



**HAL**  
open science

## **Syndrome CDAGS (craniosténose, surdité, anomalie anale et génito-urinaire avec éruption cutanée)**

R. Cohen-Sors, B. Devauchelle, P. Vabres, M. Jain, B. Demeer, E. Carmi

### ► **To cite this version:**

R. Cohen-Sors, B. Devauchelle, P. Vabres, M. Jain, B. Demeer, et al.. Syndrome CDAGS (craniosténose, surdité, anomalie anale et génito-urinaire avec éruption cutanée). *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2020, 147, pp.868 - 872. <10.1016/j.annder.2020.10.016>. <hal-03494079>

**HAL Id: hal-03494079**

**<https://hal.science/hal-03494079v1>**

Submitted on 15 Dec 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

## Cas clinique

Syndrome CDAGS (craniosténose, surdité, anomalie anale et génito-urinaire avec éruption cutanée).

[CDAGS syndrome \(craniostenosis, deafness, anal abnormalities and genitourinary malformations with skin rash\)](#)

R. Cohen-Sors (1)\*, B. Devauchelle (2), P. Vabres (3), M. Jain (4), B. Demeer (5), E. Carmi (6)

1. Service de Dermatologie du CHU d'Amiens-Picardie, 2 place Victor Pauchet, 80000

AMIENS

2. Service de chirurgie Maxillo-Faciale du CHU Amiens-Picardie - Site Sud, 1 Rond-Point du Professeur Christian Cabrol, 80000 Amiens, France

3. Service de Dermatologie du CHU de Dijon, 14 Rue Paul Gaffarel, 21000 Dijon, France

4. Service de Génétique Humaine et Moléculaire, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA et Institut Kennedy Krieger, Université Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, USA.

5. Centre de génétique, CLAD Nord Ouest, CHU Amiens-Picardie, et EA7516-CHIMERE, Université Picardie Jules Verne / Institut Faire-Face Amiens, France.

6. Cabinet de Dermatologie, 34 avenue d'Allemagne, 80000 AMIENS, France

**\* Auteur correspondant.**

Adresse e-mail : [raphaella.cs@hotmail.fr](mailto:raphaella.cs@hotmail.fr) (R. Cohen-Sors)

Service de dermatologie, CHU d'Amiens-Picardie, 2 place Victor Pauchet, 80000 AMIENS,

France

Tel : +33633401257

## **Résumé :**

*Introduction.*- Le syndrome CDAGS (craniosténose, surdité, anomalie anale et génito-urinaire avec éruption cutanée) a été rapporté dans 8 familles d'origines géographiques différentes depuis 1981. Aucun gène n'a été identifié à ce jour.

*Observation.*- Une enfant n e à 40 SA d'une grossesse non compliquée, sans antécédent familial notable, de parents non apparentés, était prise en charge à la naissance pour une craniosténose avec suture prématurée des coronales. A l'âge de 3 mois, on notait l'apparition de placards érythémateux, légèrement eczématiformes du visage. A l'âge de 11 mois, la biopsie cutanée montrait une dermatose lich noide, avec atrophie épidermique et hyperkératose ortho et parakératosique. Les cheveux étaient clairsemés avec une raréfaction des cils et des sourcils. L'éveil initial était normal. Le reste du bilan malformatif était sans particularité. A 6 ans, on notait la présence de placards érythémateux, réticulés, bien limités, entourant des plages de peau saine. Sur les coudes, les genoux et les fesses, les lésions étaient linéaires, kératosiques sur une base érythémateuse non atrophique, non télangiectasique. A 7 ans, elle avait des difficultés scolaires et un retard de langage. Le bilan génétique ne trouvait pas d'anomalie.

*Discussion.*- La présentation dermatologique caractéristique associée à la craniosténose permet d'évoquer le diagnostic de syndrome CDAGS, même en l'absence d'atteinte génito-urinaire ou anale. Ceci illustre la variabilité d'expression de ce syndrome. L'aspect de porokératose antérieurement rapporté n'a pas été retrouvé ici. Les anomalies génétiques sous-jacentes ne sont pas connues à ce jour et des études génétiques complémentaires sont à envisager.

