



Alobar Holoprosencephaly : A Case Report (Holoprosencéphalie alobaire : à propos d'un cas.)

Authors

H. Halim, F. Flissat, O. Sardaoui, Professeur A. Etber, Professeur A. Baidada,
Professeur A. Lakhdar, Professeur N. Zeraidi.

Service de gynécologie obstétrique de l'Hôpital maternité Souissi de Rabat

Abstract

Holoprosencephaly (HPE) consists of a spectrum of malformations related to incomplete separation of the prosencephalon. It occurs between the 18th and the 28th day of gestation and affects both the forebrain and the face. It is estimated to occur in 1/16,000 live births and 1/250 conceptuses. Alobar HPE, the most common and most severe type of HPE, can be diagnosed in the first trimester of pregnancy using ultrasound. Among survivors, the long-term outcome is poor and depends on the type and severity of the pathology as well as associated anomalies.

Keywords : *Holoprosencephaly, Alobar, Malformation.*

Résumé :

L'holoprosencéphalie (HPE) comprend un spectre de malformations liées à une séparation incomplète du prosencéphale. Elle survient entre le 18ème et le 28ème jour de gestation et touche à la fois le cerveau antérieur et le visage. On estime qu'elle survient chez 1/16 000 naissances vivantes et 1/250 conceptions. L'HPE alobaire, le type d'HPE le plus courant et le plus grave, peut être diagnostiqué au cours du premier trimestre de la grossesse par échographie. Chez les survivants, l'évolution à long terme est médiocre et dépend du type et de la gravité de la pathologie ainsi que des anomalies associées.

Mots clés : *Holoprosencéphalie, Alobaire, Malformation.*

Introduction

L'holoprosencéphalie (HPE) est une malformation cérébrale complexe résultant d'un défaut de clivage médian du prosencéphale (en hémisphères droit et gauche) lors du développement embryonnaire précoce, ce qui est à l'origine d'une fusion complète ou partielle des ventricules latéraux.

3 Formes de sévérité croissante sont décrites : l'HPE lobaire, semi lobaire et alobaire.

Sa prévalence est de 1/16000 naissances vivantes mais 1/250 embryons avec un sex ratio de (M:F = 1:3) pour la forme alobaire et (1:1) pour la forme lobaire.

Les anomalies chromosomiques à l'origine de l'holoprosencéphalie sont : Trisomie 13, trisomie 18 et la monosomie 21.

Nous rapportons, dans cette étude, un cas d'holoprosencéphalie alobaire

Observation

Patiente de 38 ans, avec notion de mariage consanguin, 5^{ème} geste 5^{ème} pare ayant un enfant vivant de 7 ans avec un bon développement psychomoteur, non porteur de l'HPE, quatre accouchements prématurés à 34, 33 et 30 semaines d'aménorrhée, de nouveau nés porteurs d'une HPE alobaire, décédés à J1 de vie. Nous

rapportons le cas de sa dernière grossesse qui n'a pas été suivie. La patiente s'est présentée aux urgences obstétricales, à 30 semaines d'Aménorrhée, pour des contractions utérines. A l'échographie, nous avons objectivé un hydramnios avec une grande citerne à 15 cm, un RCIU inférieur au 3^{ème} percentile avec un aspect de ventricule unique et fente labio palatine. Le travail était rapide, avec naissance d'un nouveau né de sexe masculin avec faciès dysmorphique avec un hypothélorisme, une fente labio palatine médiane, et un nez aplati (Figure 1). Le nouveau né est décédé à 1 heure de vie.



Figure 1 : Nouveau né porteur d'une HPE alobaire avec faciès dysmorphique

Discussion

La malformation cérébrale HPE est un clivage incomplet du cerveau antérieur, avec trois formes classiques de sévérité décroissante : alobaire, semilobaire et lobaire.

La sémiologie de cette affection peut être regroupée en trois syndromes^(1, 2, 3, 4, 5):

- Un syndrome dysmorphique, fréquemment rencontré dans l'holoprosencéphalie alobaire à type de cyclopie, ethmocéphalie, cébocéphalie, fente labiale médiane ou bilatérale ou un hypertélorisme,^[1, 2, 3, 4, 5]
- Un syndrome neurologique avec troubles

majeurs dès la période néonatale (apnées et spasmes toniques avec à l'examen une hypotonie axiale et une spasticité des membres) ou avec un retard psychomoteur,

- Un syndrome endocrinien à type d'insuffisance anté ou post-hypophysaire^(5, 6).

