

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Le syndrome lissencéphalique de Miller-Dieker

J. CRÉMERS (1), M. SCHOLSEM (2), F. SCHOLTES (2), I. RIEKEL (3), D. MARTIN (2)

RÉSUMÉ : Nous rapportons le cas d'un garçon de 10 ans présentant une comitialité sévère rebelle au traitement médicamenteux dans le contexte d'un syndrome de Miller-Dieker. Ce patient a bénéficié de l'implantation d'un stimulateur du nerf vague. A l'occasion de la description de cette histoire clinique, nous revoyons les caractéristiques principales du syndrome lissencéphalique.

MOTS-CLÉS : *Epilepsie - Syndrome lissencéphalique - Syndrome de Miller-Dieker - Stimulation du nerf vague*

MILLER-DIEKER (LISSENCEPHALY) SYNDROME

SUMMARY : We present the case of a 10 year-old boy who presents with a severe epilepsy resistant to medical treatment in the context of a Miller-Dieker syndrome. This patient underwent the implantation of a pneumogastric nerve stimulator. We describe the patient's clinical history and the main characteristics of lissencephaly syndrome.

KEYWORDS : *Epilepsy - Lissencephaly syndrome - Miller-Dieker syndrome - Pneumogastric nerve stimulation*

HISTOIRE CLINIQUE

Il s'agit d'un jeune garçon de 10 ans présentant un retard mental sévère, une grande hypotonie nécessitant l'utilisation d'un corset de maintien et des crises d'épilepsie. Ces crises se manifestent soit sous la forme de crises partielles, atoniques ou avec automatismes, soit sous la forme de crises généralisées, absences (crises petit mal) ou crises tonico-cloniques (crises grand mal). Elles surviennent plusieurs fois par jour malgré un traitement par anti-épileptiques et se révèlent invalidantes pour l'entourage du patient.

Ce patient est le premier enfant de deux parents normaux non consanguins. L'anamnèse parentale fait part d'une grossesse normale, sans notion de consommation d'alcool, ni de médicaments toxiques par la mère. Le fœtus n'a, par ailleurs, pas été irradié. L'enfant naît par césarienne après 42 semaines de gestation. Le score d'Apgar est de 10/10 à 5 minutes, la taille et le poids sont normaux. Le seul élément anormal est un périmètre crânien inférieur au percentile 3 pour l'âge de gestation.

L'enfant présente, dès six semaines de vie extra-utérine, une crise comitiale inaugurale durant laquelle les parents observent une déviation du regard vers la gauche, une aréactivité ainsi qu'une cyanose. Le diagnostic de syndrome de Miller-Dieker est posé sur base de l'imagerie cérébrale qui met en évidence une lissencéphalie et une hydrocéphalie, et de l'étude du caryotype. Le patient présente par ailleurs des malformations associées qui seront découvertes plus tard : une cryptorchidie bilatérale et une maladie de Hirschprung (Fig. 1).

Quand nous examinons l'enfant à l'âge de dix ans, il souffre d'épilepsie réfractaire aux traitements par anticonvulsivants. Il présente un

important retard mental. L'enfant et son entourage se montrent fort incommodés par les nombreux épisodes épileptiques quotidiens. Afin de réduire l'incidence journalière des crises, un traitement chirurgical visant à implanter une électrode de stimulation sur le nerf vague gauche est proposée. Cette intervention est réalisée le 17 mars 2005 en même temps qu'une orchidopexie bilatérale.

DÉFINITION DU SYNDROME DE MILLER-DIEKER

Le syndrome de Miller-Dieker (MDS) est une anomalie autosomale dominante du développement cérébral causée par une migration neuronale incomplète entre la neuvième et la treizième semaine du développement embryonnaire. Il donne un tableau de lissencéphalie classique (ou lissencéphalie de type I), de dysmorphismes faciaux caractéristiques, parfois associés à d'autres anomalies congénitales.