**Mots clés :** Craniosténose, Dermatologie, Porokératose, CDAGS

## **Abstract**

*Introduction.*- CDAGS syndrome (craniosynostosis, deafness, anal and genitourinary abnormality with rash) has been reported in 8 families of different geographical origins since 1981. No genes have been identified to date.

*Patients and methods.*- The patient is a girl born at 40 weeks of amenorrhea after a normal pregnancy. She was born to non-consanguineous parents and there was no significant family history. At birth, she presented craniostenosis with a form of premature coronal suture. When she was 3 months old, she presented an eczematous facial rash. At 11 months, a skin biopsy showed lichenoid dermatosis with epidermal atrophy associated with ortho- and para-keratotic hyperkeratosis. She had sparse hair, eyelashes and eyebrows. Her initial psychomotor development was normal. No other malformations were observed. At 6 years, she presented pale pink, reticulated, erythematous plaques around healthy bands of skin on her throat and chin. Lesions on the elbows, knees and buttocks were linear and keratotic with no atrophy or telangiectasia. At 7 years, she had learning difficulties and delayed speech. Genetic assessment revealed no abnormalities.

*Discussion.*- The specific dermatologic aspect combined with craniostenosis suggested a possible diagnosis of CDAGS syndrome, even in the absence of urogenital or anal lesions. This syndrome may take numerous different forms. The appearance of porokeratosis previously noted was not found here. The underlying genetic substratum of this syndrome is not known as yet and additional genetic studies should be considered.

**Key words:** Craniostenosis, Dermatology, Porokeratosis, CDAGS

Le CDAGS est un syndrome autosomique récessif rare dont l'acronyme proposé par Mendoza-Londono en 2005 associe principalement les anomalies suivantes [1] : « C » pour craniosténose et hypoplasie claviculaire, « D » (deafness and delayed closure of fontanelle) pour surdité et anomalie de fermeture des fontanelles, « A » pour anomalies anales (anus antéposé ou imperforation anale), « G » pour anomalie génito-urinaire, « S » (skin eruption) pour éruption cutanée étiquetée porokératose. Treize cas issus de 8 familles d'origines géographiques différentes ont été rapportés dans la littérature de 1981 à 2017 [1-10]. Aucun gène responsable n'a été identifié mais une région chromosomique 22q112-q13 a été associée à la maladie [1,2]. D'autres études génétiques sont nécessaires afin d'établir l'origine moléculaire de ce syndrome. Nous rapportons l'observation d'une enfant n e en France, dont l'atteinte cutanée spécifique a permis de poser le diagnostic de CDAGS.

### **Observation :**

Une enfant, cadette d'une fratrie de trois, était issue de parents non apparentés, sans antécédent du côté maternel. Du côté paternel, on notait le décès d'un frère ayant eu une encéphalopathie avec absence d'acquisition du langage et de la tenue assise, mise sur le compte d'un empoisonnement au talc Morhange. Le père avait des yeux clairs, h t rochromes, des cils et sourcils peu pigmentés et une brachydactylie sur les doigts II et V. La mère n'avait pas de variations phénotypiques notables. Cette enfant, n e à 40 SA d'une grossesse sans complication, mesurait 47 cm (-1 déviation standard -DS) avec un poids de 2,7 kg (-1,5 DS), et un périmètre crânien de 31 cm (-2,5 DS). Elle avait à la naissance, une dysmorphie cranio-faciale avec brachycéphalie, une hypoplasie des reliefs orbitaires, responsable d'un aspect d'exophtalmie et une craniosténose à type de suture prématurée des coronales (confirmée par un scanner cérébral en fenêtre osseuse). Les cheveux étaient clairsemés sans autre anomalie cutanée ou phan rienne. L'éveil initial semblait normal. Le

