, il n'y a pas beaucoup d'informations disponibles. Il s'agit d'un syndrome émergeant et certaines personnes peuvent être plus touchées que d'autres, par la microdélétion.

Gènes et chromosomes

Le corps humain est composé de milliards de cellules. La plupart des cellules contiennent environ 20 000 gènes ; cette information génétique indique au corps comment se développer et fonctionner. Les gènes sont situés sur les structures appelées chromosomes qui contiennent l'information génétique, ou ADN, qui constitut nos gènes.

Les chromosomes vont par paires, chacun étant issu d'un parent. Sur les 46 chromosomes, une paire est celle des chromosomes sexuels (gonosomes) : XX pour une fille, XY pour un garçon. Les 44 chromosomes restants (autosomes) sont regroupés en 22 paires et sont numérotés de 1 à 22, du plus grand au plus petit. Chaque chromosome a un bras court (p comme petit en français) et un bras long (q) (voir le diagramme de la page 3).

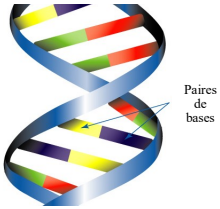
La quantité de matériel génétique doit être normale - ni trop ni pas assez- pour avoir un bon développement. La manière dont un individu se développe, sa personnalité, ses besoins et ses capacités, sont influencés à la fois par le matériel génétique dont il dispose et par l'environnement dans lequel il vit.

Regardons le chromosome 19 en 19p13.3

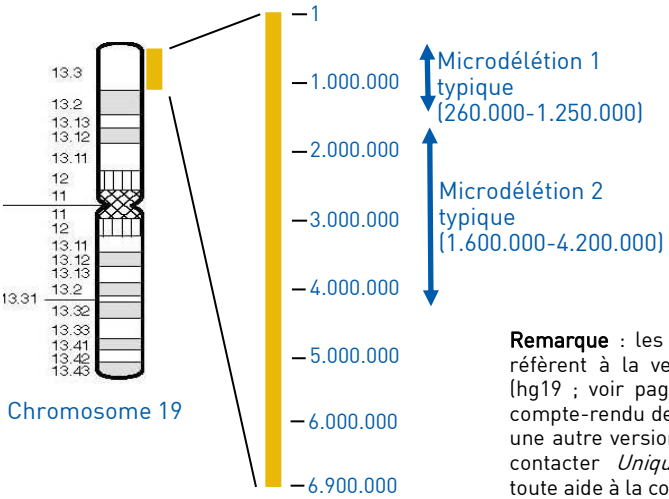
Chaque bande d'ADN contient des millions de paires de bases (Mb) qui constituent les gènes. Les bandes du chromosome 19 sont numérotées à partir du point où le bras long rencontre le bras court (centromère) vers la partie terminale.

Une microdélétion se produit lorsqu'il manque un fragment chromosomique d'une taille inférieure à 5Mb, dans ce cas une partie de l'extrémité du bras court (p) du chromosome 19 (voir schéma). La région 19p13.3 couvre 6,9Mb du chromosome 19. Jusqu'à présent, les personnes avec une microdélétion de la bande 19p13.3 que nous connaissons ont entre 0,2Mb et 3,6Mb de cette région manquante.

Deux exemples typiques de microdélétions sont présentés dans le diagramme ci-dessous : l'un concerne la région 0,26-1,25Mb, l'autre 3,7-4,3Mb.



1 paire de base = bp
1.000 paires de base = 1kb
1.000.000 paires de base = 1Mb



Remarque : les chiffres de ce diagramme se réfèrent à la version du génome humain 19 (hg19 ; voir page 4 pour plus de détails). Le compte-rendu de votre enfant peut se référer à une autre version du génome humain. Veuillez contacter *Unique* ou votre généticien pour toute aide à la compréhension du résultat.

Tests génétiques

Les microdélétions du chromosome 19 sont trop petites pour être visibles au microscope, même le plus puissant. La technologie d'étude moléculaire de l'ADN permet de comprendre plus précisément la taille et la position de la microdélétion. C'est important, car les scientifiques identifient les gènes et localisent leur emplacement sur les chromosomes.

Examens génétiques

Les techniques couramment utilisées comprennent la FISH et les puces ADN :

- L'hybridation *in situ* par fluorescence (FISH) utilise des colorants fluorescents pour visualiser au microscope le nombre de copies de petits fragments chromosomiques. *Unique* publie un guide distinct sur la FISH.

Cependant, des anomalies chromosomiques rares peuvent être provoquées par des remaniements subtils dans les chromosomes qui sont trop petits pour être visibles au microscope.

- L'hybridation génomique comparative par puces ADN (CGH array) est une technique sensible qui montre les gains et les pertes de très petites quantités d'ADN dans les chromosomes. La CGH array identifie l'ADN dupliqué, interrompu ou absent. *Unique* publie un guide distinct sur les puces ADN.

Un résultat de puces ADN vous indiquera la taille de la délétion :

arr [hg19] 19p13.3 (259395-1421222)x1 dn

arr L'analyse a été réalisée par hybridation génomique comparative. (CGH) array (arr) (puces ADN) / ACPA (analyse chromosomique par puce ADN).

hg 19 Human Genome build 19 ou version de référence du séquençage du génome humain 19. C'est la séquence d'ADN de référence à laquelle les numéros de paires de bases se réfèrent. Au fur et à mesure que l'on découvre de nouvelles informations sur le génome humain, de nouvelles « versions » du génome sont réalisées et les numéros des paires de bases peuvent être ajustés.

19p13.3 Le chromosome impliqué est le 19, bande 13.3 du bras court p.

259395-1421222

La région perdue se situe entre les paires de bases 259395-421222. En soustrayant le 2ème nombre du 1er, vous obtenez 1.161.827 (environ 1,2Mb). C'est le nombre de paires de bases qui manquent.

x1 Une seule copie du fragment de la bande 19p13.3 est présente et non 2 - une sur chaque chromosome 19 – comme habituellement.

dn *de novo* – du Latin pour nouveau, ce qui signifie que la microdélétion est apparue pour la 1ère fois chez cette personne et n'est pas héritée de l'un des parents (pat signifie hérité du père ; mat signifie hérité de la mère).

Phénotype émergeant : à quoi s'attendre

Les remaniements chromosomiques impliquant le chromosome 19 sont rares et les microdélétions sont rarement décrites. Seuls 9 membres de *Unique* ont une microdélétion 19p13.3 et 17 ont été décrits dans la littérature médicale (Hurgolu 1984 ; Archer 2005 ; Al-Kateb 2011 ; Siggberg 2011 ; de Smith 2011 ; Souza 2011 ; Risheg 2011 ; Peddibhotla 2013). Le nombre de personnes touchées est faible, de ce fait, on ne connaît pas de manière exhaustive toutes les conséquences d'une microdélétion 19p13,3. Cependant, les caractéristiques les plus fréquentes sont :

- **Alimentation et croissance :** les enfants peuvent avoir des difficultés, souvent assez sévères, à se nourrir et à digérer.
- **Croissance :** un problème de croissance est fréquemment diagnostiqué chez les enfants atteints (ils ne prennent pas de poids) : ils naissent petits et pendant la petite enfance, ils grossissent et grandissent lentement. Les enfants plus âgés et les jeunes adultes peuvent être minces et de petite taille. Certains ont une tête plus grosse que les enfants non atteints.
- **S'asseoir, bouger, marcher (motricité globale) :** les retards dans l'acquisition de la position assise et de la marche sont fréquents. Le retard de développement peut être plus évident chez certains enfants que chez d'autres.
- **Développement :** coordination œil-main, dextérité et soins personnels (motricité fine) : les enfants peuvent être en retard sur leurs pairs en matière de motricité fine. Ils peuvent avoir besoin d'une aide supplémentaire pour l'apprentissage de la propreté.
- **Parole et langage :** les problèmes de communication sont fréquemment signalés ; les enfants ont souvent un retard important dans l'acquisition du langage. Certains utilisent peu la parole et choisissent de communiquer avec des signes. L'orthophonie et l'ergothérapie les aident.

- **Apprentissage :** les difficultés d'apprentissage se produisent chez la plupart des enfants ayant une microdélétion 19p13.3, bien que le degré d'aide nécessaire varie. Les difficultés de communication sont susceptibles d'affecter la capacité d'apprentissage des enfants.
- **Cœur :** les problèmes cardiaques sont très fréquents chez les enfants ayant une microdélétion 19p13.3 et ils nécessitent une prise en charge chirurgicale dans de nombreux cas.
- **Vision :** les problèmes oculaires sont fréquents chez les enfants ayant une microdélétion 19p13.3 et les enfants peuvent porter des lunettes dès leur plus jeune âge et/ou avoir besoin d'une opération des yeux.
- **Audition :** les problèmes d'audition sont fréquents chez les enfants ayant une microdélétion 19p13.3 et les enfants peuvent porter des appareils auditifs.

Grossesse et naissance.

De nombreux enfants sont nés petits après des grossesses compliquées.

Des naissances prématurées (moins de 37 semaines d'aménorrhées) ont eu lieu dans 6 cas sur 18. Le poids à la naissance de 12 enfants est connu et se situe entre 1,4 kg et 4,1 kg, avec un poids moyen à la naissance de 2,5 kg.

Un certain nombre de grossesses ont été compliquées par une série de problèmes (10/18). Il s'agit notamment de l'oligoamnios (une faible quantité de liquide amniotique) (2/18) ; d'un RCIU (retard de croissance intra-utérin - retard de croissance du fœtus) (2/18) ; de problèmes cardiaques ou rénaux par exemple (3/18) ; de l'hypertension artérielle maternelle (1/18) ; de la diminution des mouvements du fœtus (2/18) (Hurgolu 1984 ; Archer 2005 ; Al-Kateb 2011 ; Siggberg 2011 ; de Smith 2011 ; Souza 2011 ; Risheg 2011 ; Peddibhotla 2013 ; Unique).