Le syndrome de Miller-Dieker est le prototype de la lissencéphalie classique. Celle-ci se manifeste par trois éléments cardinaux : une surface corticale lisse (lissencéphalie), une absence de circonvolutions cérébrales (agyrie) et un cortex anormalement épais (pachygyrie). Elle peut s'accompagner d'une malformation ou d'une agénésie du corps calleux ainsi que d'une augmentation de la taille des ventricules. La lissencéphalie de type I ne comporte pas d'hypoplasie cérébelleuse ou du tronc cérébral, ni de polymicrogyrie (1-3).

Le MDS est une affection relativement rare dont la prévalence est estimée à 1/100 000 naissances (2).

HISTORIQUE

James Q. Miller, un médecin américain est le premier à décrire l'absence de circonvolutions cérébrales et un cortex composé de quatre

(1) Etudiant en Médecine, Ulg, Liège.

(2) Service de Neurochirurgie, C.H.U. Liège

(3) Neuropédiatre, Luxembourg



Figure 1 : IRM cérébrale du patient (pondération T2). Les images montrent un épaississement anormal du cortex cérébral et une absence presque complète de circonvolutions. L'atteinte prédomine au niveau postérieur. On remarque une agénésie du corps calleux et de l'hippocampe ainsi qu'une dilatation ventriculaire. L'architecture du cervelet paraît, quant à elle, préservée.

couches anormales chez un frère et une sœur, en 1963. Il observe également une épilepsie et des dysmorphismes faciaux chez ces patients. L'autopsie met en évidence des anomalies cérébrales, mais aussi des malformations concernant plusieurs appareils (cœur, reins, tractus digestif) (4).

En 1969, Hans Jochen Dieker, un généticien américain observe deux frères souffrant d'un syndrome similaire. Lui et ses collaborateurs décident d'adopter le terme «syndrome lissencéphalique» (5).

PATHOGÉNIE

Le cortex cérébral normal occupe environ un dixième de l'épaisseur totale des hémisphères cérébraux. Dans le MDS, le rapport cortex/substance blanche est supérieur à 4/1. Le cortex cérébral est trop épais et est composé de quatre couches anormales plutôt que des six couches habituelles (3, 6). La première couche est la couche moléculaire, la seconde est une couche composée en majorité de neurones pyramidaux, la troisième contient des fibres myélinisées et des neurones en faible nombre, et la quatrième, la plus épaisse est formée de neurones complètement désorganisés (2, 6). L'anomalie prédomine au niveau du néocortex; les structures dérivées des lèvres rhombiques sont, quant à elles, moins atteintes (7).

Ces différentes anomalies sont le fait d'une mutation au niveau du chromosome 17. Des réarrangements visibles ou inframicroscopiques au niveau du locus LIS1 de la région 17p13.3 sont mis en évidence chez presque la totalité des patients (2, 7). La mutation peut résulter de différents mécanismes, mais la survenue *de novo*, semble être le plus fréquent. Des phénomènes de réarrangements familiaux surviennent dans environ 10 % des MDS. Ces réarrangements consistent en des translocations chromosomiques ou en

des inversions péricentriques héritées. Ils n'ont aucune incidence sur le génotype des parents, mais les chromosomes qui les portent peuvent subir des altérations lors de la méiose. Ces altérations sont des pertes de fragments chromosomiques qui donnent lieu à des fausses couches ou à des malformations congénitales. Enfin, un caryotype normal peut être observé soit parce que la délétion est inframicroscopique, soit parce qu'aucune mutation n'a pu être mise en évidence (2).

Le gène LIS1 code pour la sous-unité β -1 du platelet activating factor acetyl-hydroxylase-1 dont la fonction est d'inactiver le platelet activating factor (PAF) (8). Des études sur des souris *in vitro* indiquent que des taux optimaux de PAF sont nécessaires pour obtenir une migration neuronale correcte (9). LIS1 est une protéine hautement conservée au cours de l'évolution qui participe à la stabilisation des microtubules et à la fonction motrice de la dynéine durant la migration neuronale. Elle agit en tant que sous-unité du PAF acétyl-hydroxylase dont la fonction est d'inactiver le PAF libéré par le cône de croissance lors de la migration neuronale (8). Des données récentes suggèrent que LIS1 agit de concert avec la dynéine et sert de médiateur au couplage noyau-centrosome nécessaire à la translocation nucléaire pendant la migration neuronale chez le mammifère (10, 11).

