

Générique Obésités de causes rares

Centre de Référence des maladies rares

PRADORT

Syndrome de PRAdler-Willi et autres Obésités Rares avec Troubles du
comportement alimentaire

Annexe 2. Principales obésités de cause rare d'origine génétique et leur phénotype

Syndrome ou gènes	Caractéristiques de l'obésité	Signes associés à l'obésité	Mode de transmission Gène Région génomique
Alström*	Poids de naissance normal. Obésité tronculaire avec insulino-résistance/syndrome métabolique. 75% des patients présentent une obésité. Hyperphagie supérieure à des sujets contrôles. Début : avant 5 ans (moy : 2.5 ans).	Dystrophie rétinienne, surdité de perception, cardiomyopathie dilatée, atteintes rénale, pulmonaire et hépatique	Autosomique récessif, <i>ALMS1</i> , 2p13
Bardet-Biedl*	Précoce (2-3 ans), hyperphagie avant l'âge de 5 ans, obésité présente dans 70-90% des cas	DI, dystrophie rétinienne ou rétinite pigmentaire, polydactylie, hypogonadisme, anomalies rénales	Autosomique récessif ou transmission multi-allélique, >20 gènes
CHOPS	Obésité précoce avant 3 ans, 100% des cas avec TCA	DI, traits épais, anomalies cardiaques et pulmonaires, petite taille, dysplasie du squelette	Autosomique dominant, <i>AFF4</i> , 5q31
Délétion 16p11.2	Prise de poids vers l'âge de 9 ans et s'accélère chez le jeune adulte, réponse altérée à la satiété avant l'apparition de l'obésité	Retard de développement, DI inconstante, troubles du spectre de l'autisme, macrocéphalie, épilepsie	Autosomique dominant, Délétion 16p11.2
Microdélétion incluant <i>SH2B1</i>			16p11.2 (28.7-28.9 Mb)
<i>MYT1L</i>	Prise de poids précoce avant l'âge de 6 ans (âge moyen prise de poids à 3,5 ans). Environ 60% des patients avec surpoids ou obésité, TCA dans 42% des cas	DI, troubles du comportement	Autosomique dominant, 2p25
MO1	Surpoids à obésité sévères dans environ la moitié des cas; TCA non décrits	DI syndrome métabolique insulino-résistance, défaut de spermatogénèse	Autosomique récessif, <i>CEP19</i> , 3q29
PHP type Ia avec ostéodystrophie d'Albright*	Obésité sévère, précoce (2 premières années de vie), hyperphagie modérée et inconstante (plus marquée chez l'enfant). PHP1a > PHP1b. Sur l'ensemble des patients PHP1a-b-c, au moment de la première évaluation, 40% d'excès de poids (30% chez les enfants). Prévalence de la surcharge pondérale augmente avec l'âge : PHP1b (de 10 à 35% à 17.5 ans) et PHP1a/c (de 50 à 75% à 18 ans).	Dysmorphie faciale, brachymétabasie et brachymétabasie, retard de développement variable, tableau de résistance hormonale (hypocalcémie, hypothyroïdie, retard pubertaire)	Autosomique dominant, <i>GNAS1</i> , 20q13