L'étiologie de l'HPE est variée et la plupart des cas sont sporadiques. Cependant, des anomalies chromosomiques sont présentes chez 25 % à 50 % des personnes atteintes d'HPE, la trisomie 13 représentant 75 %, la triploïdie 20 % et la trisomie

18 1% à 2%⁽⁷⁾. L'HPE peut être causé par le diabète sucré insulino-dépendant (1% de risque d'HPE) (8), l'alcoolisme maternel avec un risque cumulé avec le tabagisme mais également par une exposition prénatale à des médicaments (acide rétinoïque, inhibiteurs de la biosynthèse du cholestérol⁽⁹⁾ ou à des infections (cytomégalovirus^(10,11), toxoplasme^(12,13), rubéole^(13,14)). La classification OMIM montre que l'HPE peut également être associée dans environ 25 % des cas à plusieurs syndromes malformatifs multiples définis avec un caryotype normal, comme Smith-Lemli-Opitz⁽²²⁾ Pallister Hall⁽²³⁾ ou le syndrome vélo-cardio-facial⁽²⁴⁾.

L'HPE peut être diagnostiquée dès la fin du premier trimestre selon le sous-type d'HPE. L'HPE alobaire est suspectée en l'absence de deux plexus choroïdes séparés dans le plan axial à 11-13 semaines de gestation (signe papillon)⁽¹⁵⁾. Les autres sous-types sont plus susceptibles d'être détectés lors de l'échographie du deuxième trimestre. Les résultats échographiques suggérant une HPE comprennent un monoventricule, des thalami fusionnés, une non-séparation du cortex et une absence de septum pellucidum⁽¹⁶⁾. L'absence de la cavité du septum pellucidum pourrait être le seul indice si le visage semble normal. En raison de la fusion des cornes antérieures, l'artère cérébrale antérieure est poussée vers l'extérieur et court à la surface du cerveau plutôt que dans la fissure interhémisphérique. Le Doppler couleur peut être utilisé pour visualiser cette caractéristique dans une vue sagittale du cerveau, appelée signe du « serpent qui rampe sous la table »^(17, 18).

Le diagnostic des sous-types plus légers tels que HPE lobaire et MIH (Middle Inter Hemispheric = fusion interhémisphérique) est difficile, et il peut être manqué sur les échographies anatomiques de routine. Par conséquent, si l'HPE est suspectée sur la base des antécédents familiaux ou s'il existe des résultats échographiques non concluants, une IRM

fœtale est l'examen préféré pour parvenir à un diagnostic précis et déterminer le sous-type HPE⁽¹⁹⁾. Bien que le diagnostic prénatal soit possible, de nombreux cas d'HPE (en particulier les sous-types les plus légers) sont diagnostiqués après la naissance, soit après la naissance, soit tardivement pendant la petite enfance et l'enfance.

Une amniocentèse peut être réalisée à la recherche d'une anomalie chromosomique (trisomie 13 ou 18 ou anomalie de structure ou triploïdie). L'étude du caryotype des parents est également nécessaire, car si l'un d'eux présente une anomalie équilibrée, le risque de récurrence est élevé d'où la nécessité d'étude du caryotype fœtal, en cas d'une nouvelle gestation^(20, 21).

En l'occurrence, les récurrences fréquentes chez notre patiente pourraient être expliquées par une mutation à pénétrance incomplète chez l'un des parents, justifiant la réalisation d'un caryotype parental.

Le pronostic global du nouveau-né atteint d'HPE dépend de la gravité de la malformation cérébrale et craniofaciale et de la présence ou de l'absence de syndromes chromosomiques ou autres. L'HPE alobaire est considéré comme une malformation mortelle, bien que la survie à long terme ait été décrite⁽¹⁶⁾.

Conclusion

L'HPE est une malformation cérébrale sévère. L'HPE alobaire, le type d'HPE le plus courant et le plus grave, peut être diagnostiqué au cours du premier trimestre de la grossesse à l'aide d'une échographie. L'HPE est fréquemment associée à d'autres anomalies craniofaciales et anomalies génétiques. Le taux de décès intra-utérins est très élevé. Chez les survivants, l'évolution à long terme est médiocre et dépend du type et de la sévérité de la pathologie ainsi que des anomalies associées. Les problèmes neurologiques, tels que

la paralysie cérébrale et les convulsions, sont courants.