Nouveau-né

Il peut y avoir des signes de la microdélétion 19p13.3 à la naissance, notamment : caractéristiques faciales, malformations cardiaques, hypotonie (faible tonus musculaire), faible poids et mauvaise alimentation.

Les scores d'Apgar (mesure du bien-être du bébé à la naissance), lorsqu'ils ont été disponibles, étaient généralement normaux, bien qu'une fille ait obtenu des scores faibles de 3 à une minute et de 5 à cinq minutes.

Une naissance prématurée a eu lieu dans 6 cas sur 18 grossesses. Les bébés peuvent passer un certain temps dans un service de néonatalogie, nécessitant une assistance pour l'alimentation et/ou la respiration. Un membre de *Unique* est né à 32 semaines de grossesse et il a passé 10 semaines dans l'unité de soins intensifs néonatals. Il a subi une opération du cœur pour réparer une malformation cardiaque à l'âge de 3 semaines (PCA, persistance du canal artériel - voir chapitre « cœur » page 15). Il se nourrissait difficilement et il a eu un reflux important (remontée d'acide gastrique dans l'œsophage) ; une chirurgie gastrique a été pratiquée à 8 semaines (voir le chapitre « digestion » page 6). Un autre enfant a également été diagnostiqué avec plusieurs malformations cardiaques à la naissance (Archer 2005). Un enfant a souffert d'un reflux vésico-urétéral, c'est-à-dire d'une inversion anormale du flux d'urine de la vessie vers les voies urinaires supérieures. Dans les cas légers, cela ne nécessite pas de

traitement ; dans les cas plus graves, une intervention chirurgicale est nécessaire ; il a été opéré pour cette anomalie, avec hypospadias et verge coudée (pénis courbé) (Risheg 2011). L'hypospadias est une anomalie dans laquelle l'ouverture de l'urètre (par lequel l'urine passe) se trouve sur la face inférieure du pénis.
6 bébés ont eu besoin d'une assistance respiratoire supplémentaire à l'hôpital après leur naissance (Archer 2005 ; Siggberg 211 ; Souza 2011 ; Risheg 2013 ; Peddibhotla 2013 ; Unique).

Alimentation et digestion

De nombreux enfants ont des difficultés d'alimentation et de digestion, nécessitant parfois une intervention chirurgicale.

L'alimentation et les difficultés de digestion sont fréquentes (14/23) (Hurgolu 1984 ; Al-Kateb 2010 ; Risheg 2013 ; Peddibhotla 2013 ; Unique). L'allaitement peut être une difficulté combinée à une incapacité à téter au biberon (Unique). Chez un enfant, une étude sur la déglutition à 16 mois a révélé une mauvaise déglutition et des problèmes de mastication des aliments solides étaient encore présents à 4 ans (Peddibhotla 2013). Le retard de croissance (ne pas prendre de poids) est courant et des aliments riches en calories sont parfois nécessaires (Al-Kateb 2010 ; Unique).

Le reflux gastro-intestinal (lorsque l'acide de l'estomac remonte dans l'œsophage) est également fréquent. Une intervention chirurgicale peut être nécessaire (6/23) en cas de reflux ou d'autres problèmes gastro-intestinaux (Hurgolu 1984 ; Al-Kateb 2010 ; Risheg 2013 ; Peddibhotla 2013 ; Unique). Lorsque l'acide gastrique remonte, une sensation de brûlure se produit, communément appelée « brûlure d'estomac ». Une enfant a subi une fundoplicature de type « Nissen » par laparoscopie - une opération qui referme le clapet pour soulager les brûlures d'estomac du reflux. Elle a également subi la pose d'une gastrostomie. La sonde de gastrostomie (également appelée tube G) est un tube inséré directement dans l'estomac par l'abdomen pour y délivrer des aliments, fournissant ainsi une nutrition appropriée. À 23 mois, elle a pris du poids et a montré des améliorations significatives de son développement (Unique).

Une autre enfant est encore nourrie par sonde à 2 ans ½, bien que son poids augmente maintenant. Des problèmes d'alimentation étaient évidents chez cette enfant dès 23 jours, lorsqu'on lui a diagnostiqué une fistule trachéo-œsophagienne de type H. Cela se produit lorsque le conduit pour l'alimentation (l'œsophage) et celui pour la respiration (la trachée), pendant la grossesse, ne se séparent pas en 2 conduits distincts. Une intervention chirurgicale a été nécessaire, avec l'insertion d'un tube G (Peddibhotla 2013). Un bébé de *Unique* a également bénéficié d'une pose de tube G ; celui-ci a été retiré à l'âge de 16 mois, l'alimentation orale s'étant améliorée suite à cette intervention.

Les anomalies intestinales peuvent être vues sur les échographies *in utero* ou immédiatement après la naissance. 2 enfants ont eu des obstructions gastro-intestinales nécessitant une intervention chirurgicale (Siggberg 2011 ; Risheg 2013). Un autre présentait des symptômes du syndrome de l'intestin court, une anomalie dans laquelle le corps ne peut pas absorber suffisamment de liquides et de nutriments parce qu'une partie de l'intestin grêle est manquante ou ne fonctionne pas correctement ; il a subi 4 opérations intestinales (Unique). Un enfant a développé une entérocolite nécrosante, dans laquelle une partie de l'intestin s'enflamme et le tissu finit par mourir : une ablation chirurgicale a été nécessaire (Peddibhotla 2013).

La constipation est signalée chez un membre de *Unique*.

> « Il se nourrissait difficilement (retard de croissance). L'alimentation s'est améliorée grâce à l'intervention et à 16 mois, on lui a retiré sa sonde gastrique. À cette époque, il ne mangeait que des aliments en purée mais, à 2 ans ½, il a commencé à manger de la nourriture en morceaux. Il suit toujours une rééducation motrice orale chaque semaine pour continuer à développer ses capacités à manger et à boire, mais il prend du poids et se porte bien. » *3 ans*

> « Il lui faut beaucoup de temps pour manger, car elle est très lente. Sous les recommandations de la diététicienne, des calories supplémentaires ont été ajoutées à ses produits laitiers. » *5 ans*

Les enfants peuvent être adressés à un gastroentérologue si le gène *STK11* est inclus dans leur délétion (voir le chapitre « Recherche en cours » à la page 23), car la perte de ce gène peut provoquer le syndrome de Peutz-Jeghers (PJS) (Souza 2011 ; Unique). La plupart des personnes atteintes d'une microdélétion 19p13.3 ne présentent pas de délétion de la région où se trouve le gène *STK11*. Le résultat de la puce ADN (voir page 4) confirmera si la région du gène *STK11* est manquante et, si c'est le cas, l'examen clinique pourra déterminer si les caractéristiques du syndrome de PJS sont présentes.

En général, les signes de cette maladie apparaissent dans l'enfance avec des taches bleu foncé ou brun foncé, en particulier autour de la bouche et sur les lèvres, les doigts ou les orteils (voir le chapitre « peau » à la page 19). Un autre signe du PJS est le développement de polypes du tractus gastro-intestinal qui peuvent provoquer des saignements, des blocages et prédisposer au cancer. L'âge moyen d'apparition des symptômes gastro-intestinaux est de 10 ans ; une surveillance du tube digestif est recommandée tous les 2 ans à partir de 25 ans.

Croissance

On diagnostique souvent un retard de croissance chez les enfants : ils naissent petits et prennent du poids lentement lorsqu'ils sont bébés ou jeunes enfants. Quand ils sont plus âgés/jeunes adultes, ils peuvent être minces et de petite taille.

Certains ont une tête plus grosse que les enfants non touchés.

Les enfants ayant une microdélétion 19p13.3 se situent souvent dans la partie inférieure des courbes normales de poids et de taille des enfants du même âge (12/23) (Hurgolu 1984 ; Archer 2005 ; Al-Kateb 2011 ; Siggberg 2011 ; de Smith 2011 ; Souza 2011 ; Risheg 2011 ; Peddibhotla 2013 ; Unique). Cela peut également

s'appliquer à l'âge adulte, une jeune fille de 23 ans étant petite et mince (Risheg 2013). D'autres peuvent avoir été petits pendant les premières années de vie mais, à 4 ans par exemple, avoir un poids à la moyenne pour cette tranche d'âge (Al-Kateb 2010).

2 enfants étaient plus corpulents et plus grands que la moyenne des enfants non atteints (de Smith 2011 ; Risheg 2013). L'un d'entre eux était obèse pendant toute sa petite enfance et l'était encore à 15 ans (de Smith 2011). Certains enfants ont une tête nettement plus grosse que les enfants non atteints (8/23), d'autres ont une petite tête (5/23) (Hurgolu 1984 ; Archer 2005 ; Al-Kateb 2011 ; Siggberg 2011 ; de Smith 2011 ; Souza 2011 ; Risheg 2011 ; Peddibhotla 2013 ; Unique).

Les variations de poids, de taille et du périmètre crânien peuvent être liées à la localisation de la microdélétion dans la région 19p13.3 et/ou à la naturelle variabilité.

Développement : s'asseoir, bouger, marcher (motricité globale)

Les retards dans l'apprentissage de la position assise et de la marche sont fréquents. Le retard de développement peut être plus évident chez certains enfants que chez d'autres.

Certains parents signalent un retard dans l'apprentissage de la marche. En général, les bébés qui n'ont pas d'anomalie chromosomique s'assoient seuls vers 7 mois et marchent entre 9 et 18 mois.

La littérature médicale contient peu d'informations sur ces aspects, bien qu'un retard de développement global, y compris des troubles de la motricité globale, soit signalé chez 14 personnes sur 17. Par exemple, un garçon de 2 ans avait la même motricité globale qu'un enfant d'1 an (Siggberg 2011). Un garçon se tenait assis sans aide à 10 mois, rampait à 10-12 mois et marchait à 19 mois (Archer 2005). Une fille était assise à 11 mois et marchait à 15 mois (Risheg 2013).
À 21 mois, le développement de la motricité globale était retardé chez une fille. Elle pouvait se retourner et marcher avec de l'aide, mais ne pouvait pas ramper (Al-Kateb 2010). Un garçon a commencé à marcher à 20 mois (Risheg 2013) et un 6ème enfant à 5 ans (Souza 2011).