Prader-Willi*	Hyperphagie, obésité sévère et précoce (switch vers l'âge de 2-3 ans), TCA	Hypotonie néonatale, DI, dysmorphie faciale, retard statural, hypogonadisme, troubles psycho-comportementaux	Anomalie de la région 15q11-q13 d'origine paternelle soumise à empreinte
Schaaf-Yang	Environ 40% ont un problème pondéral, mais précocité non décrite. Difficultés alimentaires	Hypotonie, DI, troubles du spectre de l'autisme	Variants dans le gène d'origine paternelle (région soumise à empreinte), <i>MAGEL2</i> , 15q11
WAGR*	Accélération de la prise de poids au début de la seconde année de vie, IMC moyen à 8 ans à +4.3 DS. Obésité dans la totalité des cas. TCA	Tumeur de Wilms, aniridie, malformations génito-urinaires (hypospadias, cryptorchidie), DI	Autosomique dominant <i>WT1</i> , <i>PAX6</i> , <i>BDNF</i> Délétion de 11p13-p14
X fragile**	30% d'enfants Xfra obèses. Sous-groupe avec phénotype type Prader-Willi (PWP) (env. 10%) : TCA, obésité entre 5-10 ans dans ce sous-groupe.	DI, hyperactivité, dysmorphie faciale, macro-orchidie post-pubertaire	Dominant lié à l'X, <i>FMR1</i> , Xq27
<i>ADCY3</i>	Obésité sévère et précoce (Zscore BMI > +3 DS, débutant dans l'enfance), Hyperphagie avant l'âge de 3 ans	Troubles de l'olfaction +/- DI légère	Autosomique récessif, 2p23
<i>BDNF</i>	Hyperphagie, obésité sévère à partir de l'âge de 1 an	DI, hyperactivité	Autosomique dominant, del 11p14
<i>LEP</i>	Obésité précoce avant l'âge de 4 ans (Zscore > + 4DS), IMC > 30 à l'âge de 5 ans, hyperphagie intense	Insuffisances gonadotrope et thyroïdienne, déficit immunitaire (variable), TND inconstant	Autosomique récessif, 7q32
<i>LEPR</i>	Obésité précoce avant l'âge de 4 ans (Zscore > + 4DS), IMC > 30 à l'âge de 5 ans, hyperphagie intense	Insuffisances gonadotrope, thyroïdienne et somatotrope	Autosomique récessif, 1p31
<i>MC4R</i>	Obésité précoce, hyperphagie	Hyperinsulinisme, TND inconstant pas d'anomalie endocrinienne	Autosomique récessif, 18q21
<i>MC4R</i>	Obésité d'âge variable, hyperphagie initiale, BED inconstant	Accélération de la vitesse de croissance chez l'enfant, pas d'anomalie endocrinienne TND inconstant	Autosomique dominant, 18q21
<i>MRAP2</i>	Obésité précoce dans l'enfance, hyperphagie	HTA, hyperglycémie	Autosomique dominant, 6q14
<i>NTRK2</i>	Obésité précoce et sévère, hyperphagie	Retard de développement, troubles du comportement	Autosomique dominant, 9p21
<i>PCSK1</i>	Obésité après l'âge de 2 ans avec hyperphagie plus tardive par rapport aux autres gènes de la voie	Insuffisance corticotrope, gonadotrope, thyroïdienne, malaises hypoglycémiques postprandiaux, diabète insipide central, diarrhée néonatale	Autosomique récessif, 5q15
<i>POMC</i>	Obésité très précoce avant 6 ans voire 3 ans + hyperphagie majeure	Cheveux roux et hypopigmentation (inconstant), cholestase, hypoglycémies néonatales, déficits endocriniens (ACTH, GH décrit)	Autosomique récessif, 2p23
<i>SIM1</i>	Obésité précoce et sévère, hyperphagie.	Troubles du comportement, TSA, hyperphagie	Autosomique dominant, 6q16
Borjesson-Forssman-Lehmann**	Obésité d'âge variable avant 10 ans, présente chez 37% des femmes et 72% des hommes	DI sévère, hypotonie, microcéphalie, dysmorphie faciale, hypogonadisme, petite taille, épilepsie, doigts effilés et orteils courts	Récessif lié à l'X, <i>PHF6</i> , Xq26