bilan malformatif réalisé avec caryotype sanguin, échographie cardiaque, fond d'œil, radiographie du squelette, potentiels évoqués auditifs (PEA) et électro-encéphalogramme (EEG) était sans particularité. A l'âge de 3 mois, une éruption cutanée du visage avait débuté à la suite de l'arrêt de l'allaitement maternel, avec des placards érythémateux légèrement eczématiformes des joues. En l'absence d'amélioration clinique, une biopsie cutanée réalisée à l'âge de 11 mois avait conclu à un aspect histologique de dermatose lichénoïde, avec atrophie épidermique et hyperkératose ortho et parakératosique. A l'âge de 13 mois, le développement était noté comme régulier, avec maintien de la station assise, de la station debout avec appui et acquisition de la marche maintenue par les mains. L'évolution staturo-pondérale était satisfaisante. Sur le plan dermatologique, on notait la persistance des lésions sur les joues et l'apparition de placards lichénoïdes des éminences thénars et des coudes. Les troubles du langage étaient apparus secondairement avec une prise en charge orthophonique et une scolarisation en grande section avec une auxiliaire de vie scolaire. Il n'y avait pas de surdité ou d'anomalie visuelle associée. A l'âge de 6 ans, l'enfant avait un poids correspondant au 10<sup>ème</sup> percentile, une taille entre la moyenne et +1DS, et un périmètre crânien de -3,5 DS. On rapportait quelques particularités anatomiques avec une déformation frontale, un hypertélorisme, des fentes palpébrales étroites et un épicanthus bilatéral. Il existait une raréfaction des cils et des sourcils, sans autre atteinte phanérienne. Le philtrum était court avec une large bouche et la langue était dépapillée (Fig. 1). Comme pour le père, on notait la présence d'une brachydactylie des doigts II et V. Une éruption du visage avec des placards érythémateux roses pâles, réticulés, arciformes, lisses, vernissés, jugaux et mentonniers, entourant des plages de peau saine était observée. Les contours étaient géographiques, très particuliers, avec une bordure érythémateuse très nette. Sur les coudes, les genoux et les fesses, les lésions étaient linéaires, kératosiques sur une base érythémateuse non atrophique, non télangiectasique (Fig. 2). Cet aspect de pigmentation réticulée et bigarrée du

visage était amélioré par l'exposition solaire. Il n'y avait pas de troubles digestifs, notamment pas de constipation en faveur d'une malformation anale et pas d'anomalie génito-urinaire identifié. L'auscultation cardio-pulmonaire était sans particularité. A 7 ans, elle avait des difficultés scolaires et un retard de langage. Aucun des traitements proposés pour ces lésions cutanées ne s'est avéré efficace (dermocorticoïdes, tacrolimus, analogue de la vitamine D, acitrétine, supplémentation en zinc). Une exploration génétique sur prélèvement sanguin a été réalisée devant les particularités phénotypiques de cette enfant. Le caryotype (46,XX) et l'analyse chromosomique sur puce à ADN ne montraient pas d'anomalie génomique déséquilibrée ; le séquençage Sanger du gène RECQL4 (du fait d'un aspect voisin d'une poikilodermie) ainsi que le séquençage ciblé d'un panel de gènes impliqués dans les craniosténoses - ALX4, EFNA4, EFNB1, ERF, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FREM1, IL11RA, MSX2, TCF12, TWIST1- ne montraient pas de mutations pathogènes. Dans le cadre d'un projet de recherche dédié (IRB: H-25722), un séquençage haut débit d'exome a été effectué en accord avec les protocoles et analyses précédemment décrits [11-13]. La profondeur de couverture moyenne était supérieure à 80X avec plus de 95 % de l'exome couvert à plus de 15X. L'étude des variants obtenus, répondant aux critères qualité et à une fréquence allélique inférieure à 1% au sein de la base internationale de données EXAC, n'a permis d'identifier aucun variant pathogène ou probablement pathogène chez la patiente. L'étude complémentaire des variants de novo ou pouvant correspondre à un mode de transmission autosomique récessive, n'a pas permis l'identification de variant candidat. Enfin, une étude comparative avec les données de séquençage d'autres patients porteurs d'un syndrome CDAG n'a pas permis d'identifier de gène candidat.

## **Discussion**

La présentation dermatologique particulière associée à la craniosténose permet d'évoquer le diagnostic de syndrome CDAGS, même en l'absence d'atteinte génito-urinaire ou anale.

