

Orientation diagnostique devant un pied tombant chez l'enfant

Cyril Gitiaux

CRMR maladies neuromusculaires

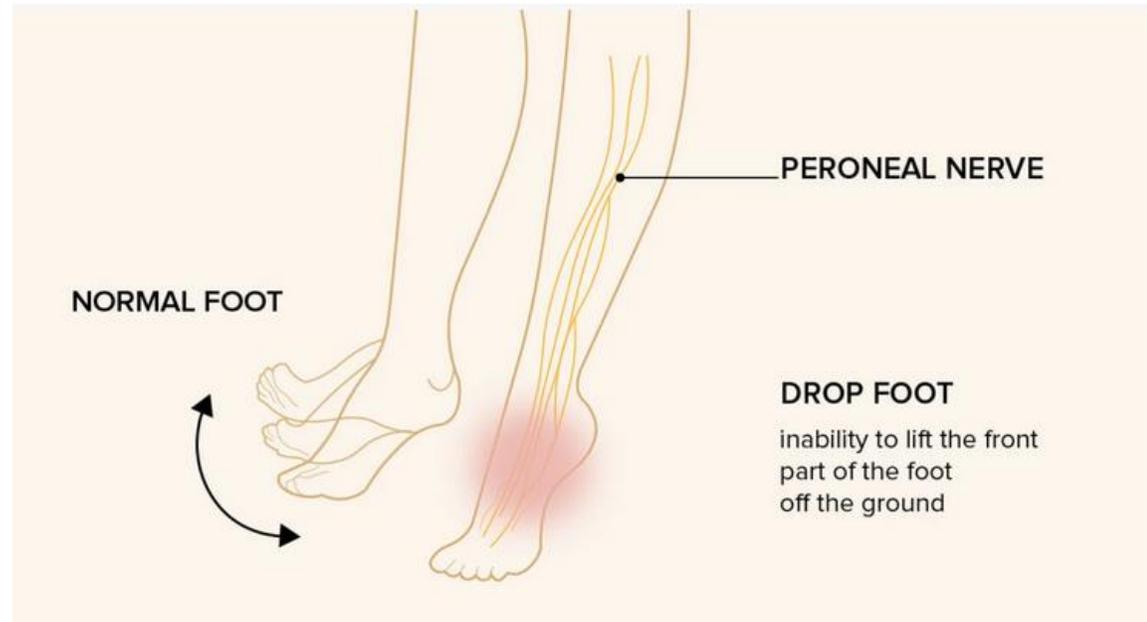
UF neurophysiologie clinique

Hôpital Necker Enfants malades, Paris

cyril.gitiaux@aphp.fr

Plan

- Marche digitigrade
- Malformations du pied
- Pied tombant aigu
- Cas cliniques





Marche digitigrade
(sur la pointe des
pieds)

Marche sur la pointe des pieds: généralités

- **Fréquente**, dite aussi marche « en équin », ou « digitigrade ».
- Peut-être temporaire lors des premiers mois d'acquisitions de la marche.
- **Si permanente et durable**, doit faire rechercher une cause neurologique.
- **La marche en équin dite « idiopathique »** (brièveté congénitale du tendon d'Achille) est **un diagnostic d'exclusion**.
- Quelque que soit la cause, **le traitement orthopédique** (simple mais souvent long...) peut être efficace (plâtres, orthèses nocturnes), évitant la chirurgie allongement du tendon d'Achille.

Marche sur la pointe des pieds: ex. clinique

- **Nature et circonstances de survenue:**

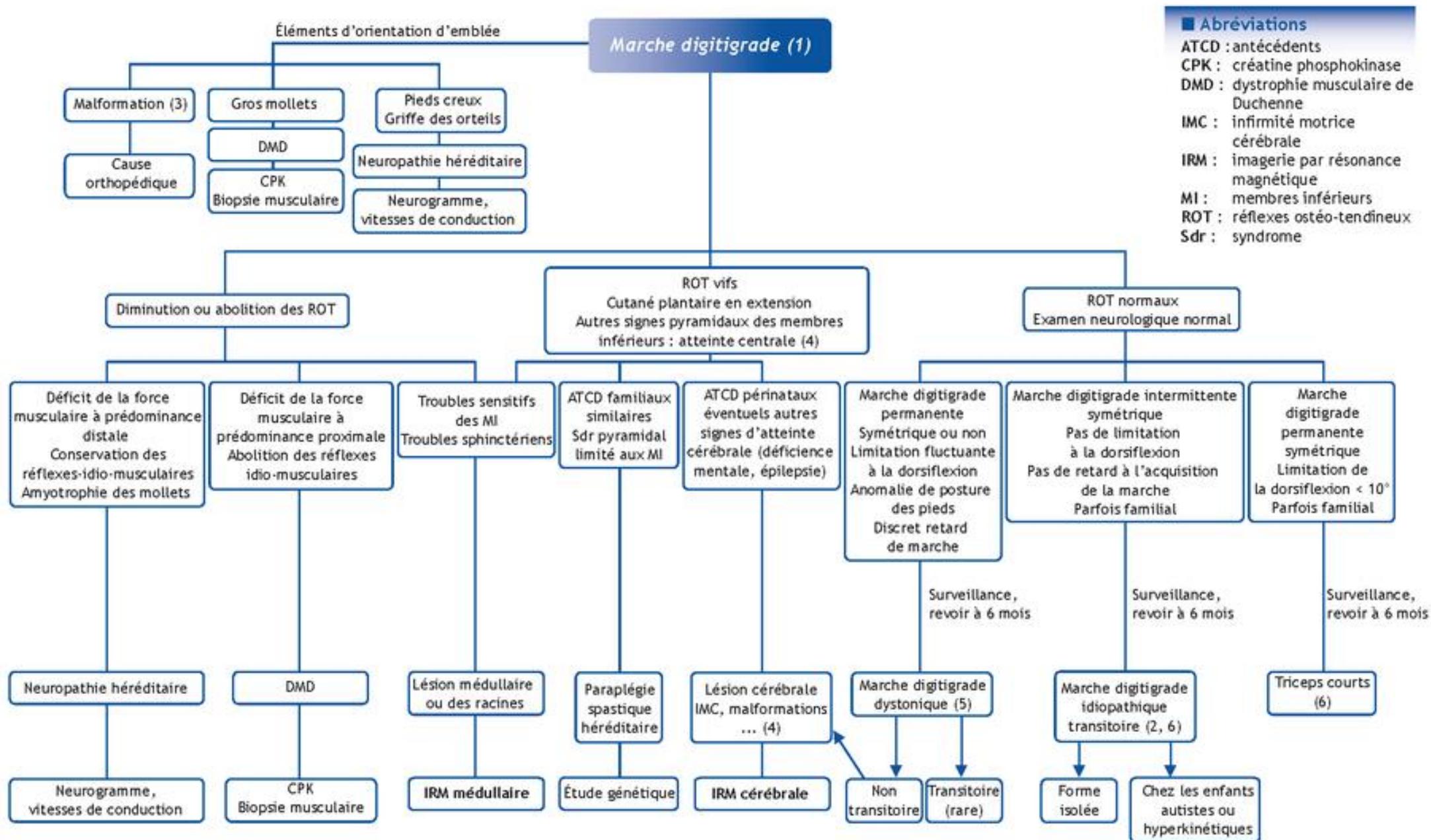
- Uni ou bilatérale?
- Marche, course ou uniquement à la course
- Intermittent/permanent
- A l'âge de la marche ou intervalle libre
- Signes associés (chutes, autres atteintes...)

- **Examen neuro-orthopédique+++**

- Marche (F+P) enfant déshabillé
- Mobilités articulaires GE GF
- Forme du pieds, orteils (pieds creux/plats, orteils en griffe)
- Trophicité des MI (amyotrophie, hypertrophie mollets)
- Sd pyramidal, spasticité
- Signe de Gowers, sauts uni bipodaux
- Signes de dysraphisme spinal (région lombo-sacrée)

Marches sur les pointes: étiologies

- **Equin unilatéral:** n'est jamais idiopathique: rechercher cause neurologique ou locale (osseuse musculaire).
- **Equin bilatéral:**
 - Idiopathique, diagnostic d'élimination
 - Troubles du spectre autistique
 - Formes frustes de diplégie spastique, paraplégie spastique héréditaire
 - Causes neuromusculaires (CMT, AF, SMA, PSH, Dystrophies...etc)
- **Les examens complémentaires:**
 - CPK, IRM cérébrale/médullaire**
 - ENMG si marche digitigrade persistante (>3 ans) ou de début tardif**





Malformations des pieds

Déformations des pieds: généralités

- **Deux situations:**
 - Malpositions/malformations du pied du nouveau-né
 - Pieds plats/pieds creux
- **Pieds bot varus équins, pieds convexes congénitaux** nécessitent un suivi orthopédique long avec chirurgies, certaines causes neurologiques sont à rechercher
- **Pieds plats** sont souvent banals, physiologiques
- **Pieds creux** sont habituellement liées à une pathologie neurologique qu'il faut rechercher

Pied bot varus équin

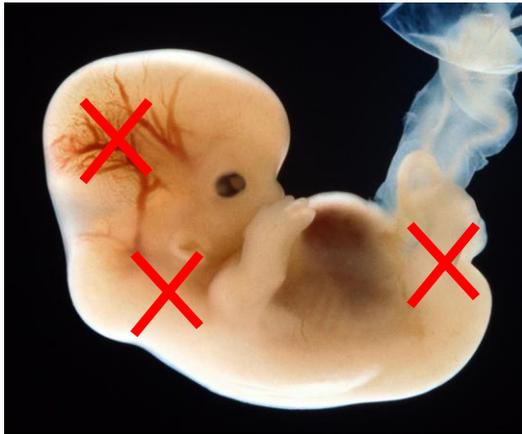


- **Malformation musculosquelettique la plus fréquente** (1/1000 naissance), défaut précoce du relèvement du pied, anomalie développementale de toute la jambe
- **Idiopathique** (unilatéral) le plus souvent, isolé
- **Certains PBVE sont bilatéraux, sont « paralytiques »**, chercher dans ce cas la cause neurologique...le bilan sera celui d'une arthrogrypose...