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les enfants souffrant de lissencéphalie classique apparaissent souvent normaux à la naissance, mais peuvent présenter une apnée, un refus alimentaire ou une hypotonie.

Les convulsions commencent typiquement au cours de la première année et peuvent survenir dès les premiers jours de vie. Les crises épileptiques consistent en des crises généralisées myocloniques, toniques et tonico-cloniques. Dans la

moitié des cas, des spasmes infantiles font partie du tableau clinique (2, 3, 6). Les tracés électroencéphalographiques montrent classiquement des ondes alpha et bêta rapides entrecoupées d'ondes lentes de grande amplitude (6).

Les autres manifestations neurologiques comprennent un retard mental profond, une grande hypotonie évoluant plus tard vers une quadriparésie spastique, et un opisthotonos.

De nombreux patients requièrent une gastrotomie en raison de leur déficit nutritionnel et de la répétition d'épisodes de pneumonies d'inhalation (2, 3).

Contrairement à la lissencéphalie isolée, le MDS s'accompagne de dysmorphies faciales ainsi que des malformations concernant plusieurs appareils (Tableau I).

DIAGNOSTIC

Il est possible de diagnostiquer un MDS par échographie anténatale. Les manifestations les plus évidentes sont la microcéphalie et l'altération du développement des sulci et des gyri (normalement bien définis entre 26 et 28 semaines de gestation). Une ventriculomégalie ou une agénésie du corps calleux peuvent également être observées. Des phénomènes moins spécifiques tels un hydramnios ou une diminution des mouvements fœtaux sont aussi fréquemment retrouvés. Des données récentes suggèrent qu'une anomalie du développement cortical chez un fœtus souffrant de MDS peut être suspectée

TABLEAU I : ANOMALIES POUVANT ÊTRE ASSOCIÉES AU MDS

Dysmorphies faciales	Microcéphalie Front proéminent Micrognathie Malposition des oreilles Antéversion de narines Creusement temporal
Yeux	Anomalies iridiennes Télécanthus Blépharoptose
Pieds et mains	Clinodactylie Camptodactylie
Muscles	Hypotonie Spasticité (tardivement)
Système nerveux central	Hypoplasie des noyaux du pont Agénésie du corps calleux Calcifications de la ligne médiane
Système cardio-vasculaire	Ductus arteriosus perméable Défaut du septum interventriculaire
Système uro-génital	Cryptorchidie Agénésie rénale Hydronéphrose
Système digestif	Omphalocèle Hernie inguinale

par échographie fœtale dès la 23^{ème} semaine de gestation. Dans cette éventualité, il est nécessaire de recourir à une IRM fœtale et à une analyse par FISH à la recherche d'une délétion au niveau 17p13.3 afin d'affirmer le diagnostic en vue d'une interruption volontaire de la grossesse (12).

TRAITEMENT ET PRONOSTIC

De façon générale, les patients souffrant de MDS ont un pronostic très sombre. La plupart des patients ne survivent pas au-delà de la puberté.

Le traitement est purement palliatif. Il consiste à réduire les manifestations paroxystiques en suivant les recommandations habituelles et à insérer une sonde naso-gastrique quand cela devient nécessaire. Cette dernière autorise une alimentation adéquate et prévient la survenue de pneumonies d'inhalation (2, 3).

AUTRES FORMES DE LISSENCÉPHALIE

Le MDS est une maladie rare qui rentre dans le groupe des anomalies de la migration neuronale. Il fait partie des lissencéphalies de type I (dite classique) au même titre que la lissencéphalie isolée (ILS) dont il se distingue par la présence de malformations associées (2, 3).