Carpenter	Obésité plutôt facio-tronculaire et portion proximale des membres, chez plus de 90% des cas de la littérature. Poids de naissance élevé.	<i>RAB23</i> : Acrocéphalie, syndactylie, anomalies cardiaques, petite taille, anomalies génitales/ <i>MEGF8</i> : Craniosynostose, polysyndactylie	Autosomique récessif, <i>RAB23</i> (6p12) et <i>MEGF8</i> (19q13)
Chung-Jansen	Surpoids/obésité présents dans 74% des cas, non précoce (après 6 ans, z-score entre 2 et 3 DS),	Dysmorphie faciale, anomalies des extrémités, hypotonie, manifestations comportementale	Autosomique dominant, PHIP, 6q14
Cohen*	Poids de naissance normal bas. Obésité se développe dans l'enfance/l'adolescence (après 6 ans), très inconstante mais plutôt à prédominance viscérale sans TCA	Dystrophie rétinienne et myopie, dysmorphie, microcéphalie, DI, hypotonie néonatale et petite enfance, neutropénie cyclique, syndrome métabolique	Autosomique récessif, <i>VPS13B</i> , 8q22
Délétion 2q37*	Surpoids et obésité (34%) mais plutôt en lien avec l'âge et peut être avec la taille de la délétion, aucune donnée sur le CA chez l'homme.	DI, retard de développement, dysmorphie faciale, anomalies des extrémités, troubles du comportement, petite taille	Autosomique dominant, <i>HDAC4</i> , Délétion 2q37
Intellectual disability-obesity-brain malformations-facial dysmorphism	Obésité inconstante (50 % des patients), pas de notion de troubles du CA (mais peut-être non décrits...), plutôt tronculaire, apparition dans les premières années de vie (de 1 à 5 ans)	Hypotonie néonatale, microcéphalie post-natale, langage limité à des mots, stéréotypies, troubles du comportement	Autosomique récessif, <i>TRAPPC9</i> 8q24.3
Kabuki	50% des enfants développent une hyperphagie vers 6-8 ans, avec prise de poids, à l'âge adulte surpoids ou obésité modérée de répartition androïde	Retard de développement staturo-pondéral, syndrome poly-malformatif (épilepsie variations morphologiques du visage spécifiques, troubles psycho-émotionnels avec troubles autistiques, 15 à 25% anomalies de la GH et hyperinsulinisme	Autosomique dominant, <i>KDM6A</i> / <i>KMT2D</i> , 12q13.12
MEHMO	Hypotonie et difficultés alimentaires initiales (nutrition sur SNG fréquente) puis prise de poids rapide dans les 1ères années de vie. Obésité peu sévère mais présente dans 50% des cas, plutôt métabolique	DI, épilepsie, hypogonadisme, microcéphalie	Récessif lié à l'X, <i>EIF2S3</i> , Xp22
MORM	Apparition de l'obésité vers 5 ans, plus évidente à partir de 10 ans, pas de TCA ou hyperphagie rapportée	DI, dystrophie rétinienne, micropénis	Autosomique récessif, <i>INPP5E</i> , 9q34
SBIDDS	Obésité d'apparition tardive (décrite après 9 ans), inconstante (50 % des patients) et apparition dans la seconde décennie	Retard de croissance intra-utérin, hypotonie néonatale, difficultés alimentaires, retard de développement psychomoteur, retard statural, brachydactylie, dysmorphie faciale, épilepsie	Autosomique récessif, <i>PRMT7</i> , 16q22.1
SINO	Eutrophe à la naissance, accélération de la croissance dans la première année de vie (poids, taille, PC) sans hyperphagie ou impulsivité alimentaire, obésité chez 35% des cas	Paraplégie spastique, DI, nystagmus	Autosomique dominant, <i>KIDINS220</i> , 2p25
Smith-Magenis**	Hypotonie et difficultés alimentaires à la naissance. Début de l'obésité/surpoids vers l'âge de 5 ans, hyperphagie et TCA surtout à partir de l'âge de 12 ans. 67% sont	DI, troubles du sommeil, anomalies crâniofaciales et squelettiques, troubles du comportement, retard de développement	Autosomique dominant, <i>RAI1</i> , 17p11