Arthrogrypose multiplex congenita

Limitations articulaires d'au moins 2 articulations différentes

Anomalies des structures impliquée dans la motricité



Trouble du mouvement



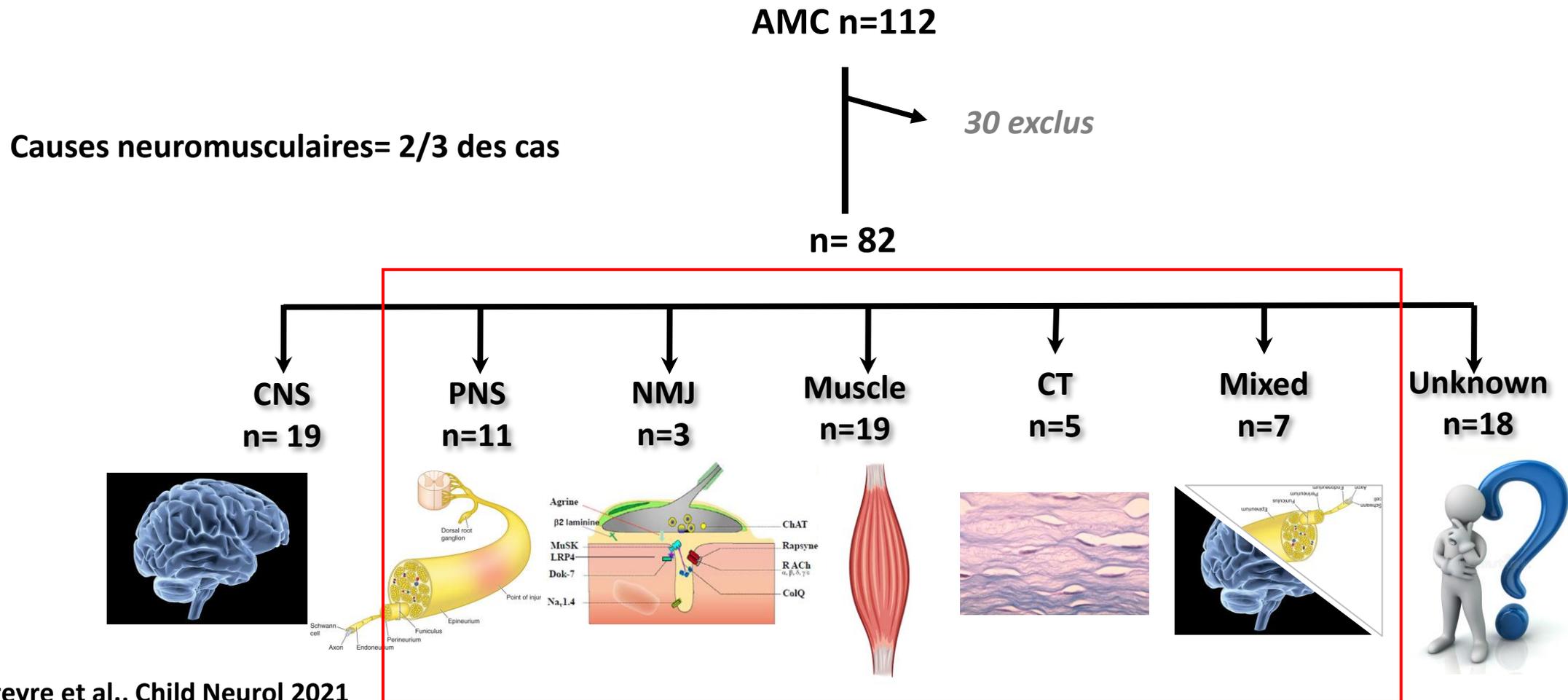
Hypomobilité foetale



Arthrogrypose

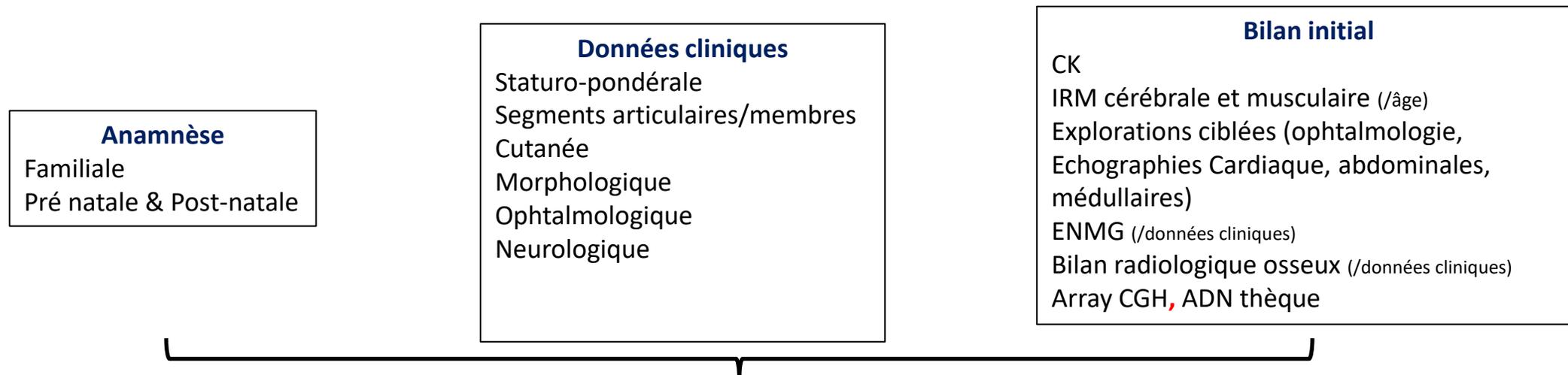
CONTINUUM

Arthrogrypose multiplex congenita



Algorithme diagnostique devant une arthrogrypose multiple congénitale

AMC, arthrogryposis multiplex congenit; AChR ab, antibodies targeting acetylcholine receptor; CK, créatine Kinase; CGH, comparative genomic hybridisation; *CHRNG*, cholinergic receptor nicotinic gamma subunit; DA, Arthrogrypose Distale; *DMPK*, Dystrophia Myotonia Protein Kinase; *ECEL1*, endothelin-converting enzyme-like 1; ENMG, electroneuromyogram; *FBN2*, fibrillin 2; *GBA1*, Glucosylceramidase Beta 1; *GBE1*, 1,4-alpha-glucan branching enzyme 1; *MYH3*, myosin heavy chain 3; NGS, next-generation sequencing; PWCR : Prader-Willi critical region; *SMN1*, Survival Motor Neuron 1; WES, whole exome sequencing; WGS, whole genome sequencing.



Anamnèse
 Familiale
 Pré natale & Post-natale

Données cliniques
 Staturο-pondérale
 Segments articulaires/membres
 Cutanée
 Morphologique
 Ophtalmologique
 Neurologique

Bilan initial
 CK
 IRM cérébrale et musculaire (/âge)
 Explorations ciblées (ophtalmologie, Echographies Cardiaque, abdominales, médullaires)
 ENMG (/données cliniques)
 Bilan radiologique osseux (/données cliniques)
 Array CGH, ADN thèque

Amyoplasie	Critères d'Arthrogrypose Distale (DA)	Hypotonie sévère ou atteinte neurologique centrale <small>(Cf Algorithme diagnostique devant une hypotonie chez le nouveau-né, Chap XXX)</small>	Absence de classification possible
Atteinte sporadique Pas d'atteinte neurologique CK normales Atteinte articulaire caractéristique Absence de masse musculaire Données IRMm et radiologiques caractéristiques = Amyoplasie Congénitale Typique → Pas d'investigation autre requise	Atteinte distale prédominante Pas d'atteinte neurologique CK normales ou légèrement élevées Symptômes caractéristiques : Bouche pincée → Freeman-Sheldon syndrome Ptosis/tongue groove/Ophtalmoplégie → <i>ECEL1</i> Arachnodactylie → <i>FBN2</i> Ptérygia multiples → <i>CHRNG</i> , <i>MYH3</i> = Arthrogrypose distale → NGS AMC, WGS	= Autres formes avec atteinte neurologique → Hypotonie sévère : <i>DMPK</i> , <i>SMN1</i> , <i>PWCR</i> → Atteintes multiorganes : recherche mitochondriopathies → AchR ab → Bilan métabolique orienté : <i>GBA1</i> , <i>GBE1</i>	= Amyoplasie atypiques ou Arthrogrypose généralisée = Arthrogryposes distales atypiques = Autres formes sans atteinte neurologique Syndromes monogéniques sans atteinte neurologique Myopathies Maladies du tissu conjonctif Causes maternelles et/ou environnementales → <i>Investigations génétiques si atteinte syndromique</i> → (WES/WGS)

Pied convexe congénital

- Déformation **très rare caractérisée par une luxation médio-tarsienne**
- **Cliniquement:**
 - saillie postérieure du talon
 - hypermobilité avec fausse réductibilité de l'avant-pied/arrière pied
 - perception de saillies au milieu plante du pied
 - silhouette convexe de profil, talon « bossu » (en piolet)
- **Dans 50% sont associés** à un syndrome polymalformatif ou pathologie neuromusculaire (notamment SMA-LED par mutations *BICD2/DYNC1H1*)

