

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Hydrocéphalie liée à l'X : à propos d'un cas en médecine foetale

K. SYRIOS (1), K. DELBECQUE (2), S. GAILLEZ (3), J.P. SCHAAPS (4), F. CHANTRAINE (5)

RÉSUMÉ : Une cause rare d'hydrocéphalie est celle liée au chromosome X (Syndrome LI). C'est, néanmoins, la forme génétique la plus fréquente d'hydrocéphalie congénitale. Elle associe hydrocéphalie, retard mental, spasticité des membres inférieurs et pouces en adduction. Le phénotype est d'expression variable et lié à une atteinte du gène LICAM. Nous rapportons un cas survenu dans notre département.

MOTS-CLÉS : Hydrocéphalie liée à l'X - Syndrome LICAM - Syndrome MASA

X-LINKED HYDROCEPHALY. A CASE REPORT IN FETAL MEDICINE
SUMMARY : X-linked hydrocephaly (LI Syndrome) is a rare cause of hydrocephaly. It is, however, the most common genetic form of congenital hydrocephaly and consists of the association of hydrocephaly, mental retardation, leg spasticity and adducted thumbs. The phenotype is variable. A mutation of the LICAM gene is known to be the aetiology of the syndrome. We present an antenatal case managed in our department.
Keywords : X linked hydrocephaly - LICAM syndrome - MASA syndrome

INTRODUCTION

Les dilatations ventriculaires sont, parmi les anomalies du système nerveux central, aisément décelables à l'échographie anténatale (1). Cependant, elles ne représentent qu'un signe d'appel de processus physiopathologiques divers correspondant à des étiologies variées, acquises ou génétiques. Le bilan anténatal conduira, dans des nombreux cas, à élucider le mécanisme pathogénique de la dilatation ventriculaire. Le diagnostic ainsi établi permettra d'évaluer le pronostic et le risque de récurrence et d'informer les parents sur le conseil génétique à apporter.

CAS CLINIQUE

Patiente de 20 ans, nullipare et nulligeste, sans antécédents particuliers, dont l'évolutivité de la grossesse est marquée par la découverte échographique à 24 semaines d'aménorrhée (SA) d'une ventriculomégalie bilatérale (Fig. 1) isolée, sans autre anomalie morphologique démontrée. La grossesse avait jusque là été suivie régulièrement avec des sérologies maternelles négatives et une échographie du premier trimestre normale.

Après discussion avec les futurs parents, une décision d'interruption médicale de grossesse (IMG) est envisagée et réalisée à 25 SA.

L'examen autopsique révèle, sur ce fœtus de sexe masculin, une association d'hydrocéphalie, de polymicrogyrie avec nécrose lamellaire corticale et des mains crispées avec pouce en adductus (Fig. 2).

L'étiopathogénie de ce type de lésion apparaît diverse et peu spécifique, incluant des origines clastiques, infectieuses, métaboliques ou héréditaires (X-linked).

La famille est référée pour un conseil génétique.

En apprenant qu'un frère de la patiente est décédé à la naissance des suites d'une hydrocéphalie, on évoque, à cette occasion, la possibilité d'une hydrocéphalie liée à l'X.

Rapidement, la patiente, après avoir fait une fausse couche précoce, présente une nouvelle grossesse. L'échographie du 1^{er} trimestre est normale, mais un examen supplémentaire à 18 SA révèle l'existence d'une dilatation ventriculaire bilatérale (Fig. 3). Une IMG est décidée et réalisée à 22 SA.

L'autopsie révèle, sur un fœtus de sexe masculin, une hydrocéphalie associant une sténose de l'aqueduc de Sylvius (Fig. 4). Un diagnostic d'hydrocéphalie liée à l'X est suggéré. Une recherche de mutation du gène LICAM est proposée lors d'un second conseil génétique. Une délétion c.1649-1654 del à l'exon 13 du gène LICAM est mise en évidence chez les 2 fœtus et la mère.