L'hypotonie est fréquente, en particulier chez les nouveau-nés et dans les 1ères années (17/23 ans) (Hurgolu 1984 ; Archer 2005 ; Al-Kateb 2011 ; Siggberg 2011 ; de Smith 2011 ; Souza 2011 ; Risheg 2011 ; Peddibhotla 2013 ; Unique) ; un adolescent présente encore une hypotonie à 16 ans (Archer 2005). Une faiblesse du côté gauche et une démarche instable ont été signalées chez une fille de 2 ans (Risheg 2013).

Des retards de développement sont décrits pour la majorité des membres de *Unique* (8/9) ; dans 3 cas, ils sont sévères, un enfant de 5 ans ½ ne marchant pas encore. Plusieurs membres de *Unique* signalent : se tenir assis à 10 mois ½, 13 mois, 14 mois ou 2 ans ; ramper à 15 mois, 2 ans ou 2 ans ½ et marcher à 20 mois, 23 mois ou 3 ans. La kinésithérapie est considérée comme très bénéfique (Unique).

❝ Il vient de commencer à ramper, à 2 ans ½. Il aime marcher en s'appuyant (en se tenant des 2 mains) et en se promenant autour des meubles. Il essaie de se hisser sur les meubles, mais il n'en est pas encore capable. ❞

❝ Il fait de la kinésithérapie une fois par semaine. Il a déjà utilisé des orthèses de chevilles et pieds - ou attelles - pour l'aider à marcher, dans le passé, mais il ne les porte plus actuellement. Il a également un appareil d'entraînement à la marche, toutefois jusqu'à présent, il n'a pas réussi à marcher avec, mais il aime se tenir debout avec. ❞ *3 ans*

❝ Elle est très souple et elle a du retard dans les acquisitions motrices à cause de cela. ❞ *5 ans*

❝ Elle a du retard pour acquérir toutes les étapes motrices. À presque 10 ans, elle fait toujours du vélo avec des roues stabilisatrices. Elle a une dyspraxie [qui affecte la motricité et la coordination], donc elle est souvent maladroite et lente. ❞

Développement : coordination œil-main, dextérité et soins personnels (motricité fine)

Les enfants sont susceptibles d'être en retard sur leurs camarades en ce qui concerne la motricité fine. Les enfants peuvent avoir besoin d'une aide supplémentaire pour l'apprentissage de la propreté.

Un retard dans l'utilisation de leurs mains est communément constaté chez les membres de *Unique* et dans la littérature médicale, bien que des informations détaillées ne soient pas disponibles (Hurgolu 1984 ; Archer 2005 ; Al-Kateb 2011 ; Siggberg 2011 ; de Smith 2011 ; Souza 2011 ; Risheg 2011 ; Peddibhotla 2013 ; Unique). L'ergothérapie et la kinésithérapie est bénéfique dès le plus jeune âge.

À presque 2 ans, un enfant avait des retards de motricité fine. Par exemple, elle ne faisait pas « la pince » (c'est quand l'index et le pouce tiennent un objet) (Al-Kateb 2010). Une fille a des retards de motricité fine à 4 ans. Une évaluation a montré qu'elle avait un niveau proche d'une enfant de 3 ans (Unique).

❝ Il n'a pas cherché à atteindre ou à jouer avec des jouets avant d'avoir presque 1 an. Maintenant, il peut mettre des jouets dans un récipient et les sortir. Il est capable de se nourrir avec une cuillère, avec aide. Il ne peut pas tenir ou utiliser correctement un crayon ou se servir d'un doigt pour pousser des choses. Il a de l'ergothérapie une fois par semaine. ❞ *3 ans*

❝ Elle commence à peine à se débrouiller seule avec les couverts, mais elle ne peut pas couper les aliments. ❞ *5 ans*

❝ Sa motricité fine est correcte. La force de ses mains est limitée, ce qui rend difficile l'ouverture des portes et faire tourner des clés. Elle écrit encore gros, car elle a du mal à écrire petit. ❞ *10 ans*

Les enfants atteints trouvent le plus souvent difficile de se laver et s'habiller et devient propres plus tard que leurs camarades. Un enfant était propre de jour à 5 ans, mais il n'était toujours pas propre de nuit à 14 ans (Souza 2011).

❝ Il porte des couches et il ne peut pas se brosser les dents, s'habiller ou se laver tout seul. ❞ *3 ans*

❝ Elle n'avait plus de couches à 4 ans ½, de jour comme de nuit. Elle peut s'habiller et se déshabiller avec un peu d'aide. Elle a encore besoin d'aide pour se brosser les dents. ❞ *5 ans*

❝ Elle a encore besoin d'aide pour faire ses lacets et les boucles, mais elle peut mettre ses boutons, s'habiller et se brosser les dents. Elle a besoin d'aide pour se coiffer et attacher ses cheveux. Elle a suivi un programme contre l'énurésie à 2 reprises et elle est propre de jour comme de nuit maintenant. ❞ *10 ans*

Parole et langage

Des problèmes de communication sont fréquemment signalés ; les enfants ont souvent un retard important dans le développement de la parole. Certains d'entre eux peuvent ne pas beaucoup utiliser la parole et se fier aux signes. Des aides orthophonique et ergothérapeutique sont utiles.

Les enfants peuvent commencer à parler beaucoup plus tard que leurs pairs (12/23) (Hurgolu 1984 ; Archer 2005 ; Al-Kateb 2011 ; Siggberg 2011 ; de Smith 2011 ; Souza 2011 ; Risheg 2011 ; Peddibhotla 2013 ; Unique). L'orthophonie peut être mise en place dès le plus jeune âge pour aider les personnes souffrant d'un retard de parole (Risheg 2013 ; Peddibhotla 2013). À 4 mois, un garçon vocalisait peu et, à 2 ans, la communication était au niveau d'1 an (Siggberg 2011). Un enfant a commencé à prononcer des mots isolés à 2 ans. Son discours était compréhensible à 3 ou 4 ans et à 6 ans, il peut discuter (Risheg 2013). Un garçon ne parle pas à 3 ans (Unique), une fille ne parle pas à 4 ans (Peddibhotla 2013) et un autre est non-verbal à 5 ans ½ (Unique).

La langue des signes ou le PECS (système de communication par échange d'images) aident lorsque la parole est limitée (Unique). Le PECS est une méthode de communication alternative dans laquelle on apprend à un enfant à communiquer avec quelqu'un en lui donnant une carte avec une image dessus. Les méthodes de communication alternatives, telles que le langage des signes et les PECS, sont destinées à être utilisées en combinaison avec le développement de la parole et non en remplacement de la parole.

❝ Il communique en grognant ou en gémissant. Nous utilisons la communication par image, où il voit 2 images de jouets ou de nourriture et il « tape » sur celle qu'il veut. Il n'utilise pas de mots ou de signes. Nous avons essayé les signes, mais il préfère un tableau des choix possibles. ❞ *3 ans*

❝ Bébé, il ne babillait pas. Il a commencé le langage des signes vers 2 ans avec environ 4 mots isolés. Maintenant, il fait des phrases limitées et il est parfois confus. Il a du mal à se souvenir des mots. La langue des signes et le PECS sont utiles. ❞ *5 ans*

❝ Elle peut parler et construire des phrases complètes, mais elle se répète souvent et elle a du mal à trouver les mots appropriés. Le son « why » est difficile. Nous avons commencé par utiliser des signes avec elle, pour l'aider, par exemple lorsqu'elle voulait boire. ❞ *10 ans*.

Comportement

Les enfants présentant une microdélétion 19p13.3 sont fréquemment décrits comme étant heureux et agréables, bien qu'il puisse y avoir certains comportements anxieux et/ou agressifs et que les interactions sociales puissent être difficiles.

L'anxiété ou l'agressivité peuvent être un problème chez quelques enfants, bien que, compte tenu du petit nombre d'enfants (souvent très jeunes) rapporté, l'évolution de ces problèmes sur le long-terme n'est pas connue. Une partie de l'anxiété peut être liée à des difficultés de communication. Les données disponibles sur le comportement proviennent principalement de *Unique*.
Dans la littérature médicale, une fillette de 4 ans souffrait d'une anxiété importante avec les étrangers (Peddibhotla 2013). Une fillette de 12 ans avait des problèmes de comportement, notamment d'automutilation, d'agressivité et des crises de colère (de Smith 2011). Un adolescent (16 ans) a eu des difficultés de communication et de compréhension sociale (Archer 2005) et un adulte (34 ans) a été diagnostiqué avec un trouble bipolaire (Peddibhotla 2013). Le trouble bipolaire, parfois appelé maniaco-dépression, est une maladie qui affecte l'humeur d'une personne, qui peut passer d'un extrême à l'autre, de la dépression à l'hyperactivité et à l'excitation ou au comportement inhabituel.

Le comportement quotidien peut être difficile. 3 membres de *Unique* signalent une anxiété et décrivent également leurs enfants en train de porter à la bouche ou de mâcher des objets (Unique).