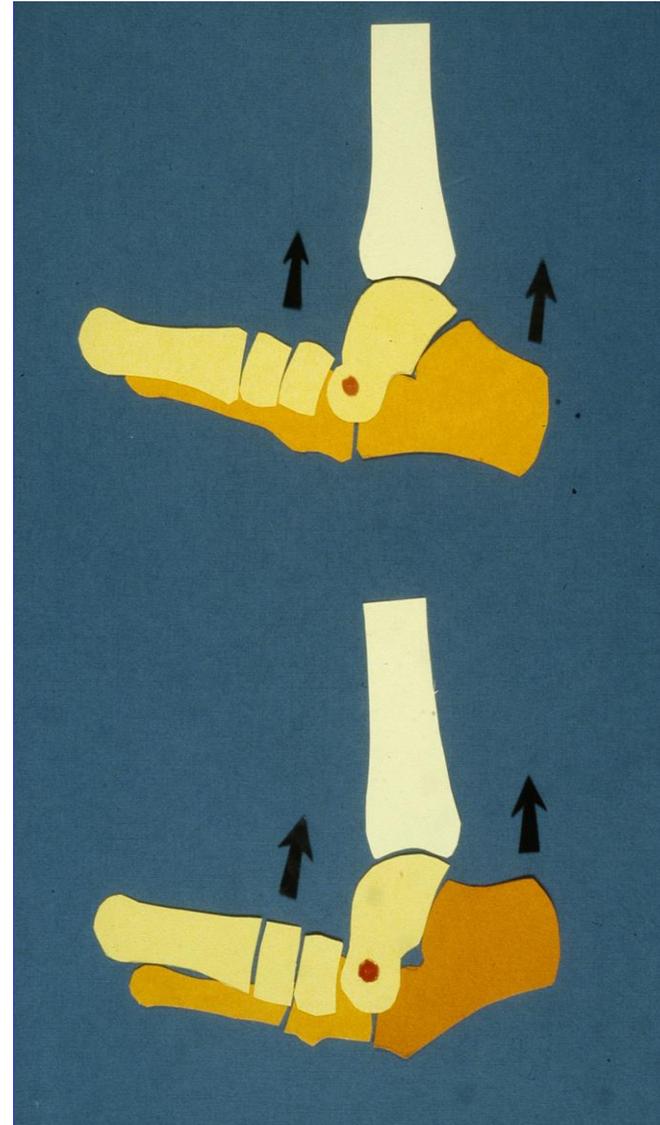




Luxation médio-tarsienne

- talo-naviculaire

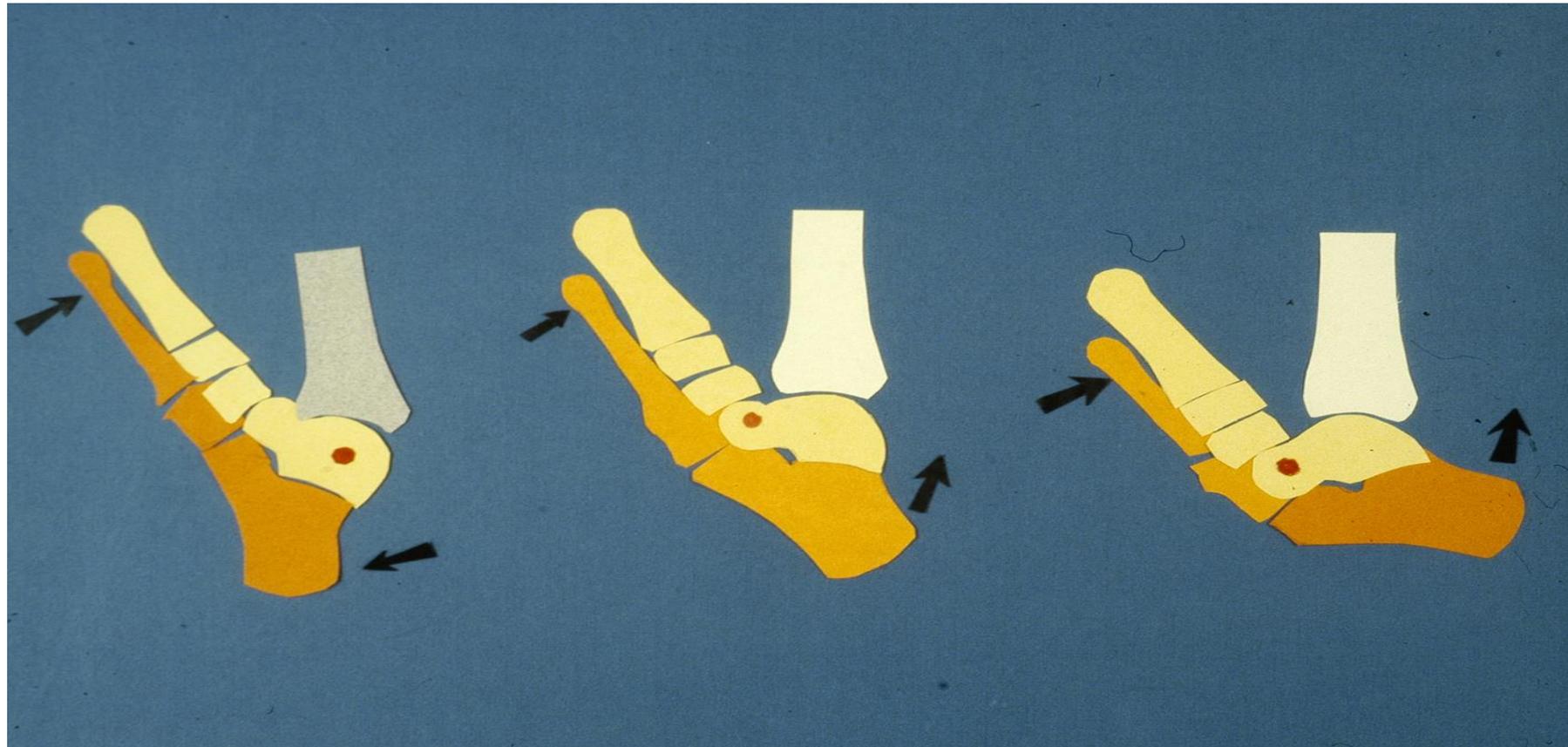
- calcanéocuboïdienne



Pied calcanéus

**Pied convexe
congénital modéré**

**Pied convexe
congénital sévère**



Pieds tombant
aigue



Pieds plats/pieds creux

- Ou pied « cavus »
- Pieds creux direct (déformation exclusive dans le plan sagittal)
- Pieds creux interne ou varus (déformation tridimensionnelle) souvent d'origine neuromusculaire
- Attention on peut avoir un pied d'aspect normal en charge
- Epreuve de marche sur les talons +++ (dorsiflexion normale 20°)
- Examen clinique: Chute premier métacarpien, griffe dynamique des orteils, étude des ROTs, force musculaire segmentaire, sd pyramidal

Pied tombant ou qui se déforme aigue/subaiguë

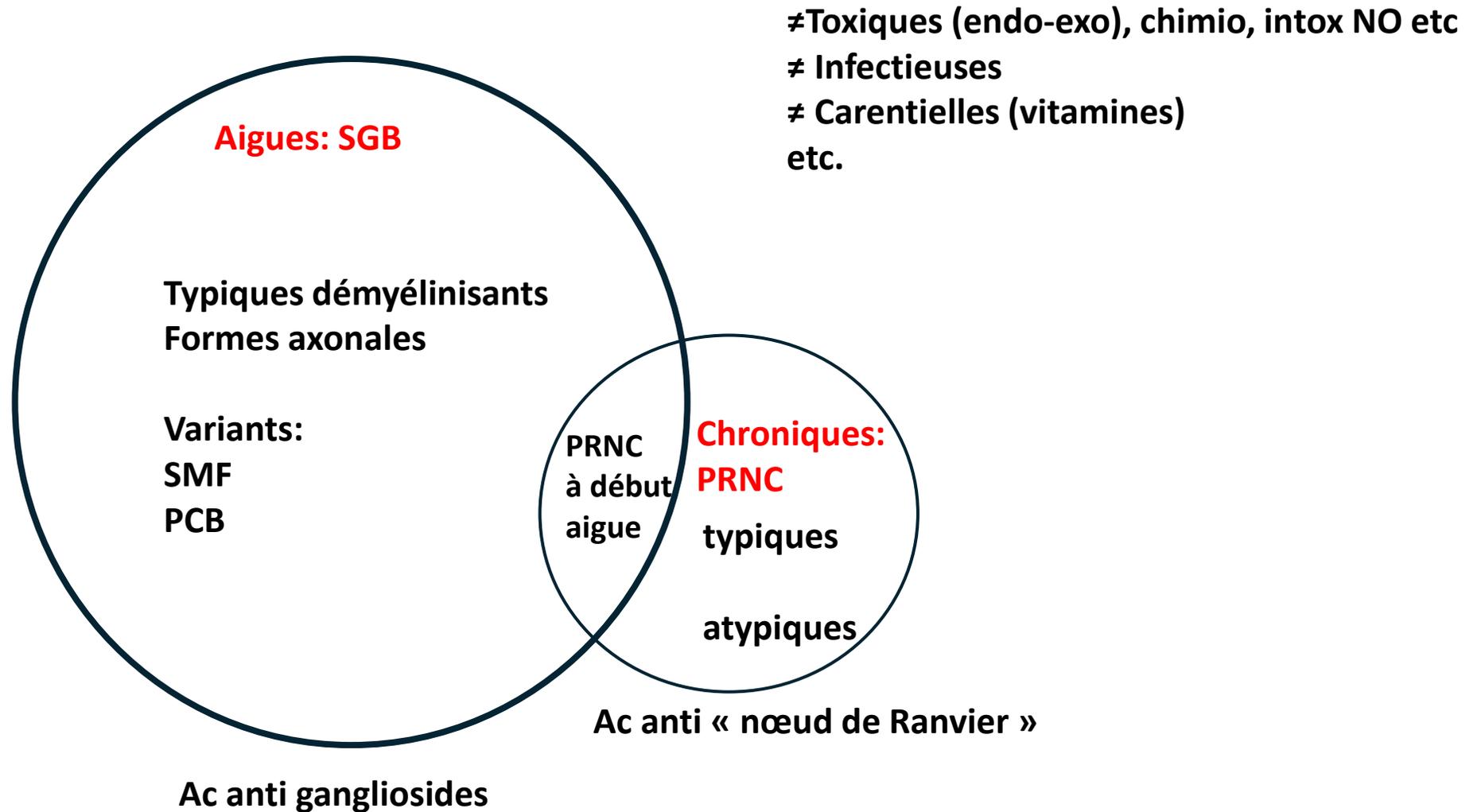
=4 situations

- 1) Steppage unilatéral aigue: **neuropathie tronculaire** du nerf fibulaire, si récidivant ou arguments familiaux, ENMG, rechercher HNPP (délétion PMP22).
- 2) Steppage bilatéral aigue: **neuropathie acquise auto-immune**..., neuropathie toxique, carences...etc
- 3) Steppage subaiguë/chronique, **très rares cas de tumeurs** (périneuriome)
- 4) Se méfier de la **dystonie** focale (Dyt1, KMT2B...etc), films+++

Neuropathie par hypersensibilité à la pression

- Atteinte tronculaire aiguë (par ordre de fréquence : **nerfs fibulaire**, ulnaire, plexus brachial, nerfs radial et médian) dans un contexte favorisant (après maintien positionnel, antécédents familiaux)
- Diagnostic génétique facile (mise en évidence d'une délétion PMP22).
- ENMG: signes parfois frustes de neuropathie sensitivomotrice démyélinisante
- Caractérisée par des épisodes récurrents de paralysie ou de paresthésies touchant un ou plusieurs troncs nerveux.
- La maladie débute le plus souvent dans l'enfance mais l'âge du premier épisode est très variable d'un individu à l'autre.

Neuropathies auto-immunes de l'enfant



SGB de l'enfant: particularités diagnostiques

Sous-types et variants	Auto-anticorps IgG fréquemment associés
Spectre syndrome de Guillain-Barré	
Forme classique (85%)	Aucun
Forme axonale motrice (AMAN) (5-10%)	Anti-GM1, anti-GD1a
Forme pharyngo-cervico-brachiale	Anti-GT1a
Forme paraparétique	Variables
Forme paralysie faciale bilatérale avec paresthésies distales	Aucun
Spectre syndrome de Miller Fisher (aréflexie, ophtalmoplégie, ataxie)	
Forme classique	Anti-GQ1b
Formes incomplètes (ophtalmoparésie aiguë, neuropathie ataxique aiguë, ptosis aigu, mydriase aiguë)	
Forme avec atteinte du système nerveux central : encéphalite de Bickerstaff	

SGB de l'enfant: particularités de l' ENMG?