Il s'agit du premier cas rapporté provenant d'une famille française. Nous avons comparé les caractéristiques de notre patiente aux cas rapportés précédemment dans la littérature. Les cas rapportés concernent majoritairement des filles (10/14), microcéphales avec une craniosténose (14/14). Pour la majorité, on note des cheveux épars (12/14), une raréfaction voire une absence de cils et de sourcils (14/14) et des fentes palpébrales étroites (11/14). Une minorité de cas ont une hypoplasie claviculaire (5/14). Dans notre observation on ne trouve pas de malformation anale contrairement à la majorité des cas rapportés (10/14). L'âge de début de l'éruption cutanée, les localisations (joues, extrémités, membres inférieurs), l'histologie et l'amélioration des lésions par l'exposition solaire sont similaires aux observations décrites dans la littérature. L'aspect de porokératose précédemment rapporté (3/14) n'est pas retrouvé ici (Tableau 1). On a noté une brachydactylie des doigts II et V (également retrouvé chez le père) qui pourrait s'inscrire dans le cadre d'une variation phénotypique.

Ce cas illustre encore une fois la variabilité d'expression phénotypique de ce syndrome.

Le syndrome CDAGS comporte une atteinte cutanée faciale très caractéristique. Malgré l'utilisation de nombreuses approches d'étude génétique, parmi lesquelles le séquençage haut débit d'exome, le syndrome CDAGS reste sans substratum génétique connu. L'évolution des technologies d'étude permet d'envisager de poursuivre les investigations par différentes approches de type- -omiques.

## References:

1. Mendoza-Londono R, Lammer E, Watson R, Harper J, Hatamochi A, Hatamochi-Hayashi S, et al. Characterization of a new syndrome that associates craniosynostosis, delayed fontanel closure, parietal foramina, imperforate anus, and skin eruption: CDAGS. *Am J Hum Genet* 2005;77: 161-8
2. Chouery E, Guissart C, Mégarbané H, Aral B, Nassif C, Thauvin-Robinet C, et al. Craniosynostosis, anal anomalies, and porokeratosis (CDAGS syndrome): case report and literature review. *Eur J Med Genet* 2013;56: 674-7.
3. Pastrana-Ayala R, Peña-Castro GL, Valencia-Herrera AM, Mena-Cedillos CA, Toussaint-Caire S, Akaki-Carreño YI, et al. Craniosynostosis, delayed closure of the fontanelle, anal, genitourinary, and skin abnormalities (CDAGS syndrome): first report in a Mexican patient and review of the literature. *Int J Dermatol* 2017;56: 435-9.
4. Judge MR, Michaels M, Sams VR, David TJ, Harper JI. Disseminated porokeratosis in an infant with craniosynostosis. *Br J Dermatol* 1990;123: 249-54.
5. Flanagan N, Boyadjiev SA, Harper J, Kyne L, Earley M, Watson R, et al. Familial craniosynostosis, anal anomalies, and porokeratosis: CAP syndrome. *J Med Genet* 1998;35: 763-6.
6. Wijers CHW, van Rooij IALM, Marcelis CLM, Brunner HG, de Blaauw I, Roeleveld N. Genetic and nongenetic etiology of nonsyndromic anorectal malformations: a systematic review. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2014;102: 382-400.
7. Taylor A, Nguyen RH, Glass DA, Agim NG. JAAD Grand Rounds. Annular plaques and craniosynostosis. *J Am Acad Dermatol* 2013;68: 881-4.
8. Ghanem A, Korkomaz J, Tomb R. Porokératose, craniosténose et anomalie anale : deux nouveaux cas dans une même famille. *Ann Dermatol Vénéréol* 2013,140 : 573.
9. Kanitakis J. Porokeratoses: an update of clinical, aetiopathogenic and therapeutic features. *Eur J Dermatol* 2014;24: 533-44.

10. Fukuda K, Miyanomae T, Nakata E, Tanaka M, Tanaka Y, Usui T. Two siblings with cleidocranial dysplasia associated with atresia ani and psoriasis-like lesions: a new syndrome? *Eur J Pediatr* 1981;136:109-11.
11. Bainbridge MN, Wang M, Wu Y, Newsham I, Muzny DM, Jefferies JL, et al. Targeted enrichment beyond the consensus coding DNA sequence exome reveals exons with higher variant densities. *Genome Biol* 2011;12:R68.
12. Reid JG, Carroll A, Veeraraghavan N, Dahdouli M, Sundquist A, English A, et al. Launching genomics into the cloud: deployment of Mercury, a next generation sequence analysis pipeline. *BMC Bioinformatics* 2014;15:30.
13. Burrage LC, Reynolds JJ, Baratang NV, Phillips JB, Wegner J, McFarquhar A, et al. Bi-allelic Variants in TONSL Cause SPONASTRIME Dysplasia and a Spectrum of Skeletal Dysplasia Phenotypes. *Am J Hum Genet* 2019;104:422-38.