> “ Elle a un niveau d'anxiété très élevé, en particulier lorsqu'elle est sous pression pour communiquer. L'anxiété liée à la séparation se produit également. Elle a besoin d'être constamment rassurée et elle est très anxieuse, si sa routine est modifiée. Elle peut être agressive, donner des coups de poing et pincer lorsqu'elle est frustrée. ” *5 ans*

> “ Socialement, elle a beaucoup de difficultés. À un moment donné, elle a eu ce qui semblait être un mutisme sélectif, parce qu'elle refusait de parler à quelqu'un en dehors de la famille. Elle a passé 2 fois des tests de diagnostic de l'autisme, mais ce ne fut pas concluant en raison de son manque de communication. ” *5 ans*

> “ La léthargie est un problème. Elle peut être incohérente dans son comportement, le niveau d'énergie et la participation aux activités quotidiennes. Elle est parfois anxieuse et s'automutile (en arrachant ses croûtes, etc.), suce des objets et est agressive. Cela se produit lorsqu'elle est taquinée ou qu'elle ne comprend pas, elle a donc tendance à réagir en poussant les gens. Elle est agitée lorsqu'elle dort. Elle est socialement en retard, immature et se socialise mieux avec les autres enfants en retard. Elle est très excitée de voir ses amis. La plupart des enfants du même âge ne la connaissent pas et n'ont pas de contacts avec elle. Elle aime jouer seule et ne s'amuse qu'occasionnellement avec d'autres enfants. ” *10 ans*

Les difficultés sensorielles sont décrites par un membre de *Unique* :

> “ Elle a une sensibilité tactile, au lavage/à la coupe de cheveux par exemple. Tout doit être propre. ” *5 ans*

Les parents décrivent une série d'activités que leurs enfants apprécient (Unique) :

> “ Il aime s'asseoir et jouer avec des jouets qui s'allument ou qui ont une fonction qui produit quelle que chose. Il aime aussi jouer avec un ballon, un iPad (tout type d'application musicale), des comptines avec des gestes et de la musique. ” *3 ans*

> “ Elle aime les jeux imaginatifs, mais seule, avec ses « bébés ». Son jeu est souvent répétitif. Elle est créative et dessine sur papier. ” *5 ans*

> “ Les activités préférées sont : la natation, les jeux sur la balançoire, le trampoline et les animaux de compagnie (chien et lapin). Elle aime surtout les activités solitaires. ” *10 ans*

Les parents font souvent des commentaires sur les particularités de leur enfant ou sur son bonheur et son affection (Unique) :

> “ Il regarde les autres personnes et les enfants, et il sourit, tape dans ses mains et il rit. ” *3 ans*

> “ Elle est très affectueuse envers sa famille. ” *5 ans*

> “ Elle est très empathique, aimante et douce, et elle aime les câlins et les contacts. ” *10 ans*

Apprentissage

Des difficultés d'apprentissage surviennent chez la plupart des enfants ayant une microdélétion 19p13.3, bien que le degré d'aide nécessaire puisse varier. Les difficultés de communication sont susceptibles d'affecter la capacité d'apprentissage des enfants.

Elles sont présentes chez la plupart des personnes atteintes de cette microdélétion, bien que des informations détaillées sur l'apprentissage et l'éducation ne soient pas rapportées dans la littérature médicale (17/23) (Hurgolu 1984 ; Archer 2005 ; Al-Kateb 2011 ; Siggberg 2011 ; de Smith 2011 ; Souza 2011 ; Risheg 2011 ; Peddibhotla 2013 ; Unique). Les difficultés d'apprentissage des enfants peuvent devenir évidentes dès l'enfance et persister plus tard dans la vie, à un degré plus ou moins important.

Une membre de *Unique* a commencé l'école maternelle à 3 ans, les enseignants étant conscients de ses retards. Les parents ont choisi de la maintenir à l'école maternelle, dans des classes ayant peu d'élèves et plus d'enseignants, plutôt que de passer au niveau supérieur. Elle aime aller à l'école et être avec d'autres enfants (Unique). Un autre enfant de *Unique* a commencé à lire et à écrire à 7 ans. Les difficultés d'apprentissage d'un adolescent sont apparues dès 13 mois. À 16 ans, il avait des difficultés modérées d'apprentissage globales avec un problème spécifique en mathématiques et en compréhension abstraite. Il lisait bien, il avait une bonne syntaxe et il était capable de comprendre les consignes, mais pas de les appliquer. La dyspraxie rendait également l'apprentissage difficile (Unique).

Le retard dans l'expression orale peut empêcher les enfants d'aller à l'école (Peddibhotla 2013). Les difficultés d'apprentissage d'une adolescente devenaient plus présentes à 14 ans (Souza 2011). Une jeune fille de 23 ans a des difficultés d'apprentissage et des problèmes d'attention importants et elle vit actuellement

dans un foyer en groupe (Risheg 2013).

3 membres de *Unique* décrivent de graves difficultés d'apprentissage.

> « Elle a des difficultés d'apprentissage complexes. Sa mémoire à court terme est faible et elle a du mal à se concentrer, étant facilement distraite, en particulier lorsqu'elle est sous pression ; l'apprentissage visuel l'aide. Elle fait des marques sur le papier (elle a commencé à 2 ans). Elle ne lit pas. Elle est dans une école ordinaire, avec une déclaration SEN/IEP [équivalent en France de Plan Personnalisé de Scolarisation-Projet d'Accueil Individualisé], avec une intégration en petit groupe et une accentuation de l'apprentissage visuel. » *5 ans*

> « Elle a été diagnostiquée avec un retard de développement intellectuel. Elle est comme une enfant de 5-6 ans avec des résultats scolaires et un retard de 4 ans à ce stade. Elle a du mal à se concentrer et sa mémoire de travail est faible, bien que sa mémoire à long terme soit bonne. Elle a des difficultés avec tous les aspects de l'apprentissage scolaire, en particulier les mathématiques et l'anglais. Elle continue d'apprendre à lire, avec des documents de lecture précoce et elle a besoin d'images pour l'aider à lire, etc. mais nous n'utilisons aucun « dispositif » spécifique. Elle dessine des images simples. Elle a redoublé la classe de grande section, mais elle est dans une école ordinaire avec un soutien scolaire. Faire un apprentissage individuel, répéter, développer les compétences et utiliser les images l'aident à apprendre [développer les compétences implique de faire une partie du travail à l'élève qui n'est pas tout à fait prêt à accomplir une tâche de manière indépendante]. Elle est actuellement en cours d'évaluation pour trouver une assistante d'éducation pour l'aider en classe (et il est probable qu'elle obtienne 0,4 à 0,6 de temps d'AVS - auxiliaire de vie scolaire). Sa classe se compose de 12 élèves avec un professeur et un aide-éducateur à temps partiel. » *10 ans*

Problèmes médicaux

Les informations sur cette microdélétion sont si récentes que certaines de ces caractéristiques peuvent ne pas être associées à une microdélétion 19p13.3. Au fur et à mesure que le nombre de personnes diagnostiquées augmentera, le tableau clinique se précisera.

Vue

Les problèmes de vue sont fréquents chez les enfants ayant une microdélétion 19p13.3 et les enfants peuvent porter des lunettes dès leur plus jeune âge et/ou avoir besoin d'une opération des yeux.

10 enfants ont des problèmes oculaires. Le plus courant est le strabisme (4 enfants) - un strabisme a nécessité une intervention chirurgicale dans 1 cas (Peddibhotla 2013 ; Unique). 4 enfants sont myopes (ils voient mal de loin) et portent des lunettes (Souza 2011 ; Peddibhotla 2013 ; Unique). 1 autre enfant porte des lunettes pour corriger sa myopie et son amblyopie (Peddibhotla 2013). Un enfant souffre d'une rétinopathie du prématuré,

maladie qui touche surtout les prématurés et qui provoque une croissance anormale des vaisseaux sanguins de la rétine. Aucune autre information n'est disponible sur son cas : dans les cas bénins, aucun traitement n'est nécessaire, d'autres nécessitent une intervention chirurgicale (Peddibhotla 2013). Un enfant a été opéré pour des canaux lacrymaux bouchés (Risheg 2013) et une ptose du côté droit (paupière tombante) était présente chez un autre enfant (Peddibhotla 2013).

> « Les muscles de l'œil gauche ne se sont pas développés correctement. Elle voit un ophtalmologue pour des patchs 2 heures par jour, mais elle n'a pas encore été examinée pour des lunettes, car elle est très anxieuse et refuse de coopérer aux bilans. » *5 ans*

Audition

Les problèmes auditifs sont fréquents chez les enfants ayant une microdélétion 19p13.3

Les problèmes auditifs sont présents chez 11 enfants sur 23 (Hurgolu 1984 ; Archer 2005 ; Al-Kateb 2011 ; Siggberg 2011 ; de Smith 2011 ; Souza 2011 ; Risheg 2011 ; Peddibhotla 2013 ; Unique). Une perte d'audition est survenue chez certains enfants à la suite d'otites fréquentes (Peddibhotla 2013 ; Unique). Les problèmes auditifs peuvent être détectés précocement lors d'un examen auditif du nouveau-né (2 enfants). Chez l'un de ces enfants, aucun problème auditif majeur n'a été détecté lors d'un suivi ultérieur ; dans l'autre cas, on a constaté une surdité de transmission légère à modérée (Siggberg 2011 ; Peddibhotla 2013).

La surdité de transmission se produit lorsque les sons ne peuvent pas passer dans l'oreille interne. Cela est généralement dû à une obstruction, comme un excès de cérumen, une accumulation de liquide dans l'oreille (otite séreuse) ou une infection de l'oreille. Des aérateurs trans-tympaniques (yoyos) ou de fines canules peuvent être insérées chirurgicalement dans l'oreille pour soulager les otites séreuses.

Certains enfants sont décrits comme ayant une perte auditive sans plus d'informations sur le type de déficit auditif, bien qu'un enfant porte des appareils auditifs à 4 ans (Hurgolu 1984 ; Peddibhotla 2013).

L'autre type de déficit auditif est de nature neurosensorielle. 2 enfants en seraient atteints. La perte auditive neurosensorielle se produit si les cellules ciliées, sensibles, à l'intérieur de la cochlée sont endommagées, ou à la suite d'une lésion du nerf auditif (le nerf qui transmet le son au cerveau). 2 enfants souffrent de surdité de perception et de surdité de transmission (Archer 2005 ; Peddibhotla 2013). Chez un garçon, des yoyos ont été posés dans la petite enfance et il portait des appareils auditifs dans les 2 oreilles (Archer 2005).

Un enfant de *Unique* souffrait d'une surdité de transmission causée par des otites à répétition et il a eu besoin de 3 poses de yoyos pour otites séreuses à 18 mois, 2 ans et 2 ans ½. Ceux-ci ont été retirés à 5 ans ½.