- **Aide diagnostique+++** chez l'enfant si doute clinique **Repérer les formes atypiques:** formes axonales avec dénervation par exp...
- Souvent **difficile à réaliser chez ces enfants douloureux (à anticiper)**, diminution de l'excitabilité nerveuse, nécessitant le recours à des intensités de stimulation plus élevées.
- **Les anomalies enregistrées sont les mêmes que chez l'adulte** (allongement/abolition des ondes F>allongement des latences distales motrices>ralentissements des vitesses de conduction nerveuse>désynchronisation/blocs...)
- **Les blocs de conduction motrice distaux sont fréquents** et responsables d'un pattern ENMG de pseudo-atteinte axonale motrice

Devos et al., Muscle and Nerves 2013

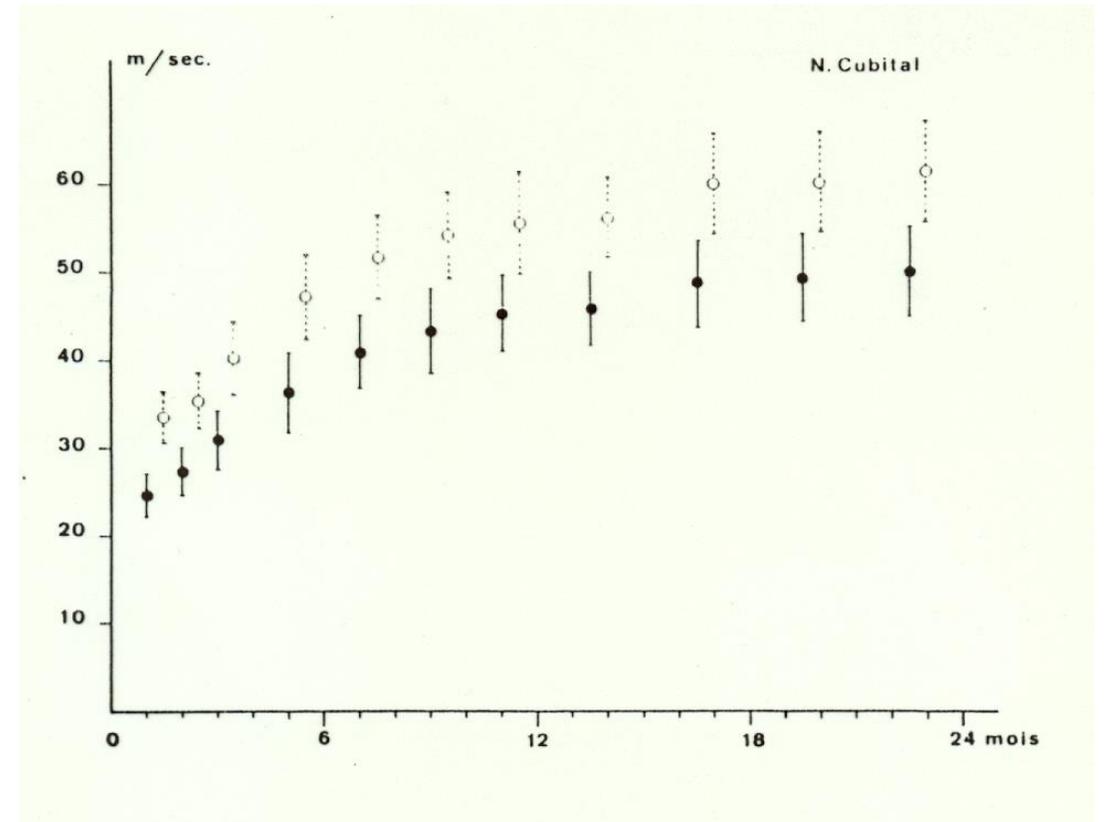
Ashbury A & Cornblath DR. Ann Neurol 1990

Delanoë et al., Ann Neurol 1998

Chareyre et al., EJPN 2017

SGB de l'enfant: particularités de l' ENMG?

- Les axones sont faiblement myélinisés à la naissance
- Durant les 3-5 premières années de vie:
 - Myélinisation progressive
 - Diamètres des axones augmentent
 - Croissance des membres
- VC similaires à celles de l'adulte vers 3-5 ans



Gamble & Breathnach. J Anat 1965

Shroder. Pathology of Peripheral Nerves. 2001

Raimbault Les conductions nerveuses de l'enfant normal 1988

SGB de l'enfant: diagnostics différentiels

Diagnostics différentiels du syndrome de Guillain-Barré.

Atteinte médullaire

Compression médullaire
Myélite aiguë transverse

Atteinte de la corne antérieure

Poliomyélite antérieure aiguë (entérovirus poliomyélitique) et autres virus

Autres atteintes des nerfs périphériques

Toxiques endogènes et exogènes
Hypermagnésémie/hypophosphatémie
Toxicité induite par les métaux lourds (arsenic, or, thallium, etc.)
Neuropathie induite par les médicaments (vincristine, etc.)
Carences vitaminiques (thiamine, B₁₂, etc.)
Déficit en pyruvate déshydrogénase
Maladie de Refsum
Porphyrie
Inflammation et infections
Maladie de Lyme
Diphtérie
CMV
VIH
Vascularite

Atteintes de la jonction neuromusculaire

Myasthénie auto-immune (bloc postsynaptique)
Botulisme (bloc présynaptique)

Atteinte du muscle

Dermatomyosites
Troubles métaboliques ou hydroélectrolytiques hyper- ou hypokaliémie



- **Progression rapide du déficit (<24h):** Lyme, PP, toxiques, porphyries...)
- **Troubles sphinctériens :** atteinte médullaire (myélite, tumeur)
- **Asymétrie marquée de l'atteinte motrice:** Sd polio, polio like, vascularite
- **Atteinte oculaire et/ou des fonctions bulbaires :** Botulisme (myosis, constipation), diphtérie
- **PL:** >10 éléments (médiane de la cellularité : 5 cellules) et/ou persistance hyperprotéinorachie >1g/l au-delà de J10

CMV : cytomégalovirus ; VIH : virus de l'immunodéficience acquise.

SGB de l'enfant: diagnostics différentiels

- **Eliminer d'abord ce qui n'est pas une polyradiculonévrite:**
 - Atteinte médullaire: compression, myélite (IRM)
 - Autres causes d'ataxies aiguës...
 - Atteinte musculaire: dermatomyosite (CPK?)
 - Spondylodiscite/sacroillite (IRM)
 - Atteinte de la jonction neuromusculaire: myasthénie, botulisme
 - Troubles du métabolisme de la vit B12, carences B1 B6
 - Paralysies dyskaliémiques (K+? Rare+++)

SGB de l'enfant: diagnostics différentiels

- **Autres atteintes du nerfs périphériques:**

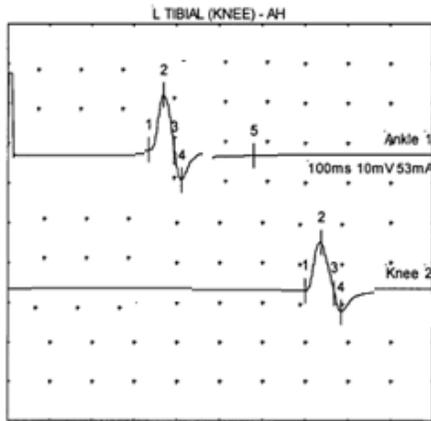
- Lyme, diphtérie
- Toxiques et chimiothérapies
- Vascularite (LED)
- Leucodystrophie métachromatique/Krabbe
- Syndrome d'activation macrophagique (Chediak Higashi)
- Porphyries aiguës intermittentes
- Déficit CD59 (anémie hémolytique)
- Cytopathies mitochondriales (POLG...)

- **Atteinte de la corne antérieure:**

- Poliomyélite antérieure aiguë (entérovirus poliomyélitique) et autres virus.