Il existe une forme de lissencéphalie dont la transmission est liée au chromosome X (XLIS). Elle se manifeste par une lissencéphalie classique chez le garçon ou par des bandes sous-corticales hétérotopiques (SBH) chez la fille, avec un aspect de «double cortex» en IRM : de l'extérieur vers l'intérieur un cortex apparemment normal, une bande de substance blanche, une bande de substance grise, et enfin une bande de substance blanche adjacente à la seconde bande de substance grise. Ce phénomène de «double cortex» s'explique par le fait que 50 % des neurones ont correctement migré puisque les signaux de migration pour ces neurones proviennent de la traduction de gènes situés sur un chromosome X sain. Cet aspect ne se retrouve pas chez le garçon qui ne possède qu'un seul chromosome X (3, 6, 13). Les patients avec SBH présentent la même symptomatologie que les patients souffrant de ILS, mais sous une forme atténuée. Parfois, le quotient intellectuel est normal et l'épilepsie ne survient qu'à partir de la vingtième année (3, 11).

La lissencéphalie de type II aussi appelée «cobblestone lissencephaly» est l'autre forme principale de lissencéphalie survenant chez l'humain. A la différence de la lissencéphalie de type I, la lissencéphalie de type II se transmet

sur un mode autosomal récessif. Elle fait partie d'un groupe de maladies donnant des malformations cérébrales, des dystrophies musculaires et des anomalies oculaires (3, 6). Les syndromes lissencéphaliques de type II les plus connus sont le syndrome de Walker-Warburg, la dystrophie musculaire congénitale de Fukuyama et la maladie muscle-œil-cerveau (muscle-eye-brain disease) (Tableau II).

DISCUSSION

Le syndrome de Miller-Dieker survient généralement suite à une mutation *de novo* du gène LIS1, mais des formes avec réarrangements familiaux existent (2). Ce gène participe à la stabilité du cône de croissance axonale (8) ainsi qu'à la ségrégation chromosomique (11). Cette dernière est

TABLEAU II : LES PRINCIPAUX SYNDROMES LISSENCÉPHALIQUES DE TYPE 2 : GÉNÉTIQUE ET MANIFESTATIONS CLINIQUES*

	<i>Maladie muscle-œil-cerveau</i>	<i>Syndrome de Walker-Warburg</i>	<i>Dystrophie musculaire congénitale de Fukuyama</i>
<i>Site de mutation</i>	1p32-34	9q34.1	9q31
<i>Hérédité</i>	AR**	AR**	AR**
<i>Anomalies cérébrales</i>	Pachygyrie Polymicrogyrie Hydrocéphalie Ventriculomégalie Hypoplasie vermiennne	Pachygyrie Agyrie Hydrocéphalie Ventriculomégalie Hypoplasie vermiennne Agénésie du corps calleux Malformation de Dandy-Walker	Pachygyrie- Polymicrogyrie Hydrocéphalie Prolifération fibrogliale des leptoméniges Hypoplasie du faisceau pyramidal
<i>Anomalies oculaires</i>	Glaucome Pâleur du disque optique Myopie	Microphthalmie Cataracte Myopie Opacité cornéenne Hypoplasie du nerf optique Colobome	Atrophie optique Glaucome Cataracte Myopie
<i>Anomalies musculaires</i>	Dystrophie musculaire sévère Hypotonie	Dystrophie musculaire Contractures Hypotonie	Dystrophie musculaire Hypotonie
<i>Anomalies associées</i>		Micrognathie Dysplasie rénale Cryptorchidie Fente palatine Hypoplasie des surrénales	Fibrose cardiaque
	* D'après Taniguchi et al. (14). ** Autosomale récessive.		

sans doute une des raisons pour lesquelles LIS1 est hautement conservé au cours de l'évolution.

Actuellement, le diagnostic de MDS peut être évoqué dès la 23^{ème} semaine de gestation par échographie fœtale. En cas de suspicion, des données récentes suggèrent qu'il est indispensable de pratiquer une IRM du fœtus et une analyse du liquide de ponction amniotique par FISH (12).

