



Journal Homepage: - www.journalijar.com

INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR)

Article DOI: 10.21474/IJAR01/17513

DOI URL: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/17513>



RESEARCH ARTICLE

SYNDROME CÉRÉBROFRONTOFACIAL DE BARAITSER-WINTER (MUTATION ACBT) CHEZ UNE FILLE MAROCAINE DE 11 ANS : RAPPORT DE CAS

Hajar Belhadga¹, Zahra El Maataoui¹ and Hassan Kisra²

1. Hôpital Psychiatrique Universitaire Ar Razi de Salé.
2. Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent.

Manuscript Info

Manuscript History

Received: 05 July 2023

Final Accepted: 09 August 2023

Published: September 2023

Key words:-

Syndrome, Cérébrofrontofacial,
Baraitser- Winter, Mutation, ACTB

Abstract

Contexte et Objectifs : Le syndrome cérébrofrontofacial de Baraitser-Winter (BWCF) est un syndrome de malformations congénitales multiples caractérisé par des traits crâniofaciaux typiques et un handicap intellectuel. De nombreux individus atteints (mais pas tous) présentent une pachygyrie prédominante à l'avant, une atrophie des muscles de la ceinture scapulaire et des troubles sensoriels dus à un colobome de l'iris ou de la rétine et/ou une surdité sensori-neurale. Le handicap intellectuel, qui est fréquent mais variable, est lié à la gravité des malformations cérébrales. Les crises, les malformations cardiaques congénitales, les malformations rénales et les dysfonctionnements gastro-intestinaux sont également courants.

Méthodes : Nous rapportons le cas d'une fille de 11 ans issue d'un mariage non consanguin, suivie depuis sa naissance pour une dysmorphie crâniofaciale, un retard staturopondéral, un retard d'acquisition psychomoteur et des infections récurrentes des voies urinaires.

Résultats : L'IRM a montré une pachygyrie, une hétérotopie nodulaire et une polymicrogyrie. Le séquençage à haut débit en collaboration avec une équipe étrangère a détecté une mutation de novo dans le gène ACTB à l'état hétérozygote, responsable du syndrome de Baraitser-Winter. L'évaluation du profil intellectuel et adaptatif de la fille à l'aide du WISC IV et du VINELAND II a révélé des niveaux graves de déficit intellectuel.

Conclusions : Le syndrome cérébrofacial de Baraitser-Winter (BWCF) est un syndrome de malformations congénitales multiples caractérisé par des traits crâniofaciaux typiques et un handicap intellectuel. La collaboration entre les pédiatres et les pédopsychiatres est nécessaire pour assurer une prise en charge multidisciplinaire optimale et une meilleure qualité de vie pour les enfants atteints de ce syndrome.

Copy Right, IJAR, 2023., All rights reserved.

Introduction:-

Le syndrome cérébrofrontofacial de Baraitser-Winter (BWCF), initialement décrit en 1988, est une affection congénitale rare caractérisée par des manifestations cliniques distinctives, notamment une petite taille, un

Corresponding Author:- Hajar Belhadga

Address:- Hôpital Psychiatrique Universitaire Ar Razi de Salé.

hypertélérisme (écartement important des yeux), une ptose bilatérale (affaissement des deux paupières), des colobomes oculaires, une crête métopique et une agyrie/pachygyrie de la surface du cerveau. La publication originale décrivait trois individus atteints[1].

Selon les données les plus récentes disponibles, le syndrome BWCFF demeure une affection rare, avec moins de 100 cas confirmés sur la base de diagnostics moléculaires. Néanmoins, compte tenu de la présentation variable du syndrome, il est concevable qu'il soit sous-diagnostiqué dans la pratique clinique[2].

Le syndrome BWCFF se manifeste principalement sous la forme d'un syndrome de malformations congénitales multiples caractérisé par ses traits crâniofaciaux distincts et un handicap intellectuel. Bien que tous les individus atteints ne présentent pas les mêmes caractéristiques, les constatations cliniques courantes comprennent principalement une pachygyrie à prédominance frontale (pliage anormal du cerveau), une atrophie musculaire dans la ceinture scapulaire et des déficiences sensorielles associées à un colobome de l'iris ou de la rétine et/ou une surdité sensori-neurale. La gravité du handicap intellectuel est corrélée à l'étendue des malformations cérébrales. D'autres caractéristiques prévalentes comprennent des crises, des malformations cardiaques congénitales, des malformations rénales et des dysfonctionnements gastro-intestinaux[3].

Il convient de noter qu'aucun critère de diagnostic clinique universellement accepté pour le syndrome BWCFF n'a été établi.

Les cliniciens devraient envisager la possibilité du syndrome BWCFF chez les individus présentant des caractéristiques cliniques et d'imagerie spécifiques, notamment les traits crâniofaciaux distinctifs mentionnés précédemment. Ceux-ci peuvent comprendre des yeux écartés, un nez bulbueux avec une pointe nasale large et un pont nasal proéminent, une ptose non myopathique congénitale, une crête métopique notable et des sourcils arqués de manière proéminente. De plus, des retards du développement et des handicaps intellectuels peuvent être évidents, ainsi que d'autres constatations variables telles qu'un colobome oculaire, une atrophie musculaire dans la ceinture scapulaire et une perte auditive sensori-neurale[4].

La présentation clinique peut varier considérablement, et certains individus avec des phénotypes plus légers ou incomplets ne peuvent recevoir un diagnostic que grâce à des tests génétiques plutôt qu'à l'observation clinique[5].