Références

1. COUTURE A., VEYRAC C., BAUD C. Echographie cérébrale du fœtus et du nouveau-né. Sauramps médical, mars 1994, P 275-281.
2. BOUGUERRA L., TURKI R., HICHRI A. Holoprosencéphalies semi-lobaires. A propos d'un cas. Maghreb Médical N°285 - novembre 1994.
3. MANSOUR A., LI R. Congenital cystic eye. Ophthal-plast-reconst-surg. 1996 Jun, 12 (2) : 104-107.
4. KJAER I., FISHER-HANSEN-B. Human fetal pituitary gland in holoprosencephaly and anencephaly. J. Craniofacial. Genet. Dev. Biol. 1995 Oct-Dec ; 15(4): 222-229.
5. VAN-ZALEN-SPROK-R., VAN-VUGT-JM., VAN-DER-HARTEN-HJ., NIEUWINT-AW., VAN-GEIJN-HP. First trimester diagnosis of cyclopia and holoprosencephaly. J .Ultrasound .Med. 1995 Aug ; 14 (8) : 631-633.
6. TAKARASHI S., MIYAMOTO A., OKI J., SAINO T, INYAKU F. Alobar holoprosencephaly with diabetes insipidus and neuronal migration disorder. *Pediatr. neurol*, 1995, 13 (2) 175-177
7. Solomon BD, Gropman A, Muenke M. Holoprosencephaly overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, eds. Gene Reviews. Seattle: University of Washington; 1993.
8. Barr M Jr., Hanson JW, Currey K, Sharp S, Toriello H, Schmickel RD, Wilson GN: Holoprosencephaly in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1983, 102(4):565-568.
9. Repetto M, Maziere JC, Citadelle D, Dupuis R, Meier M, Biade S, Quiec D, Roux C: Teratogenic effect of the cholesterol synthesis inhibitor AY 9944 on rat embryos in vitro. *Teratology* 1990, 42(6):611-618.
10. Frenkel LD, Gaur S, Tsolia M, Scudder R, Howell R, Kesarwala H: Cytomegalovirus infection in children with AIDS. *Rev Infect Dis* 1990, 12 Suppl 7:S820-6.
11. Byrne PJ, Silver MM, Gilbert JM, Cadera W, Tanswell AK: Cyclopia and congenital cytomegalovirus infection. *Am J Med Genet* 1987, 28(1):61-65.
12. Lison MP, Armbrust-Figueiredo J, Mega D: [Arhinencephalia: considerations apropos of a case diagnosed during life]. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1967, 67(1):25-36.
13. Castel Y, Riviere D, Toudic L, Nouaille Y, L'Henoret J, Duparcmeur H, Leroy JP, Balouet G: [Two cases of cyclopia]. *Ann Pediatr (Paris)* 1976, 23(10):647-651.
14. Probst C: [Cerebral edema: neurosurgical aspects of pathological, diagnostic and therapeutic problems (author's transl)]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1976, 65(31):948-956.
15. Engels, A. C., Joyeux, L., Brantner, C., De Keersmaecker, B., De Catte, L., Baud, D., ... Van Mieghem, T. (2016). Sonographic detection of central nervous system defects in the first trimester of pregnancy. *Prenatal Diagnosis*, 36(3), 266–273. <https://doi.org/10.1002/pd.4770>
16. Winter, T. C., Kennedy, A. M., & Woodward, P. J. (2015). Holoprosencephaly: A survey of the entity, with embryology and fetal imaging. *Radiographics*, 35(1), 275–290. <https://doi.org/10.1148/rg.351140040>
17. Pilu G, Buyukkurt S, Malinger G. Anomalies of ventral induction. In: Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Pilu G, Malinger G, eds. *Ultrasonography of the prenatal brain*, 3rd ed. New York, NY: The McGraw-Hill Company; 2012:228–45.
18. Bernard JP, Drummond CL, Zaarour P,

- Molho M, Ville Y. A new clue to the prenatal diagnosis of lobar holoprosencephaly: the abnormal pathway of the anterior cerebral artery crawling under the skull. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:605–7.
19. Griffiths, P. D., & Jarvis, D. (2016). In utero MR imaging of fetal holoprosencephaly: A structured approach to diagnosis and classification. *American Journal of Neuroradiology*, 37(3), 536–543. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4572>
20. COUTURE A., VEYRAC C., BAUD C. Echographie cérébrale du fœtus et du nouveau-né. *Sauramps médical*, mars 1994, P 275-281
21. BOUGUERRA L., TURKI R., HICHRI A. Holoprosencéphalies semi-lobaires. A propos d'un cas. *Maghreb Médical* N°285 - novembre 1994.
22. Kelley RL, Roessler E, Hennekam RC, Feldman GL, Kosaki K, Jones MC, Palumbos JC, Muenke M: Holoprosencephaly in RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome: does abnormal cholesterol metabolism affect the function of Sonic Hedgehog? *Am J Med Genet* 1996, 66(4):478-484.
23. Hall JG, Pallister PD, Clarren SK, Beckwith JB, Wiglesworth FW, Fraser FC, Cho S, Benke PJ, Reed SD: Congenital hypothalamic hamartoblastoma, hypopituitarism, imperforate anus and postaxial polydactyly--a new syndrome? Part I: clinical, causal, and pathogenetic considerations. *Am J Med Genet* 1980, 7(1):47-74.
24. Wraith JE, Super M, Watson GH, Phillips M: Velo-cardio-facial syndrome presenting as holoprosencephaly. *Clin Genet* 1985, 27(4):408-410.