Comme tous les patients souffrant de MDS, notre patient a développé très tôt une résistance aux traitements médicaux classiques. Un traitement par implantation d'un stimulateur du nerf vague a été tenté même si, à notre connaissance, il n'existe aucune donnée dans la littérature concernant ce type de traitement.

Il n'existe, par ailleurs non plus, aucune donnée concernant d'autres traitements neurochirurgicaux comme la callosotomie ou l'hémisphérectomie, sans doute parce que la zone épileptogène doit être trop étendue dans le MDS.

CONCLUSION

Le syndrome de Miller-Dieker est une maladie rare (1/100 000 naissances), autosomique dominante, donnant lieu à des malformations cérébrales dont les plus importantes sont la surface corticale lisse, la pachygyrie et l'agyrie. Les manifestations cliniques principales sont l'épilepsie, le retard mental et les difficultés nutritionnelles. Des malformations affectant d'autres organes sont également décrites. Il n'existe actuellement aucune possibilité thérapeutique en dehors de la prise en charge palliative.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dobyns WB, Curry CJR, Hoyme HE, et al.— Clinical and molecular diagnosis of Miller-Dieker syndrome. *Am J Hum Genet*, 1991, **48**, 584-594.
2. Dobyns WB, Reiner O, Carrozzo R, Ledbetter DH.— Lissencephaly, a human brain malformation associated with deletion of the LIS1 gene located at chromosome 17p13. *J Am Med Assoc*, 1993, **270**, 2838-2842.
3. Dobyns WB, Truwit CL.— Lissencephaly and other malformations of cortical development: 1995 update. *Neuropediatrics*, 1995, **26**, 132-147.
4. Miller JQ.— Lissencephaly in 2 siblings. *Neurology*, 1963, **13**, 841-850.
5. Dieker H, Edwards RH, ZuRhein G, et al.— The lissencephaly syndrome. In: Bergsma D. *The clinical delineation of birth defects: Malformation syndromes*. New York : National Foundation-March of Dimes, 1969, 53-64.
6. Golden AJ.— Cell migration and cerebral cortical development. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2001, **27**, 22-28.
7. Chong S, Pack SD, Roschke AV, et al.— A revision of the lissencephaly and Miller Dieker Syndrome critical

- regions in chromosome 17p13.3. *Hum Mol Genet*, 1997, **6**, 147-155.
8. Reiner O, Carrozzo R, Shen Y et al.— Isolation of a Miller-Dieker lissencephaly gene containing G protein beta-subunit-like repeats. *Nature*, 1993, **364**, 717-721.
 9. Hirotsune S, Fleck MW, Gambello MJ et al.— Graded reduction of PAFAH1B1 (LIS1) activity results in neuronal migration defects and early embryonic lethality. *Nat Genet*, 1998, **19**, 333-339.
 10. Tanaka T, Serneo FF, Higgins C, et al.— LIS1 and doublecortin function with dynein to mediate coupling of the nucleus to the centrosome in neuronal migration. *J Cell Biol*, 2004, **165**, 709-721.
 11. Kato M, Dobyns WB.— Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. *Hum Mol Genet*, 2003, **12**, 89-96.
 12. Fong KW, Ghai S, Toi A, et al.— Prenatal ultrasound findings of lissencephaly associated with Miller-Dieker syndrome and comparison with pre- and postnatal magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004, **24**, 716-723.
 13. Barkovich AJ, Guerrini R, Battaglia G, et al.— Band heterotopia: correlation of outcome with magnetic resonance imaging parameters. *Ann Neurol*, 1994, **36**, 609-617.
 14. Taniguchi K, Kobayashi K, Saito K, et al. Worldwide distribution and broader clinical spectrum of muscle-eye-brain disease. *Hum Mol Genet*, 2003, **12**, 527-534.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. D. Martin, Service de Neurochirurgie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.