SGB de l'enfant: diagnostics différentiels

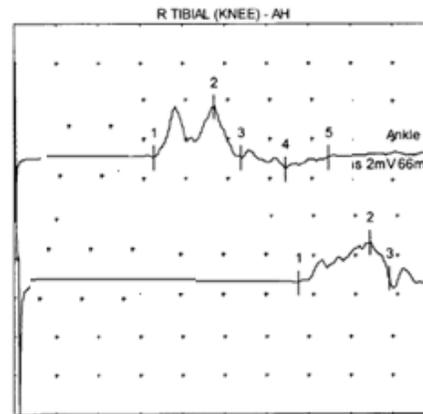
Ralentissement homogène



- CMT
- Parfois prédisposant PRNC/SGB

Causes héréditaires

Ralentissement non homogène



Causes acquises

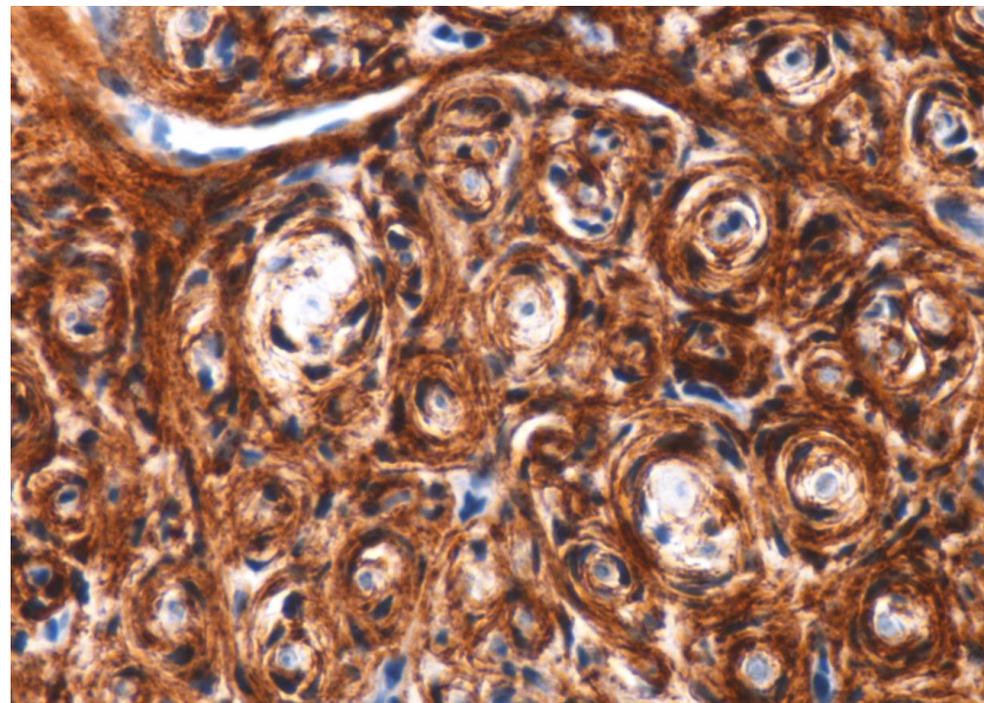
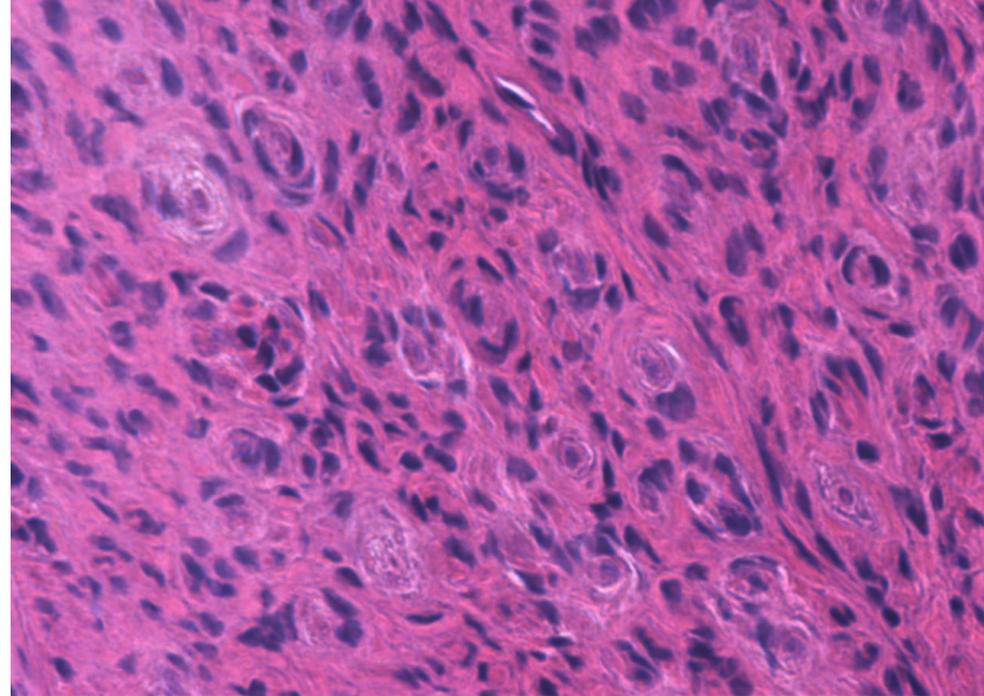
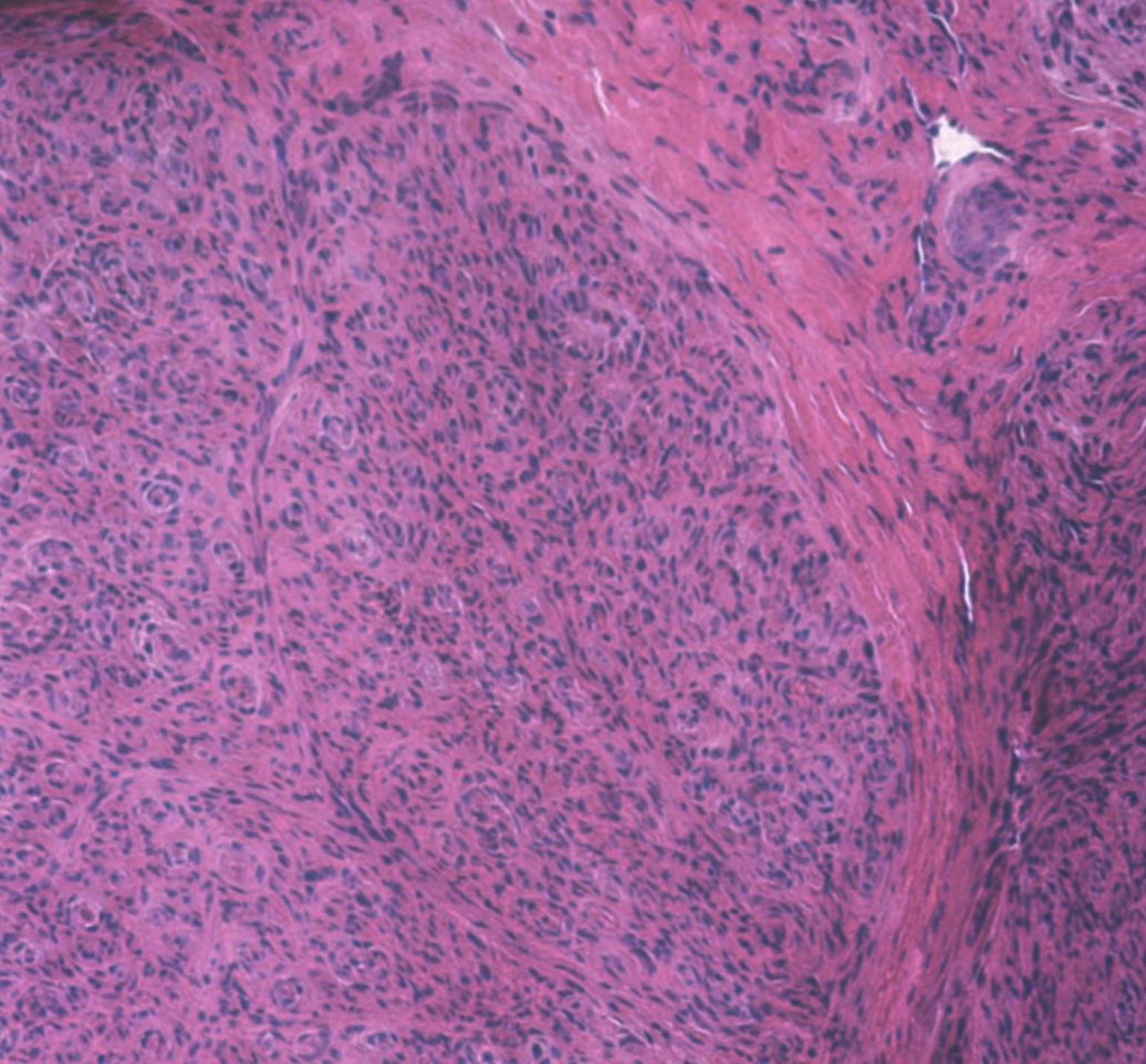
- SGB
- PRNC
- Toxiques
- Krabbe
- L. métachromatique
- Syndrome de Cockayne
- Adrenoleucodystrophie
- Mito (PoIG, MNGIE...)
- Transport Vit
- HNPP
- CMT: *FIG4 SH3TC2 GJB1 SPTLC1 PMP22 MPZ SIMPLE...*

Quels sont les diagnostics différentiels dans le contexte d'une atteinte acquise tronculaire ou plexique chez l'enfant avec hypertrophie nerveuse ?

- Polyradiculonécrite inflammatoire chronique (type Lewis Sumner chez l'adulte)
- Neuropathie héréditaire CMT hypertrophique.
- Infiltration nerveuse par une pathologie systémique type sarcoïdose, lymphome
- Tumeur primitive nerveuse: neurofibrome, schwannome, péricyome.

Périneuriome

- Age médian de début variable : 13 A (8-26), âge médian du diagnostic: 18 A (12-34)
- La localisation peut être sciatique (42%), médian (13,5%), radial (12%), plexique (12%).
- Le traitement est souvent palliatif mais des possibilités de thérapies ciblées peuvent être envisagées:
 - 53% traitement conservateur (pas d'évolution dans 67% mais recul faible: 11 mois; dégradation dans 29%)
 - Traitement chirurgical :
 - Résection +/- greffe (62%)
 - Neurolyse (25%)
 - Palliatif (12%)



Cas cliniques

Cas clinique 1

- 3 ans, fille, vue pour démarche en équin bilatéral remarquée dès l'acquisition de la marche (18 mois)
- ATCD prématuré 34 SA
- Développement PM normal par ailleurs, agitation psychomotrice en PSM
- A l'examen: strabisme intermittent OG, secousses cloniques des triceps, signe de BBK, dorsiflexion GF 10°, spasticité des ischio-jambiers.

Cas clinique 2

- 5 ans, garçon, vu pour démarche en équin bilatéral apparue depuis deux ans, intermittentes puis permanente depuis 6 mois
- Marche acquise normalement 14 mois
- Chûtes de plus en plus fréquentes depuis l'âge de 3 ans, fatigable (demande les bras), montée difficile des escaliers
- A l'examen, rétraction des triceps GF 5°, hypertrophie des mollets, hyperlordose lombaire, relevé du sol avec nécessité d'un appui.

Cas clinique 3

- 8 ans, garçon, vu pour démarche anormale avec chûtes de plus en plus fréquentes
- ATCD à 4 ans pieds plats ayant nécessité des semelles orthopédiques, avec bonne correction
- A l'examen marche se fait en levant le genou et en trainant le bout du pied, marche sur les talons et sauts unipodaux impossibles, amyotrophie des mollets, pieds creux, première commissure mains « molle », ROTs abolis, pas de scoliose.

Cas clinique 4

- 12 ans, garçon, ne peut plus sauter en longueur et hauteur au sport depuis quelques mois
- ATCD rééducation depuis 3 ans par une orthophoniste car son visage est dit inexpressif
- A l'examen, ne peut pas gonfler les joues, lors de l'occlusion forcée des paupières, les cils restent visibles, ne peut se relever du sol sans appui...

Cas clinique 5

- 8 ans, fille, vue pour démarche anormale avec pieds creux, chutes de plus en plus fréquentes à la danse.
- Début à 6 ans, pas d'autres ATCD, scolarité normale
- A l'examen: ataxie proprioceptive, ROTs absents, pieds creux, examen oculomoteur normal

Cas clinique 6

- 3 ans, garçon, vue à la demande des orthopédistes pour PBVE bilatéraux
- Née à terme, ATCD néonataux PBVE, DAN amniocentèse
- Marche acquise 15 mois, retard acquisition langage, troubles du comportement
- A l'examen hypomimie faciale, occlusion labiale impossible, se relève en 2 temps, PBVE