Une quatrième grossesse est rapidement envisagée par le couple. A 8 SA, une recherche du gène SRY sur le sang maternel est préconisée et

(1) Gynécologue, Service de Gynécologie-Obstétrique, Clinique Saint Vincent, Rocourt.

(2) Chef de clinique adjoint, Service d'Anatomie Pathologique, CHU de Liège.

(3) Chef de clinique, Service de Génétique, CHU de Liège.

(4) Professeur émérité, Service de Gynécologie-Obstétrique CHU des Bruyères.

(5) Chef de clinique adjoint, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR Citadelle, Liège.



Figure 1. Echographie à 24 SA, coupe transversale au niveau du cerveau: ventriculomégalie bilatérale sévère de 24 mm.

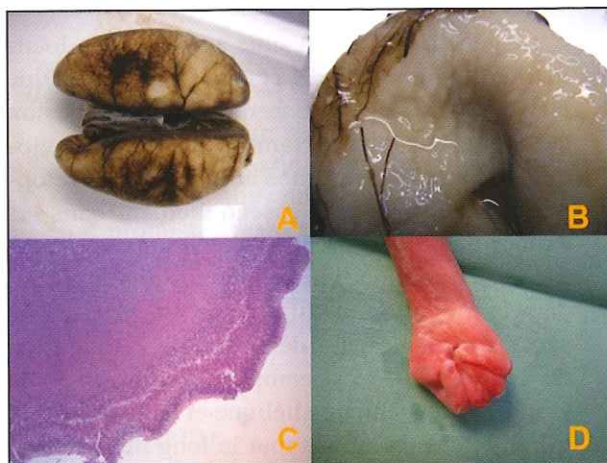


Figure 2. Autopsie du 1^{er} fœtus à 24 SA. Images A, B, C. Aspect de polymicrogyrie à la surface corticale cérébrale et nécrose lamellaire corticale. Image D. Main crispée avec pouce en adduction



Figure 3. Echographie à 22 SA, coupe transversale au niveau du cerveau : ventriculomégalie bilatérale sévère de 19,4 mm.

TABLEAU I. LES DIFFÉRENTES CAUSES D'HYDROCÉPHALIE CONGÉNITALE

Hydrocéphalie non syndromique :

- ventriculomégalie isolée
 - o syndrome L1 (hydrocéphalie liée à l'X)
- ventriculomégalie « malformative »
 - o myéломéningocèle avec malformation d' Arnold Chiari
 - o malformation de Dandy Walker
 - o malformation de la veine de Gallien
 - o agénésie du corps calleux
 - o kyste arachnoïdien interhémisphérique
- ventriculomégalie acquise
 - o tumeur (papillome sécrétant des plexus choroïdes...)
 - o infectieuse (TORCH)
 - o clastique, vasculaire, hémorragique

Hydrocéphalie syndromique :

- génétique
 - o Trisomie 13, 18, 21, 9
 - o Triploïdie
- syndrome
 - o Syndrome Walker Warburg
 - o Syndrome Meckel Gruber
 - o Syndrome Smith Lemli Opitz
 - o Syndrome de Fryns
 - o Ostéochondrodysplasie/ craniosténose congénitale (Crouzon, Apert, Pfeiffer...)
- association
 - o association VACTERL
 - o association CHARGE
- métabolique
 - o mucopolysaccharidose

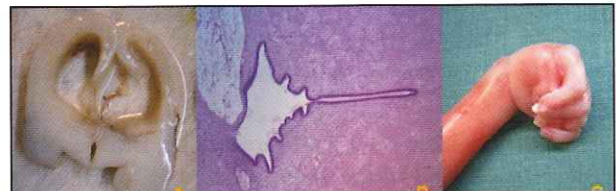


Figure 4. Autopsie du 2^{ème} fœtus à 22 SA. Images A, B : coupe coronale de l'encéphale démontrant une importante dilatation des ventricules cérébraux latéraux avec atrophie cérébrale et agénésie du corps calleux. Sténose de l'aqueduc de Sylvius. Image C : main crispée avec pouce en adductus.

révèle un embryon de sexe masculin. Un prélèvement de villosité chorionale est effectué à 12 SA avec recherche de la délétion du gène. L'enfant étant indemne, la grossesse est suivie régulièrement et aboutit à terme. La patiente accouche d'un garçon de croissance et d'évolution normale.