Cerveau

L'imagerie cérébrale (IRM - imagerie par résonance magnétique) peut être effectuée. Il s'agit d'une technique d'imagerie très sensible qui fournit des informations détaillées sur la structure du cerveau. La présence d'anomalies cérébrales peut être liée à la localisation de la microdélétion dans la région

19p13.3. En outre, il est souvent difficile de déterminer le lien entre les anomalies observées et le développement de l'enfant. Cependant, une imagerie régulière permet de surveiller toute anomalie et, si nécessaire, de la traiter.

10 enfants présentaient des anomalies sur leurs scanners cérébraux (Archer 2005 ; Al-Kateb 2011 ; Siggberg 2011 ; Peddibhotla 2013 ; Unique). 2 enfants ont eu une hémorragie (saignement) au cerveau qui a conduit à une hydrocéphalie (accumulation de liquide) (Peddibhotla 2013). L'hydrocéphalie peut se résorber naturellement (Peddibhotla 2013), mais un 3ème cas a nécessité un drainage à l'aide d'une dérivation cérébrale (Unique).

4 enfants ont des modifications de la substance blanche (Archer 2005 ; Peddibhotla 2013). La substance blanche est constituée de fibres nerveuses qui se connectent les unes aux autres et permettent la communication entre les différentes parties du cerveau. Des modifications de la substance blanche peuvent affecter les fonctions cérébrales.

4 enfants ont des anomalies des ventricules du cerveau (Archer 2005 ; Peddibhotla 2013). Ce sont les cavités remplies de liquide qui se connectent au liquide de la moelle épinière. Les ventricules assurent une protection et permettent le transport de molécules.

3 enfants ont un amincissement du corps calleux (la structure qui relie les hémisphères droit et gauche du cerveau) (Peddibhotla 2013 ; Decipher). Les anomalies dans cette région du cerveau peuvent être associées à des caractéristiques telles que des crises d'épilepsie, des retards dans le développement moteur et de la parole.

Un membre de *Unique* a eu un kyste cérébral provoquant des apnées centrales du sommeil (pauses régulières dans la respiration) et un pan-hypopituitarisme (déficit de la production d'hormones hypophysaires, telles que l'hormone de croissance).

Cœur

Les problèmes cardiaques sont très fréquents chez les enfants ayant une microdélétion 19p13.3 avec une intervention chirurgicale dans de nombreux cas.

Les enfants doivent avoir un bilan cardiaque. Une anomalie cardiaque voire plus, a été trouvée chez 20 personnes sur 25 (Hurgolu 1984 ; Archer 2005 ; Al-Kateb 2011 ; Siggberg 2011 ; de Smith 2011 ; Souza 2011 ; Risheg 2013 ; Peddibhotla 2013 ; Decipher ; Unique). Dans la plupart des cas, mais pas tous, une opération chirurgicale a été nécessaire.

7 enfants ont souffert d'une communication intra auriculaire (CIA) (Al-Kateb 2011 ; Siggberg 2011 ; Souza 2011 ; Risheg 2013 ; Peddibhotla 2013 ; Unique). Une CIA est une communication entre les 2 oreillettes du cœur. Certaines CIA sont très petites et peuvent ne jamais nécessiter d'opérations. Une grande CIA peut nécessiter une intervention chirurgicale pour la refermer. 5 enfants ont une malformation ventriculaire (CIV) (Hurgolu 1984 ; Archer 2005 ; Al-Kateb 2011 ; de Smith 2011 ; Souza 2011 ; Peddibhotla 2013 ; Unique). Une CIV est la persistance d'une communication au niveau de la paroi qui sépare les 2 ventricules - les cavités inférieures du cœur.

La CIV est la malformation cardiaque congénitale la plus courante dans la

et traitées avec succès par la chirurgie, souvent dès le plus jeune âge. Par exemple, un bébé a été diagnostiqué avec une CIA et une CIV à l'âge de 5 jours et il a été opéré à 10 mois pour les corriger (Souza 2011). Un autre enfant, nouveau-né, a été diagnostiqué avec certaines malformations cardiaques, dont une CIV et une opération a été réalisée à 2 ans ½ (Archer 2005).
2 enfants ont des aortes ascendantes proéminentes ou dilatées (l'aorte ascendante est la base de l'aorte - la grande artère qui quitte le cœur et qui est donc rattachée au cœur) (Risheg 2013 ; Peddibhotla 2013). 2 enfants ont eu des anomalies des valves cardiaques : on ne connaît pas les détails de l'un d'eux, mais l'autre a eu une valvulotomie, une opération visant à élargir des valves cardiaques rétrécies, à 2 ans ½ (Archer 2005 ; Risheg 2013).
2 enfants ont été opérés pour la tétralogie de Fallot (4 malformations du cœur qui se produisent ensemble, dont une CIV) (Peddibhotla 2013 ; Unique).

2 bébés ont eu la persistance du canal artériel (PCA), un problème cardiaque qui touche certains bébés peu après la naissance (Al-Kateb 2010 ; Siggberg 2011). Le canal artériel (CA) est un vaisseau sanguin qui relie les 2 artères principales du cœur - l'aorte et l'artère pulmonaire. Avant la naissance du bébé, le canal artériel permet au sang de circuler autour des poumons. Une fois que le bébé est né et que les poumons se remplissent d'air, le canal artériel n'est plus nécessaire. Il se ferme généralement de lui-même au cours de la 1ère semaine suivant la naissance. Il arrive que le canal ne se ferme pas de lui-même et reste ouvert (persistance du canal). Le PCA provoque l'arrivée d'une trop grande quantité de sang dans les poumons, ce qui entraîne une accumulation de sang. Cela peut ne causer que des symptômes légers chez les jeunes enfants (comme l'essoufflement), mais si cela n'est pas traité pendant de nombreuses années, il peut finir par provoquer des dommages permanents au cœur et aux poumons. Cela peut mettre la vie de votre enfant en danger lorsqu'il atteint l'âge adulte. Il est donc généralement recommandé de recourir à la chirurgie si le PCA ne se referme pas de lui-même (Siggberg 2011 ; Unique). Un membre de *Unique* a été opéré d'un PCA alors qu'il était nouveau-né et, à l'âge de 2 ans ½, il n'avait pas de problèmes cardiaques.

Organes génitaux

9 enfants ont des anomalies génitales, dont beaucoup n'affectent pas leur vie quotidienne.

1 fille a un clitoris élargi et 1 autre a une diminution de sa taille (Risheg 2013 ; Al-Kateb 2010).

2 garçons ont des hydrocèles (une quantité de liquide dans le scrotum) et 3 garçons ont des hypospadias (Risheg 2013 ; Peddhibhotla 2013 ; Unique). C'est quand l'orifice de l'urètre, par lequel passe l'urine, se trouve sous le pénis. L'hypospadias ne nécessite pas toujours d'être opéré (Unique) ; dans d'autres cas, il est corrigé par la chirurgie, comme l'a été la verge coudée (pénis courbé) (Risheg 2013).

Reins

8 personnes ont des malformations rénales (Siggberg 2011 ; Risheg 2013 ; Peddhibhotla 2013 ; Decipher).

Il manque un rein à 4 personnes (Archer 2005 ; Siggberg 2011 ; Peddhibhotla 2013). Il est possible d'être en bonne santé avec un seul rein, à condition qu'il soit complétement fonctionnel ; le rein présent peut devenir plus gros, pour compenser le rein manquant (Siggberg 2011).

L'hydronéphrose s'est produite chez 4 personnes (Peddhibhotla 2013 ; Risheg 2013 ; Decipher). C'est quand 1 ou 2 reins sont allongés et gonflés à la suite d'une accumulation d'urine dans le(s) rein(s). Dans un cas, cela a été grave (Siggberg 2011). La plupart des cas d'hydronéphrose sont opérés (Siggberg 2011).

3 enfants ont eu un reflux vésico-urétéral (RVU), qui se caractérise par un écoulement anormal et inversé de l'urine de la vessie vers les voies urinaires supérieures (Decipher ; Unique). Une faible dose d'antibiotiques, souvent jusqu'à l'âge de 2 ou 3 ans, permet de prévenir les infections urinaires et les lésions rénales qui y sont associées. Les enfants qui ne se développent pas à cause d'une RVU peuvent avoir besoin d'une opération.

1 enfant avait un urétérocèle, un gonflement au bas d'un des conduits (uretères) qui transportent l'urine du rein à la vessie (Archer 2005). Des bilans réguliers sont nécessaires pour surveiller la fonction rénale et minimiser le risque d'infection ; les gros urétérocèles peuvent nécessiter une intervention chirurgicale.

Colonne vertébrale / os

5 enfants ont une scoliose (déviation de la colonne vertébrale). Ceci est relativement courant dans la population générale et les cas légers ne nécessitent aucun traitement (Risheg 2013 ; Peddibhotla 2013 ; Unique). Chez 2 de ces personnes, la région supérieure de la colonne vertébrale présente une courbe prononcée vers l'extérieur (cyphose) (Souza 2011 ; Unique). Cela ne provoque pas d'autres symptômes que le fait que le dos semble voûté. Dans certains cas, il y a des douleurs et des raideurs dorsales. Un corset dorsal peut être nécessaire et une intervention chirurgicale est rarement nécessaire.

1 membre de *Unique* a passé une IRM du bas de la colonne vertébrale en raison d'une fossette à la base de la colonne. Dans ce cas, aucune anomalie n'a été détectée.

1 personne a un retard d'âge osseux (Risheg 2013) ; une étude du squelette n'a pas trouvé d'argument en faveur d'un trouble du tissu conjonctif (syndrome de Stickler) ou une dysplasie épiphysaire (une maladie génétique rare qui affecte les extrémités des os longs). 1 membre de *Unique* a eu 2 avant-bras fracturés vers 6 ans. Une scintigraphie osseuse a montré une faible densité osseuse. 1 autre enfant de 6 ans a eu une hanche déboitée avec une déformation pelvienne (Unique). 1 fille a une côte supplémentaire (Al-Kateb 2010). 4 enfants ont des anomalies des membres. 1 enfant de 2 ans a eu les jambes arquées de manière inexpliquée (Risheg 2013). 1 enfant a souffert d'hémi-hyperplasie, une maladie congénitale où un côté du corps grandit plus que l'autre. Dans ce cas, c'est arrivé à la jambe droite, vers 3 ans (Peddibhotla 2013). 1 fille de 14 ans a un cubitus valgus, où l'avant-bras est plus éloigné du corps que la normale lorsqu'il est complètement tendu (Souza 2011). 1 garçon souffre d'une arthrogrypose limitée, ce qui signifie qu'il a des contractures articulaires - certaines de ses articulations ne bougent pas autant que la normale (Unique).