	obèses quand mutation ponctuelle de RAI1 et 13% quand délétion.		
<i>TUB</i>	Obésité peu décrite (âge de début notamment)	Cécité nocturne, dystrophie rétinienne	Autosomique récessif, <i>TUB</i> , 11p15
Ulnar-mammary	Obésité rapportée mais modérée surtout gynoïde pour les garçons pas précoce, aucune observation du CA	Anomalies ulnaires, génitales et dentaires, hypoplasie des glandes mammaires et apocrines petite taille	Autosomique dominant, <i>TBX3</i> , 12q2.21
<i>KSR2</i>	Hyperphagie dans l'enfance, amélioration à l'âge adulte, taille normale, Zscore IMC 3-4 DS	Diminution de la fréquence cardiaque et du métabolisme de base, insulino-résistance sévère	Autosomique dominant, 12q24
<i>LEP</i>	Obésité précoce avant 20 ans dans 50% des cas	Pas d'anomalies endocriniennes.	Autosomique dominant 7q32
<i>LEPR</i>	Obésité précoce avant 20 ans dans 50% des cas	Pas d'anomalies endocriniennes.	Autosomique dominant, 1p31
<i>PCSK1</i>	Obésité sévère et précoce. Risque d'obésité multiplié par 8,7.	Insulinorésistance, HTA, troubles du métabolisme glucidique.	Autosomique dominant, 5q15
<i>POMC</i>	Obésité précoce (avant 20 ans) ou à jeune adulte; obésité sévère IMC > 40-45 chez l'adulte, hyperphagie décrite dans l'enfance	Pas d'anomalies endocriniennes, TND inconstant	Autosomique dominant, 2p23
<i>SRC-1</i>	Obésité précoce < 10 ans, sévère avec IMC > 3DS	Non décrit	Autosomique dominant, 2p23

ACP1: acid phosphatase 1, soluble ; AFF4: AF4/FMR2 family member 4; ALMS1: Alström syndrome 1; BBS: Bardet-Biedl syndrome ; CEP19 : centrosomal protein 19; CHOPS: Cognitive impairment, Coarse facies, Heart defects, Obesity, Pulmonary involvement, Short stature, Skeletal dysplasia; CREBBP : CREB binding protein; EIF2S3: Eukaryotic Translation Initiation Factor 2 Subunit Gamma; EP300: E1a binding protein 300; FMR1: fragile X mental retardation 1 ; GNAS1: guanine nucleotide-binding protein, alpha-stimulating activity polypeptide 1; GHR Growth Hormone receptor ; HDAC4 : histone deacetylase 4 ; INPP5E: inositol polyphosphate-5-phosphatase E; KDM6A Lysine Demethylase 6A ; KIDINS220 : kinase D interacting substrate 220; KMT2D Lysine Methyltransferase 2D ;LAS1L: LAS1 like ribosome biogenesis factor; MAGEL2:MAGE family member L2; MEGF8: Multiple EGF like domains 8; MEHMO : Mental retardation, epileptic seizures, hypogenitalism, microcephaly, obesity; MORM: Mental retardation, Obesity, Retinal dystrophy, Micropenis; MYT1L: myelin transcription factor 1-like; PAX6 : paired box 6; PHF6: PHD finger protein 6; Phip Pleckstrin Homology Domain Interacting Protein ; PRMT7 Protein Arginine Methyltransferase 7; RAB23: RAB23, member RAS oncogene family; RAI1: retinoic acid induced 1; SH2B1: SH2B adaptor protein 1; TRAPPC9 Trafficking Protein Particle Complex 9 ; SINO : spastic paraplegia, intellectual disability, nystagmus and obesity; TUB: tubby-like protein; VPS13B: vacuolar protein sorting 13 homolog B; TBX3 T-box transcription factor TBX3 ;WAGR : Wilms tumor, Aniridia, Genitourinary malformations, Mental retardation; WT1 : WT1 transcription factor; ADCY3 Adenylate Cyclase 3. BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor; LEP : leptin ; LEPR : leptin receptor; MC4R - melanocortin 4 receptor; MRAP2 : melanocortin receptor accessory protein 2; TRKB ou NTRK2 : tyrosin kinase receptor B ou neurotrophic tyrosin kinase 2; PCSK1 : proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 POMC : proopiomelanocortine; SIM1 : SIM bHLH transcription factor 1; SRC1 : Steroid Receptor Coactivator-1. Kinase suppressor of Ras 2

*PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins) disponible . **PNDS en cours de publication ; N.A : non applicable (cas rapportés, très rares)