**Figure 1** : Sur la photographie A, l'enfant à l'âge de 11 mois, avec des fentes palpébrales étroites, un épicanthus bilatéral, une déformation frontale, une éruption cutanée caractéristique sur les joues et le menton et une raréfaction des cils et sourcils.

Sur la photographie B, l'enfant à l'âge de 6 ans, avec la persistance de l'éruption cutanée caractéristique sur les joues et le menton.

**Figure 2** : kératose lichenoïde striée sur les coudes (A), les fesses (B) et les genoux (C).

	Fuduka et al, 1991 [10]		Judge et al, 1990 [4] Flanagan et al, 1998 [5]		Mendoza et al, 2005 [1]			Chouery et al, 2013 [2]		Taylor et al, 2013 [7]	Ganhem et al, 2013 [8]		Pastrana et al, 2017 [3]	
Cas	Famille 1		Famille 2		Famille 3	Famille 4		Famille 5		Famille 6	Famille 7		Famille 8	Famille 9 : notre cas
Genre	H	F	H	H	F	H	F	F	F	F	F	F	F	F
Origine	Japon	Japon	USA	USA	USA, aa	USA, la	USA, la	Liban	Liban	USA	Liban	Liban	Mexique	France
Retard au développement neurologique	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	nr	-	+
Surdité	+	nr	-	-	+	+	-	-	-	-	-	nr	+	-
Microcéphalie	+	+	nr	+	+	+	+	+	+	+	nr	nr		+
Ouverture large des fontanelles	nr	+	+	+	+	+	+	+	+	nr	nr	nr	+	+
Craniosténose	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cheveux épars	nr	nr	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sourcils et cils épars ou absent	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fentes palpébrales étroites	nr	nr	+	+	+	+	+	+	+	+	+	nr	+	+
Anomalie dentaire	dent conique, hypoplasie de l'email	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	-	nr	hypoplasie de l'email	-
Dysplasie claviculaire	+	+	-	nr	+	+	+	-	-	nr	-	-	-	-
Malformation anale	fistule recto- urétral	fistule recto- vaginale	anus antéposé	anus antéposé	fistule recto- vaginale	fistule recto- vaginale	fistule recto- vaginale	-	-	+	-	anus antéposé	fistule recto- vaginale	-
Malformation génito-urinaire	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	nr	nr	-	-
Anomalie unguéale	ongles recourbés	nr	paronychie	paronychie	-	nr	nr	-	-	-	-	nr	paronychie	-
Age de la dermatose	nr	nr	1 mois	3 mois	1 jour	nr	nr	1 mois	2 -3 mois	rapidement après la naissance	40 jours	3 mois	4 mois	3 mois

Localisation de la dermatose	visage, extrémités, tronc	visage, extrémités	visage, extrémités, tronc	tête	visage, extrémités	coudes, orteils	visage, extrémités	visage, extrémités	visage, coudes	visage, extrémités	joues, menton, coude, dos des mains, membres inférieurs, région péri- anal	joues, coudes dos des mains, membre inférieur	tête, tronc, extrémités	joues, éminences thénars, coudes, genou, fesse
Éruption réticulée du visage	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+
Histologie de l'éruption cutanée	hyperkératose, parakératose, acanthose, infiltrat inflammatoire lymphocytaire	parakératose, acanthose, dégénérescence hydropique basocellulaire et <b>lamelles cornoides</b>	infiltrat inflammatoire péri vasculaire du derme superficiel, nécrose kératinocytaire, dégénérescence hydropique basocellulaire	hyperkératose, acanthose, pustule intraépidermique, infiltrat lichenoïde	dermite d'interface, <b>porokératose dans la couche cornée</b>	<b>porokératose</b>	nr	nr	infiltrat lichenoidé et spongiotique	infiltrat lichénoïde	infiltrat lichénoïde	parakératose, hypogranulose, dyskératose	dermatose lichenoïde avec atrophie épidermique et hyperkératose ortho et parakeratosique	

**Tableau 1 :** Caractéristiques cliniques et histologiques des cas précédemment rapportés dans la littérature

aa : afro-américain ; la : latino-américain