4 enfants souffrent d'hyperlaxité articulaire (Archer 2005 ; Peddibhotla 2013 ; Unique), qui était particulièrement importante, chez 1 patient, au niveau des genoux et des pieds (Archer 2005).

À l'âge de 4 ans, 1 fille a été diagnostiquée avec de l'arthrite aux genoux, nécessitant des médicaments et un suivi par un spécialiste de l'arthrite pédiatrique (Unique).

Pieds et mains

Les enfants ayant une microdélétion 19p13.3 peuvent avoir des mains ou des pieds avec un aspect différent de la normale (10/23). Certaines de ces anomalies, en particulier au niveau des pieds, peuvent gêner le mouvement et la souplesse.

2 enfants ont un pied-bot, un à droite et un autre à gauche. Ils ont été traités par manipulations et plâtre (Peddibhotla 2013). 1 autre enfant a le pied droit en forme de « piolet », il ressemble au bas d'une chaise à bascule (Peddibhotla 2013).

Un enfant a le pes cavus. C'est quand la voûte plantaire a une cambrure élevée, qui ne s'aplatit pas sous l'effet du poids ; elle peut être corrigée par la kinésithérapie ou, dans les cas plus graves, par la chirurgie (Peddibhotla 2013).

2 enfants ont des orteils courts, dans 1 cas seulement les petits orteils (de Smith 2011 ; Archer 2005). 1 enfant a de grands 2èmes orteils, plus longs que ses gros orteils et les deux 5èmes orteils sont recourbés vers l'intérieur (Unique). 1 autre enfant avait de petits pieds à 21 mois, avec un dessus de pied boursouflé (Al-Kateb 2010). 2 enfants ont un écart important entre le 1er et le 2ème orteil (Souza 2011 ; Unique).

2 enfants ont des ongles fins et concaves (Risheg 2013). 1 enfant a les doigts qui se chevauchent et 1 autre a une déviation cubitale des 2 mains (ce qui fait que les doigts se plient vers l'auriculaire) (Peddibhotla 2013). 2 enfants ont les doigts longs (Archer 2005 ; Al-Kateb 2010), avec un seul pli sur la paume de la main droite (Al-Kateb 2010).

Caractéristiques faciales

Les enfants ayant une microdélétion 19p13.3 n'ont pas l'air très différents des autres enfants ou des autres membres de la famille. Certains ont des caractéristiques légèrement inhabituelles, notamment un front large, des yeux enfoncés, un philtrum long et/ou plat (le sillon vertical entre la base du nez et le bord de la lèvre supérieure) et des sourcils fournis (Hurgolu 1984 ; Archer 2005 ; Al-Kateb 2011 ; Siggberg 2011 ; de Smith 2011 ; Souza 2011 ; Risheg 2013 ; Peddibhotla 2013 ; Unique).

Un certain nombre d'enfants ont des anomalies de l'oreille externe (voir aussi « audition ») (11/23). Les oreilles sont souvent basses (5/23) et/ou ont des marques ou sont de taille ou de forme inégale (10/23) (Al-Kateb 2011 ; Risheg 2013 ; Peddibhotla 2013 ; Unique).

On trouve un palais haut et étroit (partie haute de la bouche) chez 5 enfants sur 23 (Al-Kateb 2011 ; Risheg 2013 ; Peddibhotla 2013 ; Unique). 4 enfants avaient une fente palatine (Archer 2005 ; Peddibhotla 2013 ; Unique) ; 1 de ces enfants avait également une malformation de la langue et une luette bifide, ce qui signifie que la chair qui pend à l'arrière de la gorge entre les amygdales a 2 parties au lieu d'une (Unique). Les fentes palatines peuvent être réparées chirurgicalement,

comme décrit chez un garçon de 10 mois (Archer 2005). 2 autres enfants ont également eu une luette de forme anormale (Risheg 2013). 1 enfant de 2 ans avait une langue hypotonique (rendant la parole difficile) et de grosses amygdales, ce qui a contribué à l'apnée du sommeil (une pause dans la respiration) (Siggberg 2010). 1 fille a eu des difficultés à maintenir sa langue dans sa bouche lorsqu'elle était bébé (Unique). 1 jeune de 23 ans a été décrit comme ayant des dents mal implantées (Risheg 2013) ; 1 autre adulte avait des incisives proéminentes avec un chevauchement des mâchoires excessif et une canine droite mal placée sur la mâchoire inférieure à 34 ans (Peddibhotla 2013). 2 membres de *Unique* avaient également des dents atypiques ; dans un cas, il s'agissait d'une anomalie de l'émail dentaire (Unique).

Certains enfants ont une tête nettement plus grosse que les enfants non atteints (8/23) ; d'autres ont une petite tête (5/23) (Hurgolu 1984 ; Archer 2005 ; Al-Kateb 2011 ; Siggberg 2011 ; de Smith 2011 ; Souza 2011 ; Risheg 2013 ; Peddibhotla 2013 ; Unique). 1 enfant de 3 ans avec une grosse tête, a du liquide autour de son cerveau, qui n'a pas pu se résoudre tout seul et un shunt péritonéal subdural a été utilisé (Unique). Il s'agit d'insérer un cathéter (une sonde fine et flexible) dans l'espace rempli de liquide dans le cerveau et de dévier l'excès de liquide vers l'abdomen.

2 enfants ont un torticolis (torsion du cou, rotation de la tête sur le côté) (Risheg 2013 ; Peddibhotla 2013).

Peau

Les affections cutanées, de divers types, sont décrites chez 8 personnes sur 23. À la naissance, 1 fille avait un gros kyste dermoïde nasal (excroissances sacrées présentes à la naissance et qui se trouvent généralement sur l'arête du nez) (Peddibhotla 2013) ; 1 garçon avait également un kyste sur le nez (Unique).
Un membre de *Unique* est né avec un hémangiome capillaire (tache de naissance consistant en une tumeur bénigne - non cancéreuse - des vaisseaux sanguins) qui a disparu sans traitement à l'âge d'1 an. 2 enfants décrits dans la littérature médicale ont également souffert d'hémangiomes (Risheg 2013 ; Peddhibhotla 2013). 1 garçon en a eu plusieurs : à la main gauche, au cou et à la tête. À 4 ans, celui de la main avait disparu (Peddibhotla 2013).
2 enfants avaient une aplasie cutanée (peau manquante) sur la tête qui était évidente à la naissance (Al-Kateb 2010 ; Siggberg 2011). Les petites zones de peau manquante guérissent avec le temps sans traitement ; d'autres zones plus importantes peuvent nécessiter une greffe de peau.
1 garçon de 14 ans avait des taches pigmentées noires sur les paupières, le nez, les joues et les lèvres et il a été diagnostiqué avec le syndrome de Peutz-Jeghers (voir « digestion » page 6 et « recherche en cours » page 23) (Souza 2011). 1 fille avait aussi des taches similaires sur les lèvres (Unique).

1 enfant avait une tendance à la formation grave et récurrente de chéloïdes (croissance excessive de tissu cicatriciel lorsqu'une plaie cicatrise), qui étaient des séquelles postopératoires particulièrement importantes. La taille de ces lésions a été réduite par une thérapie à base d'immunoglobulines (anticorps) (Archer 2005).

1 enfant de *Unique* avait des cheveux implantés jusqu'en haut du dos et un pli supplémentaire dans le bas du dos.

L'épilepsie

Les crises d'épilepsie ont lieu chez un petit nombre de personnes.

Aucun membre de *Unique* ne signale de crises. 3 personnes dans la littérature médicale ont eu des crises. 1 enfant de 3 ans a récemment eu des crises d'épilepsie (Peddibhotla 2013). 1 adolescent avait eu une crise à 5 ans et il n'y avait pas eu de récidive (Souza 2011). Un autre adolescent, aujourd'hui âgé de 16 ans, avait eu des crises à 8 ans. Ces crises étaient désormais bien contrôlées par des médicaments (Archer 2005).

Bien-être général

Le bien-être général était bon chez la plupart des membres de *Unique*, bien qu'ils soient plus sujets aux infections, en particulier aux otites (Unique) (voir « audition » page 14).

1 garçon avait un utricule (kyste) dans sa vessie et des infections urinaires fréquentes. Il présentait également un faible taux de globules blancs (cellules du système immunitaire qui combattent les infections) et de plaquettes (impliquées dans la coagulation du sang) (Unique). 1 autre avait un problème avec le facteur VII- proconvertine (une molécule qui participe à la coagulation du sang) (Unique). Un 3ème enfant présentait aussi un faible nombre de globules blancs et des problèmes de coagulation sanguine (Risheg 2013).

1 enfant présentait de nombreuses infections des voies respiratoires supérieures avec de faibles taux d'anticorps et des globules blancs anormalement développés. Plus jeune, il était allergique à plusieurs légumineuses (lentilles, haricots cuits et pois chiches), mais il les a tolérées à 16 ans. Des injections d'anticorps lui ont été administrées pour les infections récurrentes (Archer 2005).

Des problèmes respiratoires sont parfois décrits, plus souvent chez les nouveau-nés qui ont besoin d'aide pour respirer. 1 garçon a un poumon gauche anormal et souffre fréquemment d'infections pulmonaires (Unique). Une trachéomalacie a été trouvée chez 1 enfant (Unique). Cela se produit lorsque la trachée (conduit) menant de la bouche aux poumons, est molle. L'enfant peut surmonter de cette affection ou utiliser un masque à oxygène pour l'aider à respirer. Certains cas nécessitent une intervention chirurgicale. 2 enfants ont été hospitalisés pour une pneumonie (Peddibhotla 2013) ; l'un d'eux a dû être hospitalisé à nouveau.