Cas clinique 7

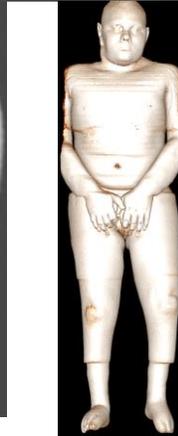
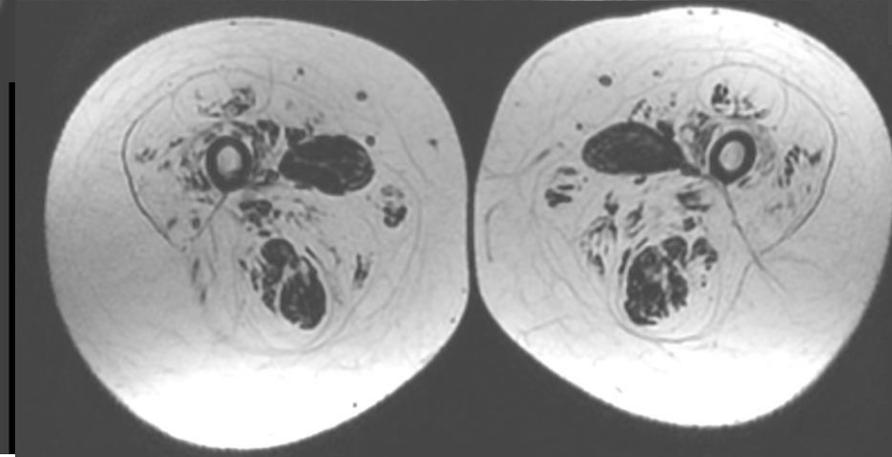
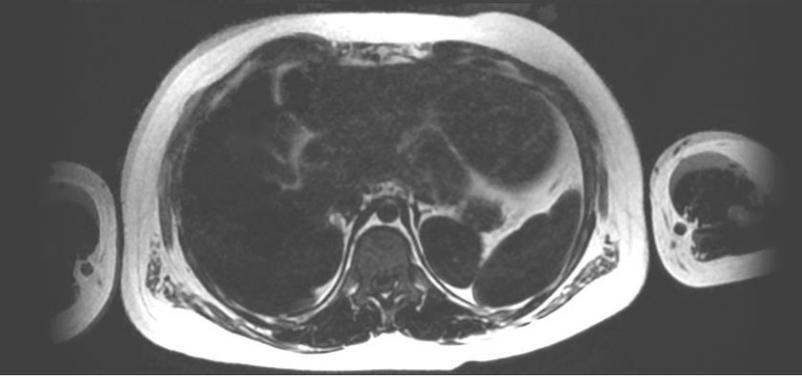
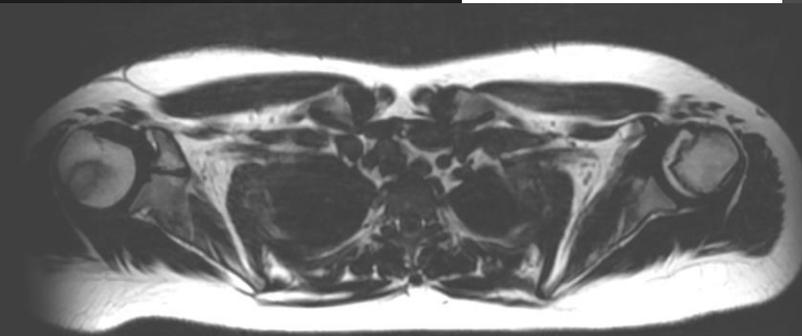
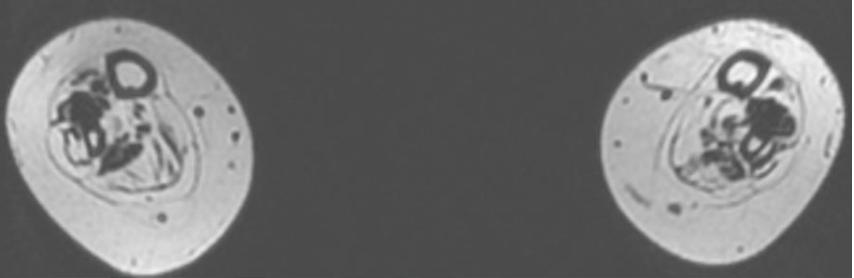
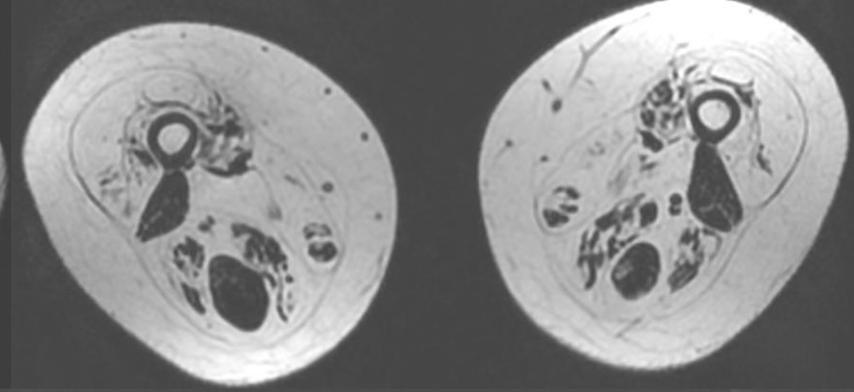
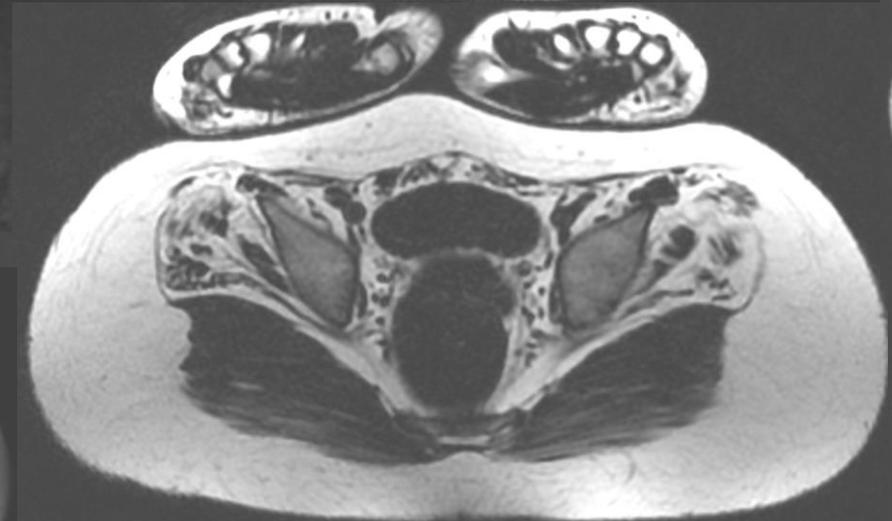
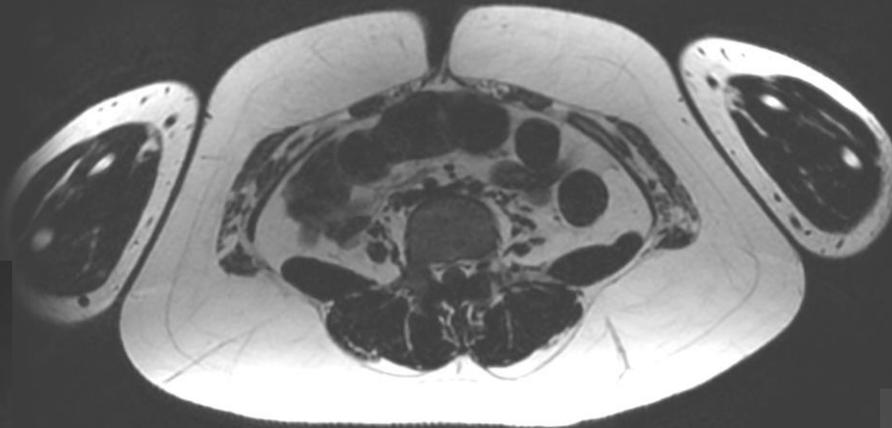
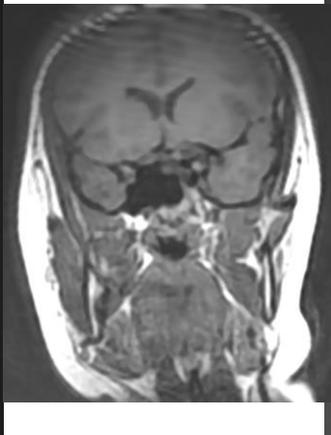
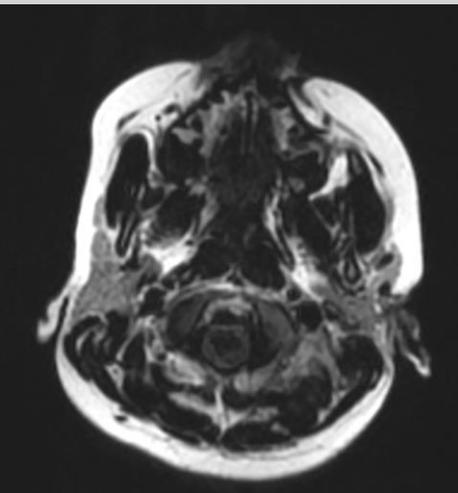
- 6 ans, vu pour pied droit tombant aigue, sans traumatisme
- Steppage, marche sur le talon impossible, ROTs présents
- ENMG: paralysie fibulaire au col isolé
- Revu 4 ans après pour pour récurrence du pied tombant droit ...

Cas clinique 8

- Garçon de 10 ans, suivi depuis la naissance pour des pieds convexes opérés
- 6ème enfant de la fratrie, 5 sœurs aînées bien portantes. Les parents sont apparentés d'origine pakistanaise
- A toujours eu une très bonne force au niveau des membres supérieurs
- Se déplace en FRM depuis l'âge de 6 ans
- Scolarité normale en CM2, sont décrits des troubles attentionnels
- A l'examen: Atteinte exclusive aux 2 membres inférieurs avec une atteinte à la fois distale et mais surtout proximale. Amyotrophie des 2 jambes, symétrique, avec ROTs faibles ou absents, on note une flexion plantaire et dorsale pieds ce bonne qualité même contre résistance, atteintes des fléchisseurs de hanches et quadricipitale importante et à moindre degrés des fessiers. Marche possible sur quelques pas dandinante avec 2 béquilles .Pas de scoliose. Pas de syndrome pyramidal ni cérébelleux. Pas d'anomalies cutanées.

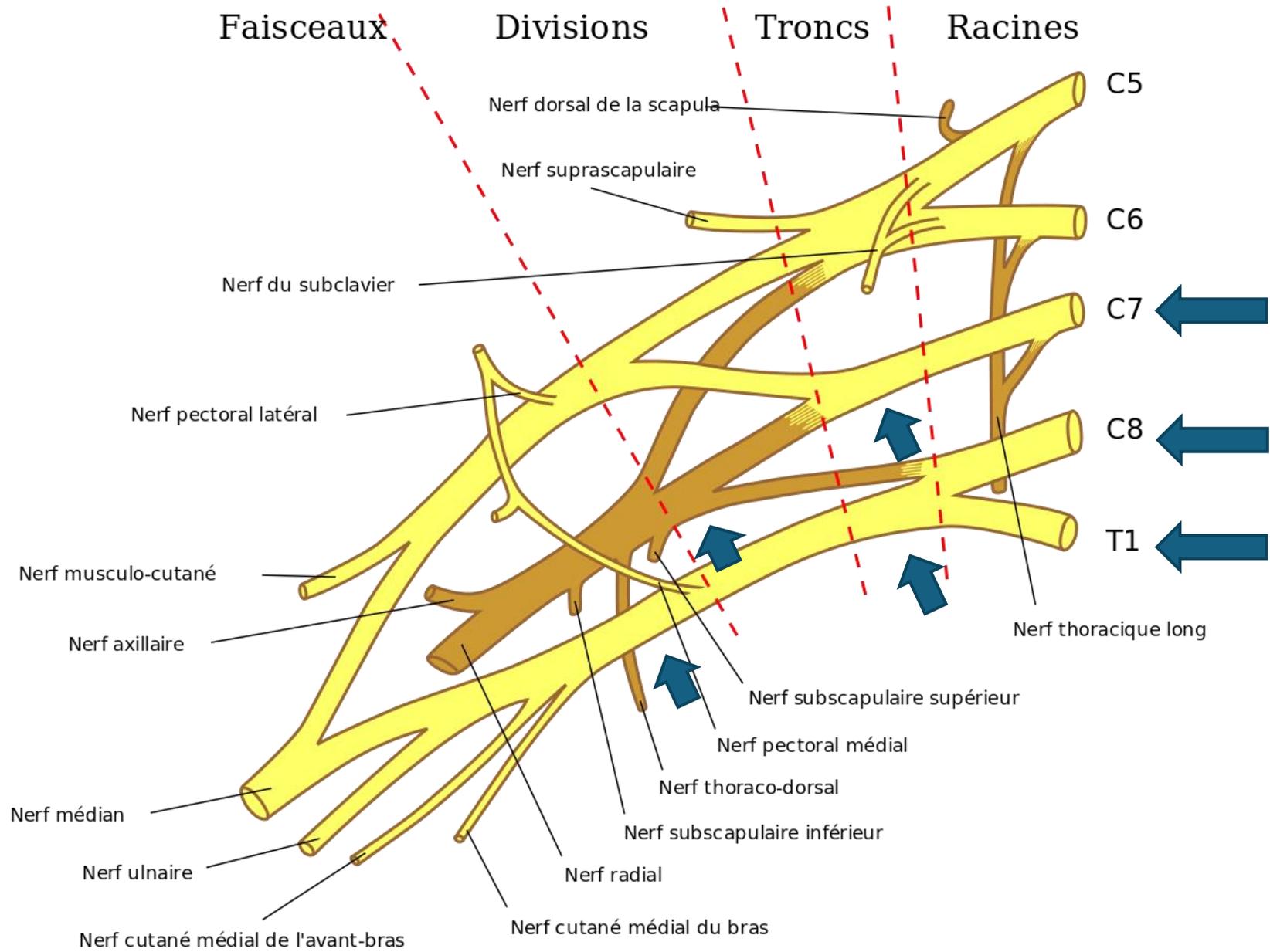
Examen demandé par le Docteur Cyril Gitiaux
Service du Professeur Isabelle Desguerre
Hôpital Necker/ enfants malades, Paris

INDICATION
Déficit moteur pelvien sévère chez un garçon de 10 ans, avec atteinte de la corne antérieure.
Pas de syndrome pyramidal ni de spasticité.
Pas d'anomalie des fonctions cognitives.
Étude NGS en cours



Cas clinique 9

- Fille de 7 ans, développement psychomoteur normal, marche acquise 12 mois.
- Identification par la famille vers l'âge de 2 ans d'une asymétrie des membres inférieurs avec un membre inférieur droit plus gros que le membre inférieur gauche, cette asymétrie s'aggrave
- Pas de facteur déclenchant initial repéré, pas de douleur, fièvre etc.
- A l'examen: Asymétrie de longueur de jambe 2 cm pieds nus compense à G et marche sur la pointe. Peut courir sauter. Déficit distal global du pied 4/5, amyotrophie jambe gauche (le mollet droit a une circonférence de 25 cm pour un mollet gauche à 21 cm, mesure 10 cm sous la rotule). Pas d'amyotrophie de la cuisse, fesse gauche. Relevé du sol normal. Motricité normale aux MS. ROTs faibles à gauche.