DISCUSSION

La dilatation ventriculaire *in utero* est un signe d'appel échographique bien connu. Elle est définie par une largeur atriale (carrefour ventriculaire) supérieure ou égale à 10 mm quel que soit le terme de grossesse (1).

Elle peut résulter de 4 mécanismes physiopathologiques distincts :

- un excès de production de liquide céphalo-rachidien (LCR);
- un défaut de résorption du LCR;
- un obstacle à la circulation du LCR (hydrocéphalie obstructive);
- une diminution du volume du parenchyme cérébral (hydrocéphalie *ex vacuo*).

Les causes principales de ventriculomégalie fœtale se retrouvent surtout dans les groupes des hydrocéphalies obstructives et les hydrocéphalies *ex vacuo*.

Elles peuvent également être sous-classifiées en forme syndromique et non syndromique (2) (Tableau I).

Le pronostic dépend de l'étiologie de la dilatation ventriculaire observée. Elle justifiera la réalisation d'un caryotype, des recherches sérologiques, un suivi échographique et une IRM.

Parmi ces causes, se retrouve l'hydrocéphalie liée à l'X ou syndrome L1.

L'hydrocéphalie liée à l'X est la forme génétique la plus commune d'hydrocéphalie congénitale non syndromique. Sa prévalence est de 1/30.000. Elle représente 5 à 10% des hydrocéphalies congénitales non syndromiques des enfants de sexe masculin (2).

Sa transmission est récessive liée à l'X et la maladie est associée à des mutations du gène L1CAM.

Le syndrome L1 est caractérisé, sur le plan clinique, par l'association d'une hydrocéphalie, d'un déficit intellectuel, d'une spasticité des membres inférieurs et de pouces en adduction (2).

Le spectre phénotypique est cependant variable, avec une variabilité décrite aussi bien en intra- qu'en inter-familial, et peut prendre 4 formes cliniques :

1) HSAS, hydrocéphalie due à la sténose de l'aqueduc de Sylvius ou syndrome de Bickers Adams (3) :

- o Hydrocéphalie sévère souvent manifeste en anténatal (tardivement).
- o Pouce en adductus (> 50% des patients).
- o Spasticité des membres inférieurs.
- o Retard mental sévère.

2) MASA (4) :

- o Retard mental léger à modéré.
- o Acquisition de langage retardé.

o Hypotonie évoluant vers la spasticité après 1 an.

- o Pouce en adductus.
- o Dilatation variable du 3^{ème} ventricule.

3) SPG1 (5) :

- o Paraplégie spastique.
- o Retard mental léger à modéré.
- o IRM cérébrale normale.

4) Agénésie du corps calleux liée à l'X :

- o Paraplégie spastique.
- o Retard mental léger à modéré.
- o Dysplasie, hypoplasie, agénésie du corps calleux.

Ces affections sont cependant loin de constituer des entités distinctes, et forment des spectres cliniques se chevauchant du fait des mutations liées au même gène L1CAM.

Le gène L1CAM est situé au niveau du locus q28- du chromosome X codant pour la protéine L1 (2, 6). Il s'agit d'une molécule d'adhésion cellulaire, de la superfamille des immunoglobulines. Elle est exprimée au cours du développement embryonnaire essentiellement dans les axones des neurones du système nerveux (central et périphérique). Elle joue un rôle essentiel dans la migration, la différenciation, et la croissance neuronales. La détection de la mutation du gène L1CAM est complexe en raison de la grande hétérogénéité allélique et de la large distribution des mutations tout le long de la région codante. A ce jour, de nombreuses mutations (181) ont été décrites (7).