Le sommeil n'est généralement pas un problème, bien que 2 membres de *Unique* mentionnent un sommeil agité et intermittent.

> « Il lui faut beaucoup de temps pour s'endormir. Elle est très agitée au lit, mais elle ne dormira pas si elle ne peut pas me sentir à côté d'elle et elle le vérifie constamment durant la nuit. Elle fait des cauchemars à cause de son anxiété. Il faut la rassurer et d'être dans une atmosphère détendue en allant au lit. On lui a prescrit de la mélatonine pour l'aider à s'endormir plus tôt. »
> *5 ans*

4 enfants souffrent d'apnée du sommeil (une pause dans la respiration) (Souza 2011 ; Siggberg 2011 ; Risheg 2013 ; Peddibhotla 2013). À 5 mois, 1 fille a été

diagnostiquée avec une épiglotte flottante (partie du larynx qui l'obture et empêche la nourriture et le liquide de descendre dans la trachée), avec une apnée obstructive du sommeil nécessitant une trachéotomie (une incision dans la trachée pour aider à respirer) (Risheg 2013).

> « Il avait des problèmes respiratoires mineurs lorsqu'il était nouveau-né et il a eu besoin d'une pression positive continue par voies nasales pendant une journée. À 1 mois ½, il a commencé à avoir des crises d'apnée (une pause dans la respiration) et la somnographie a confirmé un diagnostic d'apnée centrale du sommeil. Après un traitement, son état s'est amélioré. Cependant, le principal problème est celui des crises d'apnée qui sont devenues obstructives. » *2 ans*

1 enfant a une anomalie de la rate et du foie, bien qu'aucune autre information ne soit disponible (Unique). 1 autre a eu une jaunisse prolongée lorsqu'il était bébé (Unique). 1 enfant souffre d'hyperhydrose (transpiration excessive) (Unique). 1 autre a une thyroïde peu fonctionnelle (hypothyroïdie) (Peddibhotla 2013). 2 enfants ont des allergies saisonnières (Unique) et 1 enfant est asthmatique (Peddibhotla 2013 ; Unique). 3 filles ont des mamelons très espacés (Al-Kateb 2010 ; Risheg 2013 ; Peddibhotla 2013).

Quels ont été les premiers signes ?

De nombreux enfants ont des signes d'anomalie chromosomique à la naissance (11/23). Les caractéristiques généralement détectées sont : naissance prématurée et/ou faible poids à la naissance, particularités du visage (par exemple, un front large ou des yeux enfoncés), malformations cardiaques, anomalies gastriques, problèmes respiratoires et hypotonie.
Les parents signalent souvent qu'il y avait quelque chose de différent la 1ère année, bien qu'un diagnostic puisse ne pas être établi avant qu'ils ne soient plus âgés. L'âge au moment du diagnostic de 4 membres de *Unique* était le suivant : 14 mois, 3 ans, 6 ans et 16 ans. Dans la littérature médicale, 6 enfants ont été diagnostiqués nouveau-nés (Hurgolu 1984 ; Risheg 2013 ; Peddibhotla 2013), 1 à 15 mois, 1 à 10 ans et 1 à 34 ans (Peddibhotla 2013). Au cours des 1ers mois et des 1ères années, on diagnostique chez de nombreux enfants un retard de croissance et des retards de développement - de la parole et des capacités motrices - chez la majorité des enfants (Hurgolu 1984 ; Archer 2005 ; Al-Kateb 2011 ; Siggberg 2011 ; de Smith 2011 ; Souza 2011 ; Risheg 2013 ; Peddibhotla 2013 ; Unique).

> « Elle présentait un trouble complexe du développement avec retard et elle a été adressée à un généticien à 4 ans. » *10 ans*

Thérapie/rendez-vous médicaux de routine

Les rendez-vous réguliers de thérapie sont très bénéfiques, car ils permettent de travailler en permanence pour développer des compétences dans tous les environnements.

Un programme de thérapie régulier peut être très utile pour faire face aux différentes caractéristiques d'une microdélétion 19p13.3. Certaines d'entre elles sont mentionnées dans le paragraphe correspondant ci-dessus, mais nous mentionnons ci-dessous quelques exemples les plus courants avec leurs

objectifs et leurs avantages. Les parents soulignent souvent l'importance de la collaboration entre les thérapeutes, les parents et les autres adultes qui s'occupent de leurs enfants et donc du développement régulier des compétences dans tous les milieux - à la maison et à l'école.

Orthophonie : Les orthophonistes travaillent avec tout enfant ayant un problème de communication. L'alimentation implique de contrôler la bouche et la langue, comme pour la parole. L'orthophonie est donc également utile en cas de problèmes d'alimentation. L'orthophonie peut commencer dès 3 mois et elle est couramment utilisée par les membres de *Unique*.

❝ Elle fréquente un centre de développement linguistique. Elle fait de l'orthophonie depuis 23 mois, c'est en cours et ça améliore également sa capacité à lire. ❞ *10 ans*

Ergothérapie : Les ergothérapeutes travaillent avec les enfants afin d'augmenter leur capacité à faire face aux tâches de la vie quotidienne. Leur travail couvre non seulement des domaines comme l'habillement, mais aussi d'autres moins évidents comme l'écriture et les difficultés de perception. L'ergothérapie améliore la motricité fine, les compétences en matière de soins personnels et il peut également aider à traiter les troubles sensoriels et les problèmes de durée d'attention. Elle peut être bénéfique pendant l'adolescence.

❝ Il fait de l'ergothérapie une fois par semaine pour l'aider à développer sa motricité fine. ❞ *3 ans*

❝ Elle a fait de l'ergothérapie de 3 à 8 ans pour améliorer ses motricités, globale et fine. ❞ *10 ans*

Kinésithérapie : Les kinésithérapeutes utilisent des exercices pour aider les gens à utiliser au mieux leur corps. Des membres de *Unique* ont dit que la kinésithérapie a amélioré la motricité globale et, par exemple, l'équilibre.

❝ Elle fait de la kinésithérapie pour améliorer son contrôle postural. En raison du faible tonus musculaire, il n'y a qu'une certaine amélioration. ❞ *10 ans*

La rééducation oro-faciale peut aider à résoudre les problèmes d'alimentation (Unique).

Les rendez-vous médicaux de routine qui font partie de la vie d'un membre de la famille atteint d'une microdélétion 19p13.3 peuvent inclure certains des spécialistes médicaux suivants :

- **un cardiologue** - le spécialiste de la structure et du fonctionnement du cœur et des anomalies cardiaques ;
- **un endocrinologue** - le spécialiste du traitement des affections causées par des déséquilibres hormonaux ;
- **un gastro-entérologue** - le spécialiste des maladies du système digestif ;
- **un néphrologue** - le spécialiste des maladies rénales ;
- **un neurologue** - le spécialiste des affections du système nerveux, lequel est composé du cerveau, des nerfs et de la moelle épinière ;
- **un ophtalmologue** – le spécialiste des problèmes oculaires ;
- **un pédiatre** - le spécialiste des enfants ;
- **un urologue** - le spécialiste des affections du système urinaire.

D'autres rendez-vous de suivi peuvent être prévus :

- **un conseiller en continence** - une infirmière spécialisée dans les problèmes vésicaux et intestinaux ;
- **un psychologue scolaire** - pour aider les enfants et les adolescents ayant des difficultés à progresser dans leur éducation, par exemple en raison d'un trouble de l'apprentissage ;
- **un généticien** – le médecin spécialisé en génétique ;
- **un conseiller en génétique** - le professionnel de santé ayant une formation spécialisée et une expérience dans les domaines du conseil génétique et de la génétique médicale ;
- **un auxiliaire de santé** – l'infirmière qualifiée ayant reçu une formation supplémentaire qui aide les familles avec des bébés et des jeunes enfants ;
- **un assistant social** - pour donner des conseils sur des questions pratiques telles que les prestations, le logement, les modes de garde.

Aider les autres parents

Les parents de personnes atteintes d'une délétion 19p13.3 ont fait part de leurs commentaires, préoccupations et conseils qui les ont aidés, en particulier lorsque leur enfant a été diagnostiqué :

> « Lorsqu'elle a été diagnostiquée, nous voulions connaître le pronostic et sa future capacité d'apprentissage. Ces questions restent sans réponse, mais nous avons constaté qu'il était préférable de toujours traiter ses symptômes et ses difficultés ; il est important d'être suivi par un bon pédiatre pour superviser les besoins de prise en charge. »

> « Lorsqu'il a été diagnostiqué, nous voulions savoir à quoi nous attendre à l'avenir (développement). Notre pédiatre et d'autres parents concernés ont donné les réponses les plus utiles. »

> « Ma principale question reste de savoir comment cela va l'affecter en vieillissant. Lorsqu'elle a été diagnostiquée, j'aurais aimé connaître ses difficultés visuelles. »

> « N'abandonnez pas. Faites ce que vous pensez être juste. N'ayez pas peur de poursuivre d'autres voies si vous n'êtes pas heureux. »

Quelles sont les perspectives ?

Nous ne pouvons pas encore en être sûrs, mais il semble qu'il n'y ait aucune raison pour que les personnes atteintes en bonne santé ne puissent pas avoir une espérance de vie normale. Les enfants qui souffrent de troubles de l'apprentissage et du développement n'ont souvent pas de problèmes de santé majeurs. Chez les personnes souffrant de problèmes cardiaques, une surveillance étroite et une intervention chirurgicale peuvent être nécessaires.