Cas clinique 10

- Fille, 15 jours
- Première enfant d'un couple non apparenté. Pas d'antécédent familiale notable. Grossesse spontanée. DPNI Trisomie 13,18,21 négatif. Echographies anténatales ont montré au T2 des pouces adductus avec une suspicion de pieds bots varus équin.
- CGH à partir d'une amniocentèse sans déséquilibre. Réalisation d'une IRM à 32SA mettant en évidence une position en opisthotonos. Réalisation d'un exome trio ne montrant pas de variant significatif.
- Accouchement par césarienne programmée à 39+3 SA PN 2900g (p21) TN 45 cm (p1) PCN 37 cm (p98). Troubles déglutition (commence à prendre 10 20 ml) hypotonie axiale, particularités morphologiques avec pouces adductus et malformation des pieds en piolet (pieds convexes congénitaux ?). Bon contact pas de FL vue oculomotrité nle à priori pas de troubles de la motricité faciale microretrognathisme palais ogival. ROTs absents
- PC 36 PT 33

Cas clinique 10

- ENMG :
- Etude des conductiones sensibles et motrices montrant une possible diminution des amplitudes des réponses motrices aux membres inférieurs (mais à interpréter avec précaution étant donné les déformations des pieds). Conservation de réponses sensibles et de vitesses de conductiones qui semblent normales.
- Etude EMG de détection anormale et en faveur d'une dénervation chronique dans l'ensemble des muscles testés.
- **Au total, de ces résultats on retient la très probable présence d'une neuropathie ou neuronopathie axonale motrice (atteinte de la corne antérieure) pouvant expliquer une partie ou l'ensemble des signes cliniques. Résultats à confronter au reste du bilan morphologique et génétique en cours.**



Cas clinique 10

- Quel bilan?

NOM: Fœtus
Analyse: Exome trio
Projet: NGS2024_8421
Référénts:
Lecteur:

Couple	Non apparenté
Antécédents familiaux	G1P0
Histoire CI	DDG 06/05/2024- 31SA T1, echo 12+3 RAS : LCC 61.5, CN 1.4mm PAPP-A 1.13, Mom, b-HCG: &,0 Mom. Risque combiné 1/679, DPNI négatif Echo T2 23+6SA: pouces en flexion pendant tout l'examen. Suspicion malposition des pieds. Echo de contrôle 25+2 SA: Adductus bilatéral des pouces , bonne ouverture des autres doigts. Suspicion de varis équin, mais fœtus en siège complet Echo DAN 26+1 le 22/10/2024 : pouces adductus bilatéral pendant tot l'examen. Pieds d'aspect et position habituels.
Explorations CI	CGH normale

TAB négatif

Objet : RE: Patient de néonatalogie - Namelia MEKKY

bonjour

j'ai mis le CR ENMG sur orbis

il montre une très probable neuropathie axonale motrice qui peut expliquer une partie du tableau clinique (hypotonie rots absents tr déglutition pieds convexes congénitaux, à voir comment les orthopédistes les classent)

a rediscuter avec le reste du bilan morpho et la génétique, étudier BICD2/DYNC1H.

Cyril

Bonjour à toutes les 2

j'ai revu MEKKY Namelia la petite de Madame MEKKY Melody exome trio antenatal pour pouce adductus

Le tableau postnatal est le suivant : Syndrome arthrogryposique avec sur le plan orthopédique: pouce flexus adductus, LCH bilatérale et pieds convexes typiques.

sur le plan neuro: bon contact, bonne succion, hypertonie du plan postérieur.

évocation d'un syndrome SMA-LED+ :

IRM cérébrale et médullaire normale, ENMG : probable neuropathie axonale motrice

POurriez vous regarder les gènes BICD2 et DYNC1H1 ?

merci

anne

varsome	igv	alamut	var_name	trio	gnomad	deja_vu	validations	transcripts																																																																																																	
V			9-95483198-A-G	<table border="1"> <tr><td>MEK_MEL_6124GM007803</td><td>he</td><td>43%</td><td>7</td><td>+</td></tr> <tr><td>MEK_NAD_6124GM007802</td><td>-</td><td>-</td><td>14</td><td>-</td></tr> <tr><td>MEK_FET_6124CY014978</td><td>he</td><td>40%</td><td>5</td><td>+</td></tr> </table>	MEK_MEL_6124GM007803	he	43%	7	+	MEK_NAD_6124GM007802	-	-	14	-	MEK_FET_6124CY014978	he	40%	5	+	<table border="1"> <tr><th>AC</th><th>Ho</th><th>Max</th><th>Min</th><th>AN</th></tr> <tr><td>1600</td><td>186</td><td>afr 0.0083</td><td>as 0.4446</td><td>31388</td></tr> </table>	AC	Ho	Max	Min	AN	1600	186	afr 0.0083	as 0.4446	31388	<table border="1"> <tr><th>Pr</th><th>Sa</th><th>Ho</th></tr> <tr><td>280</td><td>646</td><td>38</td></tr> <tr><th>other</th><td></td><td></td></tr> <tr><td>34</td><td>64</td><td>5</td></tr> <tr><th>dev</th><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><th>Run</th><td></td><td>2/15</td></tr> </table>	Pr	Sa	Ho	280	646	38	other			34	64	5	dev						Run		2/15	<table border="1"> <tr><th>HGMD</th><th>Clinvar</th><th>Local</th></tr> <tr><td>-</td><td>Benign</td><td>-</td></tr> </table>	HGMD	Clinvar	Local	-	Benign	-	<table border="1"> <tr><th>consequence</th><th>enst</th><th>nm</th><th>ccds</th><th>appris</th><th>exon</th><th>nomenclature</th><th>codons</th><th>codons_AA</th><th>polyphen</th><th>sift</th><th>cadd</th><th>revel</th><th>dbcsnv</th><th>spliceAI</th></tr> <tr><td>Intronic</td><td>ENST00000375512</td><td>NM_015250</td><td>CCDS6700</td><td>P4</td><td>-161_ex4</td><td>c.607-161T>C</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>5</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr> </table>	consequence	enst	nm	ccds	appris	exon	nomenclature	codons	codons_AA	polyphen	sift	cadd	revel	dbcsnv	spliceAI	Intronic	ENST00000375512	NM_015250	CCDS6700	P4	-161_ex4	c.607-161T>C	-	-	-	-	5	-	-	-															
MEK_MEL_6124GM007803	he	43%	7	+																																																																																																					
MEK_NAD_6124GM007802	-	-	14	-																																																																																																					
MEK_FET_6124CY014978	he	40%	5	+																																																																																																					
AC	Ho	Max	Min	AN																																																																																																					
1600	186	afr 0.0083	as 0.4446	31388																																																																																																					
Pr	Sa	Ho																																																																																																							
280	646	38																																																																																																							
other																																																																																																									
34	64	5																																																																																																							
dev																																																																																																									
Run		2/15																																																																																																							
HGMD	Clinvar	Local																																																																																																							
-	Benign	-																																																																																																							
consequence	enst	nm	ccds	appris	exon	nomenclature	codons	codons_AA	polyphen	sift	cadd	revel	dbcsnv	spliceAI																																																																																											
Intronic	ENST00000375512	NM_015250	CCDS6700	P4	-161_ex4	c.607-161T>C	-	-	-	-	5	-	-	-																																																																																											
V			9-95480142-T-C	<table border="1"> <tr><td>MEK_MEL_6124GM007803</td><td>-</td><td>-</td><td>132</td><td>-</td></tr> <tr><td>MEK_NAD_6124GM007802</td><td>he</td><td>48%</td><td>135</td><td>+</td></tr> <tr><td>MEK_FET_6124CY014978</td><td>he</td><td>45%</td><td>168</td><td>+</td></tr> </table>	MEK_MEL_6124GM007803	-	-	132	-	MEK_NAD_6124GM007802	he	48%	135	+	MEK_FET_6124CY014978	he	45%	168	+	<table border="1"> <tr><th>AC</th><th>Ho</th><th>Max</th><th>Min</th><th>AN</th></tr> <tr><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr> </table>	AC	Ho	Max	Min	AN	-	-	-	-	-	<table border="1"> <tr><th>Pr</th><th>Sa</th><th>Ho</th></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><th>other</th><td></td><td></td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><th>dev</th><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><th>Run</th><td></td><td>2/15</td></tr> </table>	Pr	Sa	Ho	0	0	0	other			0	0	0	dev						Run		2/15	<table border="1"> <tr><th>HGMD</th><th>Clinvar</th><th>Local</th></tr> <tr><td>DM?</td><td>-</td><td>-</td></tr> </table>	HGMD	Clinvar	Local	DM?	-	-	<table border="1"> <tr><th>consequence</th><th>enst</th><th>nm</th><th>ccds</th><th>appris</th><th>exon</th><th>nomenclature</th><th>codons</th><th>codons_AA</th><th>polyphen</th><th>sift</th><th>cadd</th><th>revel</th><th>dbcsnv</th><th>spliceAI</th></tr> <tr><td>Missense</td><td>ENST00000356884</td><td></td><td>CCDS35064</td><td>ALT2</td><td>exon6</td><td>c.2195A>G</td><td>GAG/GGG</td><td>E732G</td><td>0.856</td><td>-</td><td>31</td><td>0.72</td><td>-</td><td>-</td></tr> <tr><td>Missense</td><td>ENST00000375512</td><td>NM_015250</td><td>CCDS6700</td><td>P4</td><td>exon6</td><td>c.2195A>G</td><td>GAG/GGG</td><td>E732G</td><td>0.911</td><td>-</td><td>31</td><td>0.72</td><td>-</td><td>-</td></tr> </table>	consequence	enst	nm	ccds	appris	exon	nomenclature	codons	codons_AA	polyphen	sift	cadd	revel	dbcsnv	spliceAI	Missense	ENST00000356884		CCDS35064	ALT2	exon6	c.2195A>G	GAG/GGG	E732G	0.856	-	31	0.72	-	-	Missense	ENST00000375512	NM_015250	CCDS6700	P4	exon6	c.2195A>G	GAG/GGG	E732G	0.911	-	31	0.72	-	-
MEK_MEL_6124GM007803	-	-	132	-																																																																																																					
MEK_NAD_6124GM007802	he	48%	135	+																																																																																																					
MEK_FET_6124CY014978	he	45%	168	+																																																																																																					
AC	Ho	Max	Min	AN																																																																																																					
-	-	-	-	-																																																																																																					
Pr	Sa	Ho																																																																																																							
0	0	0																																																																																																							
other																																																																																																									
0	0	0																																																																																																							
dev																																																																																																									
Run		2/15																																																																																																							
HGMD	Clinvar	Local																																																																																																							
DM?	-	-																																																																																																							
consequence	enst	nm	ccds	appris	exon	nomenclature	codons	codons_AA	polyphen	sift	cadd	revel	dbcsnv	spliceAI																																																																																											
Missense	ENST00000356884		CCDS35064	ALT2	exon6	c.2195A>G	GAG/GGG	E732G	0.856	-	31	0.72	-	-																																																																																											
Missense	ENST00000375512	NM_015250	CCDS6700	P4	exon6	c.2195A>G	GAG/GGG	E732G	0.911	-	31	0.72	-	-																																																																																											