L'identification d'une mutation du gène L1CAM permet d'affirmer l'étiologie génétique de ces hydrocéphalies à pronostic très sombre, et donc, le risque de récurrence. Le conseil génétique consiste à rechercher la mutation chez la mère du cas index (1/3 des mutations *de novo*); puis, si la mère est conductrice, chez l'ensemble des femmes de la famille. Ces femmes conductrices ont un risque de transmission de 50% de la maladie.

Deux situations peuvent cependant s'opposer :

- Il s'agit d'un cas familial, dont les femmes conductrices ont été mises en évidence, avec la détection de la mutation : l'analyse génétique consistera en un dépistage précoce de la mutation connue sur la grossesse à venir. L'identification de la mutation dans ces familles permet d'offrir un diagnostic prénatal dans les meilleures conditions de fiabilité.

- S'il s'agit d'un cas isolé, en l'absence de détection de la mutation, seul le diagnostic de sexe peut être proposé avec une surveillance échographique rapprochée s'il s'agit d'un garçon. Actuellement, il est possible de réaliser la détermination du sexe fœtal par des méthodes non invasives de diagnostic prénatal pour éviter les prélèvements de villosités choriales, de liquide amniotique et de sang fœtal. Cette méthode utilise l'amplification du gène SRY dans le sérum maternel (8). Elle peut être réalisée de manière très précoce dans le décours d'une grossesse.

Une alternative pour une grossesse future est le diagnostic pré-implantatoire (9).

En l'absence de traitement curatif, le diagnostic d'hydrocéphalie fœtale liée à l'X étant de pronostic très sombre, une interruption médicale de grossesse peut être proposée au couple et sera discutée, au cas par cas, en accord avec le désir parental de poursuivre la grossesse ou non.

CONCLUSION

L'hydrocéphalie liée à l'X fait partie intégrante du diagnostic différentiel anténatal des ventriculomégalies des fœtus de sexe masculin. Son pronostic reste sévère. L'identification de mutations du gène LICAM est réalisable en prénatal chez ces familles à risque, permettant ainsi une prise en charge plus adéquate et précoce des grossesses.

BIBLIOGRAPHIE

1. ISOG Guidelines.— Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007, **29**, 109-116.
2. Schrandt-Stumpel C, Vos Y.— L1 Syndrome. GeneReviews (Internet), 2004, (last review 2010). Pagon RA, Bird TC, Dolan CT et al, Editors. Seattle (WA).

3. Friedman JM, Santos-Ramos R.— Natural history of X-linked aqueductal stenosis in the second and third trimesters of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1984, **150**, 104-106.
4. Bianchine JW, Lewis RC.— The MASA syndrome : a new heritable mental retardation syndrome. *Clin Genet*, 1974, **5**, 298-306.
5. Jouet M, Rosenthal A, Armstrong G, et al.— X-linked spastic paraplegia (SPG1), MASA syndrome and X-linked hydrocephalus result from mutations in the L1 gene. *Nat Genet*, 1994, **7**, 402-407.
6. Willems PJ, Vits L, Raeymaekers P, et al.— Further localization of X-linked hydrocephalus in the chromosomal region Xq28. *Am J Hum Genet*, 1992, **51**, 307-315.
7. Van Camp G, Fransen E, Vits L, et al.— A locus-specific mutation database for the neural cell adhesion molecule LICAM (Xq28). *Hum Mutat*, 1996, **8**, 391.
8. Minon JM, Gerard C, Senterre JM, et al.— Routine fetal RHD genotyping with maternal plasma : a four-year experience in Belgium. *Transfusion*, 2008, **48**, 373-381.
9. Gigarel N, Frydman N, Burlet P, et al.— Single cell co-amplification of polymorphic markers for the indirect preimplantation genetic diagnosis of hemophilia A, X-linked adrenoleukodystrophy, X-linked hydrocephalus and incontinentia pigmenti loci on Xq28. *Hum Genet*, 2004, **114**, 298-305.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. F. Chantraine, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR Citadelle, 1, Blv 12^{ème} de Ligne 4000 Liège, Belgique.
Email : fchantraine@chu.ulg.ac.be