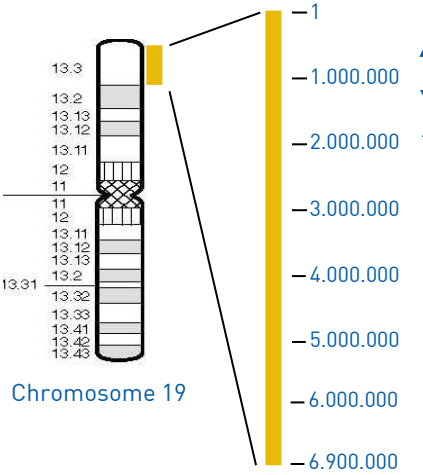
Puberté et fertilité

6 personnes ayant une microdélétion 19p13.3 ont plus de 14 ans (Archer 2005 ; de Smith 2011 ; Risheg 2013 ; Peddibhotla 2013 ; Unique). Aucune donnée n'est disponible, si ce n'est un rapport indiquant que le début des cycles menstruels normaux a eu lieu à 13 ans chez une fille (de Smith 2011). Il n'existe aucun cas connu d'enfant né d'une personne ayant une microdélétion 19p13.3.

Recherche en cours : gènes candidats

La région 19p13.3 est située entre 0 et6.9Mb sur le chromosome 19 (hg 19). La variation de la taille des microdélétions (0,2Mb à 3,6Mb) au sein de cette région signifie qu'il peut manquer de 5 à plus de 100 gènes (Al-Kateb 2010 ; Souza 2011 ; Peddibhotla 2013). Les gènes candidats qui pourraient jouer un rôle dans les caractéristiques associées à une microdélétion 19p13.3 comprennent :

- *THEG* joue un rôle dans l'assemblage des protéines, le développement des systèmes hormonaux et reproductifs, et peut entraîner une diminution de la stature.
- *SHC2* est impliqué dans la maturation des neurones sensoriels (cellules nerveuses) dans le cerveau et il peut être impliqué dans les problèmes de vision/perte d'audition.
- *ELANE* a été associé au système immunitaire et la capacité à combattre les infections.
- La carence en *STK11* provoque le syndrome de Peutz-Jeghers – des taches cutanées pigmentées et des problèmes digestifs.
- *KISS1R* régule un certain nombre de fonctions, notamment la régulation hormonale, le début de la puberté, le cerveau et le comportement. Les problèmes d'alimentation et rénaux, les difficultés d'apprentissage ont tous été liés à ce gène.
- *ACTAY* est impliqué dans les fonctions cérébrales et il a été associé à l'hypotonie et au retard de développement des aptitudes motrices.
- *GNA11* et *TLE2* sont liés à des anomalies faciales et cardiaques.



Certains gènes (et leur position en paires de bases) situés en 19p13.3 :

THEG (362,057-376,013)
SHC2 (416,583-460,996)
ELANE (852,291-856,246)
KISS1R (917,342-921,015)
STK11 (1,205,798-1,228,434)

TLE2 (2,997,636-3,029,165)
GNA11 (3,094,408-

Note : Les chiffres du diagramme se réfèrent à la version du génome humain 19 (hg19 ; voir page 4 pour plus de détails). Le compte-rendu de votre enfant peut se référer à une autre version du génome humain. Veuillez contacter *Unique* ou votre généticien pour toute aide à la compréhension du rapport.

Comme il s'agit de régions à forte densité génétique, il est probable qu'un certain nombre de gènes différents soient impliqués ; la taille et l'emplacement précis de la délétion détermineront quels gènes sont impliqués. Il est également important de se rappeler que, si l'identification du ou des gènes responsables de certaines caractéristiques des microdélétions 19p13.3 est précieuse et peut aider à orienter les recherches futures, elle ne conduit pas directement à une amélioration immédiate de la prise en charge. En outre, même si une copie d'un gène est absente, cela ne signifie pas toujours que la ou les caractéristiques associées seront évidentes ou qu'il existe un lien direct entre la délétion d'un gène et une caractéristique particulière. D'autres facteurs génétiques et environnementaux jouent souvent un rôle dans la détermination de la présence ou de l'absence d'une caractéristique particulière.

Pourquoi cela s'est-il produit ?

Un examen sanguin pour vérifier les chromosomes des 2 parents permet de découvrir comment la microdélétion 19p13.3 s'est produite. L'enfant peut avoir hérité la microdélétion de la mère ou du père. 6 cas sont connus pour être héréditaires (Peddibhotla 2013 ; Decipher). Cependant, dans les cas où les 2 parents ont été testés et leurs chromosomes sont normaux, la microdélétion s'est produite chez l'enfant pour la 1ère fois et n'est pas héréditaire. Les généticiens appellent cela « *de novo* », ce qui signifie « nouveau ». Les microdélétions 19p13.3 *de novo* sont causées par un changement qui s'est produit lors de la formation des spermatozoïdes ou des ovocytes des parents ou, éventuellement, lors de la fécondation et des 1ères cellules embryonnaires.

En tant que parent, vous n'avez rien fait pour provoquer la microdélétion, que ce soit avant ou pendant la grossesse. Les parents doivent être rassurés sur le fait qu'aucun changement de mode de vie - environnemental ou alimentaire - n'aurait pu l'empêcher.

Cela peut-il se reproduire ?

Lorsque les 2 parents ont des chromosomes normaux, il est peu probable qu'un autre enfant naisse avec une microdélétion 19p13.3 ou tout autre trouble chromosomique. Très rarement (moins de 1 %), les 2 parents ont des chromosomes normaux d'après l'analyse de sang, mais quelques-uns de leurs ovocytes ou spermatozoïdes sont porteurs de la microdélétion 19p13.3. Ce phénomène est appelé mosaïcisme germinal et signifie que les parents dont les chromosomes semblent normaux à l'analyse de leur sang, peuvent avoir plus d'un enfant avec cette délétion.

Dans les familles où la microdélétion 19p13.3 a été héritée d'un parent, la possibilité d'avoir un autre enfant avec la microdélétion 19p13.3 est de 50 % à chaque grossesse. Cependant, l'effet de la microdélétion sur le développement, la santé et le comportement de l'enfant ne peut être prédit de manière fiable.

Votre généticien devrait être en mesure de vous conseiller avant que vous n'ayez une autre grossesse.

Références

Al-Kateb H, Hahn A, Gastier-Foster JM, Jeng L, McCandless SE, Curtis CA. 2010. Molecular characterization of a novel, de novo, cryptic interstitial deletion on 19p13.3 in a child with a cutis aplasia and multiple congenital anomalies. American Journal of Medical Genetics: 3148-3153.

Archer HL, Gupta S, Enoch S, Thompson P, Rowbottom A, Chua I, Warren S, Johnson D, Ledbetter DH, Lese-Martin C, Williams P, Pilz DT. 2005. Distinct phenotype associated with a cryptic subtelomeric deletion of 19p13.3-pter. American Journal of Medical Genetics: 38-44.

de Smith AJ, van Haelst MM, Ellis RJ, Holder SE, Payne SJ, Hashim SK, Froguel P, Blakemore AI. 2011. Chromosome 19p13.3 deletion in a patient with macrocephaly, obesity, mental retardation, and behavior problems. American Journal of Medical Genetics: 1192-1195.

Hurgoiu V, Suciu S. Occurrence of 19p- in an infant with multiple dysmorphic features. 1984. Annals of Genetics: 56-57.

Peddibhotla S, Khalifa M, Probst FJ, Stein J, Harris LL, Kearney DL, Vance GH, Bull MJ, Grange DK, Scharer GH, Kang SH, Stankiewicz P, Bacino CA, Cheung SW, Patel A. 2013. Expanding the genotype-phenotype correlation in subtelomeric 19p13.3 microdeletions using high resolution clinical chromosomal microarray analysis. American Journal of Medical Genetics: 2953-2963.

Risheg H, Pasion R, Sacharow S, Proud V, Immken L, Schwartz S, Tepperberg JH, Papenhausen P, Tan TY, Andrieux J, Plessis G, Amor DJ, Keitges EA. 2013. Clinical comparison of overlapping deletions of 19p13.3. American Journal of Medical Genetics: 1110-1116.

Siggberg L, Olsén P, Näntö-Salonen K, Knuutila S. 2011. 19p13.3 aberrations are associated with dysmorphic features and deviant psychomotor development. Cytogenetics and Genome Research: 8-15.

Souza J, Faucz F, Sotomaior V, Filho AB, Rosenfeld J, Raskin S. 2011. Chromosome 19p13.3 deletion in a child with Peutz-Jeghers syndrome, congenital heart defect, high myopia, learning difficulties and dysmorphic features: Clinical and molecular characterization of a new contiguous gene syndrome. Genetics and Molecular Biology: 557-561.

Notes :

Informations sur les groupes de soutien et associations

Rare Chromosome Disorder Support Group,
The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey. RH8 9EE. UK
Tel: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Valentin APAC
52, la Butte Églantine
F-95610 Éragny sur Oise (France)
Tel : +33 (0)1 30 37 90 97
contact@valentin-apac.org | www.valentin-apac.org

Rejoignez Unique pour des liens entre familles, de l'information et du soutien

Unique est une association à but non lucratif sans financement gouvernemental, existant seulement par les dons et allocations de bourses de recherche. Si vous souhaitez apporter votre soutien, même modeste, à nos travaux, vous pouvez déposer vos dons sur notre site Web à l'adresse suivante : www.rarechromo.org/donate

Aidez-nous à vous aider !

Ce livret d'information ne se substitue pas à un conseil médical personnel. Il est conseillé aux familles de consulter un clinicien spécialisé dans tous les domaines en relation avec le diagnostic génétique pour la prise en charge médico-sociale.

Les informations contenues dans ce guide sont considérées comme les meilleures disponibles à l'heure où nous publions. Il a été compilé par Unique et revu par Dr Bronwyn Kerr, praticien en génétique clinique, Central Manchester University Hospital NHS Foundation Trust, UK.

La version française réalisée par l'ERN ITHACA et Valentin APAC, a été vérifiée par le Dr Massimiliano Rossi et le Dr Marianne Till, généticiens cliniciens au Centre de référence des anomalies du développement, Service de génétique de l'Hôpital Femme-Mère-Enfant, Lyon, France.

Version 1.0 (CW) 2.0

Copyright © Unique 2018, 2021