BICD2(NM_001003800.2):c.2195A>G
p.(Glu732Gly) Jj



Nomenclatures

Features	Values
HGNC gene symbol (ID):	BICD2 (17208)
HGVS DNA on transcript:	NM_001003800.2:c.2195A>G MD canonical MANE Select
HGVS RNA:	r.(?)
HGVS Protein:	NP_001003800.1:p.(Glu732Gly)
HGVS genomic (hg19):	chr9:g.95480142T>C
HGVS strict genomic (hg19):	NC_000009.11:g.95480142T>C
pseudo VCF (hg19):	9-95480142-T-C
HGVS genomic (hg38):	chr9:g.92717860T>C
HGVS strict genomic (hg38):	NC_000009.12:g.92717860T>C
pseudo VCF (hg38):	9-92717860-T-C

Positions

Features	Values
Position in transcript:	Exon 6
Position / splice site	64 bp from donor
Position / protein	732 / 855
Position / domain	Region:Interaction with RANBP2 (590 - 824) Region:Interacts with RAB6A (666 - 814)
Position tolerance	0.42 : intolerant - Transcript view
Wild type sequence	GAGACCATGATGAAGCTGCGCAATG A GCTCAAGGCCCTCAAGGAGGACGCA
Mutant sequence	GAGACCATGATGAAGCTGCGCAATG G GCTCAAGGCCCTCAAGGAGGACGCA

Population Frequencies and Databases

Features	Values
gnomAD exome:	No match in gnomAD exome
gnomAD genome:	No match in gnomAD genome
gnomAD exome (non cancer):	No match in gnomAD exome
gnomAD v4 Genome:	No match in gnomADv4 Genome
gnomAD v4 Exome:	No match in gnomADv4 Exome
dbSNP rsid:	No match in dbSNP v156
Clinvar Germline:	No match in Clinvar v20250202
ClinGen EvRepo:	This variant has not yet been assessed by the ClinGen experts groups.
hg38 InterVar:	Uncertain significance with the following criteria: PM1 PM2
GeneBe:	Likely pathogenic with the following criteria: PM1 PM2 PP2 PP3_Moderate
LOVD Matches:	No match in LOVD public instances

Whole-exome sequencing is a valuable diagnostic tool for inherited peripheral neuropathies: Outcomes from a cohort of 50 families

T Hartley ¹, J D Wagner ¹, J Warman-Chardon ^{1,2}, M Tétreault ³, L Brady ⁴, S Baker ⁵, M Tarnopolsky ⁴, P R Bourque ⁶, J S Parboosingh ⁷, C Smith ⁷, B McInnes ⁷, A M Innes ^{7,8}, F Bernier ^{7,8}, C J Curry ⁹, G Yoon ¹⁰, G A Horvath ¹¹, E Bareke ³, M Gillespie ¹, FORGE Canada Consortium; Care4Rare Canada Consortium; J Majewski ³, D E Bulman ¹, D A Dymant ^{1,2}, K M Boycott ^{1,2}

Affiliations + expand

PMID: 28708278 DOI: 10.1111/cge.13101

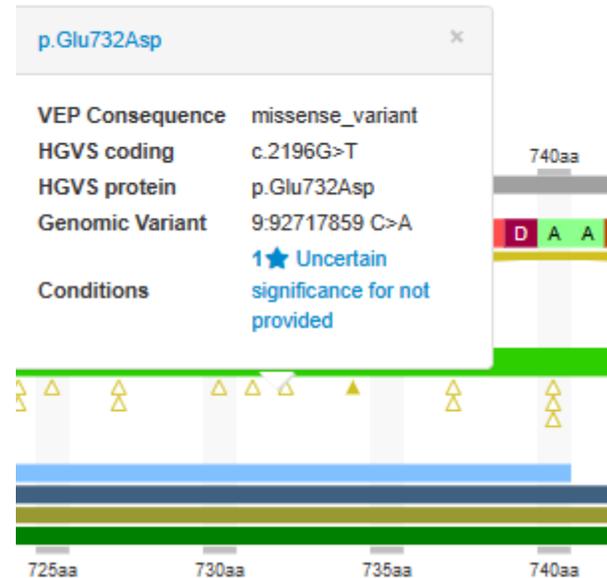
Identifier	Clinical presentation	Nerve conduction study findings	Relevant family history		Age of onset	Molecular findings with WES			
			Additional features			Status	Gene	Variant(s)	ACMG classification
1	HMSN	Intermediate	+	—	Adult	Unsolved	—	—	—
2	HMSN	Intermediate	+	—	Adult	Candidate in novel gene	<i>VARS</i> (NM_006295.2)	c.3230G>A (p.R1077Q)	GUS
3	HMSN	Axonal	+	—	Adult	Diagnosis in known gene	<i>MFN2</i> ^a (NM_014874.3)	c.828_830dup (p.Q276dup)	Likely pathogenic
4	HMSN	Axonal	—	—	Adult	Unsolved	—	—	—
5	HMSN	Axonal	+	—	Adult	Candidate in known gene	<i>BAG3</i> (NM_004281.3)	c.1516C>T (p.Q506X)	VUS
6	HMSN	Mixed	+	—	Adult	Unsolved	—	—	—
7	HMSN	Axonal	+	—	Adult	Unsolved	—	—	—
8	HMSN	Axonal	+	—	Pediatric	Candidate in known gene	<i>FBXO38</i> (NM_030793.4)	c.3050-4T>G (p.?)	VUS
9	HMSN	Intermediate	+	[HP:0002493] Upper motor neuron dysfunction	Pediatric	Unsolved	—	—	—
10	HMN	Axonal	+	—	Pediatric	Diagnosis in known gene	<i>SIGMAR1</i> (NM_005866.3)	c.18delC (p.G6Afs*17) / c.194T>A (p.L65Q)	Likely pathogenic / likely pathogenic
11	HMSN	Axonal	+	—	Adult	Candidate in known gene	<i>PRX</i> (NM_181882.2)	c.1604A>G (p.E535G) / c.1936G>A (p.E646K)	VUS/VUS
12	HMN	Axonal	+	—	Adult	Unsolved	—	—	—
13	HMSN	Axonal	+	—	Adult	Unsolved	—	—	—
14	HMSN	Axonal	+	—	Adult	Unsolved	—	—	—
15	HMSN	NP	+	[HP:0000365] HI, [HP:0001251] ataxia, [HP:0000648] optic atrophy	Pediatric	Diagnosis in known gene	<i>PNPT1</i> (NM_033109.4)	c.1748dup (p.Q584Qfs*17) / c.2234T>C (p.M745T)	Likely pathogenic / likely pathogenic
16	HMSN	Axonal	+	[HP:0100543] Cognitive impairment, [HP:0001250] seizures, [HP:0000486] strabismus, [HP:0000786] primary amenorrhea	Pediatric	Diagnosis in novel gene	<i>MCM3AP</i> ^b (NM_003906.4)	c.4433C>A (p.S1478X) / c.4729G>A (p.Glu1577Lys)	—
17	HMN	Axonal	—	—	Pediatric	Unsolved	—	—	—
18	HSN	Axonal	—	[HP:0001260] Dysarthria; [HP:0001251] ataxia	Adult	Candidate in known gene	<i>MARS</i> (NM_004990.3)	c.2104C>T (p.R702W)	VUS
19	HSN	Axonal	—	[HP:0001249] ID, [HP:0001258] spastic paraplegia, [HP:0000365] HI, [HP:0000648] optic atrophy, [HP:0000252] microcephaly	Pediatric	Diagnosis in known gene, novel phenotype	<i>KIF1A</i> ^c (NM_004321.6)	c.430G>T (p.V144F)	—
20	HMSN	Axonal	+	—	Adult	Unsolved	—	—	—
21	HMN	Axonal	+	—	Pediatric	Candidate in known gene	<i>BICD2</i> (NM_001003800.1)	c.2195A>G (p.E732G)	VUS
22	HMSN	Axonal	+	—	Pediatric	Diagnosis in known gene	<i>SLC12A6</i> ^d (NM_133647.1)	c.2436delA (p.T823Pfs*2) / c.2436delA (p.T823Pfs*2)	Pathogenic/pathogenic
23	HMSN	Axonal	—	—	Pediatric	Diagnosis in known gene	<i>MORC2</i> ^e (NM_001303256.2)	c.707A>G (p.E236G)	Likely pathogenic
24	HMSN	Axonal	—	—	Pediatric	Unsolved	—	—	—
25	HMSN	Axonal	—	—	Pediatric	Unsolved	—	—	—



(Continues)

Missense predictions: p.(Glu732Gly)

Features	Values	Prediction
SIFT:	0.0	Damaging
Polyphen 2 HumDiv:	0.992	Probably Damaging
Polyphen 2 HumVar:	0.856	Possibly Damaging
Fathmm:	-0.15	Tolerated
AlphaMissense:	0.986	Likely Pathogenic
REVEL:	0.712	Damaging
ClinPred:	0.990	Damaging
Meta SVM:	-0.0373 (10)	Tolerated
Meta LR:	0.4352 (10)	Tolerated
Mistic:	0.78	Damaging



RESULTS

GENE

PUBMATCH =

FUNCTION

PHENOTYPE KO

CLINVAR LOOKUP

STATUS

BICD2

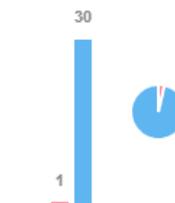
pLI	LOEUF
0,98	0,31
v2	
Z_score	MOEUF
2,21	0,80



[The Genotypic and Phenotypic Spectrum of BICD2 Variants in Spinal Muscular Atrophy.](#)

mRNA transport Protein transport Translocation Transport

Acts as an adapter protein linking the dynein motor complex to various cargos and converts dynein from a non-processive to a highly processive motor in the presence of dynactin. Facilitates and stabilizes the interaction between dynein and dynactin and activates dynein processivity (the ability to m... [...]



GenCC **Strong**

OMIM **MORBID**