Un diagnostic définitif du syndrome BWCFF repose sur l'identification d'une variante missens pathogène (ou probablement pathogène) hétérozygote dans les gènes ACTB ou ACTG1 grâce à des tests génétiques moléculaires. Diverses méthodes de test, y compris des tests ciblant plusieurs gènes (panneaux multigéniques) et des tests génomiques complets (séquençage d'exome, séquençage du génome), peuvent être utilisées en fonction de la présentation clinique[2].

Les résultats de l'imagerie cérébrale, en particulier la pachygyrie à prédominance frontale, ainsi que l'hétérotopie en bande postérieure et l'élargissement des espaces périvasculaires, devraient également éveiller les soupçons de syndrome BWCFF[2].

Bien qu'il n'existe actuellement aucun traitement spécifique pour le syndrome BWCFF, des stratégies de gestion sont définies en fonction des manifestations cliniques spécifiques, telles que le traitement des malformations cardiaques, des problèmes des voies urinaires et des fentes labiales grâce à des procédures médicales standard. Aucune directive de pratique clinique spécifique pour le syndrome n'a été établie. Les décisions thérapeutiques sont généralement adaptées aux besoins individuels et aux symptômes.

Tous les cas ayant ce syndrome, confirmés au niveau moléculaire, sont sporadiques avec une transmission autosomique dominante théorique. Le risque de récurrence est probablement inférieur à 1 %. Le pronostic précoce peut être défavorable chez les patients avec des anomalies sévères du cerveau. Cependant, la plupart des patients avec des anomalies plus légères du système nerveux central, peuvent atteindre l'âge adulte, bien que la majorité d'entre eux ne sera jamais autonome vu la sévérité du trouble de développement intellectuel associé dans environ 95 % des cas.

Rapport De Cas:

Dans ce cadre, nous rapportons le cas d'une fille âgée de 11 ans, non scolarisée, suivi pour un retard global de développement avec une dysmorphie faciale rentrant dans le cadre d'un syndrome génétique rare : le syndrome du baraitser – Winter.

La fille est la première d'une fratrie de deux fille (pas de cas similaire dans la famille), elle est issue d'un mariage non consanguin, d'une grossesse bien suivie, marquée par une prise médicamenteuse durant le premier mois de grossesse (psychotropes et AINS), compliquée d'un hydramnios ayant abouti à un accouchement prématuré à 34 SA avec un poids de naissance à 3250 g et une notion de cyanose et de souffrance néonatale ayant nécessité un séjour en réanimation néonatale.

L'évolution pendant la première année de vie serait marquée par un retard important des acquisitions psychomotrices et un retard staturopondéral (poids à - 2DS, taille à - 4DS et périmètre crânien à - 2 DS), une constipation chronique invalidante et des infections récurrentes des voies urinaires ayant nécessité plusieurs hospitalisations en service de pédiatrie. La dysmorphie cranio-faciale devenait de plus en plus évidente, manifesté par la trigonocéphalie, les sourcils arqués, l'hypertélorisme, la base large du nez, la macrostomie à lèvre supérieure fine, la micrognathie, le cou court et palmé, et le lymphœdème des mains et des pieds.

Sur le plan paraclinique, l'IRM cérébrale a montré une pachygyrie, une hétérotopie nodulaire, et une polymicrogyrie. L'échographie cardiaque et abdominale, le bilan ophtalmologique, l'EEG et le caryotype constitutionnel n'ont pas objectivé d'anomalie.

Par ailleurs, l'analyse génétique par séquençage à haut débit, a montré que la fille est porteuse d'une mutation à l'état hétérozygote d'une mutation de novo du gène ACBT, impliqué dans le syndrome de baraitser-winter.

La réalisation de l'évaluation du Quotient Intellectuel au moyen de l'échelle de Wechsler s'est avérée complexe en raison de la difficulté de la patiente à comprendre plusieurs consignes, ainsi que de son incapacité à fournir des réponses, ce qui a conduit à l'interruption de l'évaluation. De plus, les épreuves qui requièrent des connaissances scolaires préalablement acquises étaient inapplicables en raison de l'incapacité de l'enfant à les déchiffrer. Par conséquent, il convient de noter que son apprentissage semble être encore à un stade préliminaire, ce qui entrave la réalisation de tout autre test ou questionnaire. Son Fonctionnement Cognitif Global (FCG) semble présenter un retard considérable.

La note composite globale obtenue par notre patiente à la Vineland-II (score à 30) révèle qu'elle se situe généralement dans le 1% des enfants présentant les plus grandes difficultés à faire face de manière autonome et adaptée aux exigences des situations quotidiennes (1%). Il est également observé que, dans la majorité des domaines examinés, elle éprouve des difficultés à ajuster ses comportements aux attentes de son environnement. En conséquence, elle présente des déficiences dans sa capacité d'écoute, de compréhension, et d'expression, à la fois à l'oral et à l'écrit, inférieures à celles des jeunes filles de son âge (score à 32). En ce qui concerne ses activités de vie quotidienne, il est noté que son niveau d'autonomie est nettement en deçà de ce qui est attendu pour un enfant de 11 ans. Plus précisément, la patiente se trouve dans l'incapacité de prendre soin d'elle-même, incluant des tâches telles que la douche, l'habillement, ou la coiffure, sans assistance (score à 8). Elle rencontre également des difficultés à appréhender et à mettre en pratique les règles et les conventions qui structurent la société (score à 8). De plus, elle peine à exercer la prudence nécessaire au sein de son domicile, par exemple, en faisant preuve d'attention envers les objets chauds ou coupants, et est incapable de s'impliquer dans les tâches domestiques courantes, comme mettre la table, débarrasser, ou ranger ses affaires (score à 9).

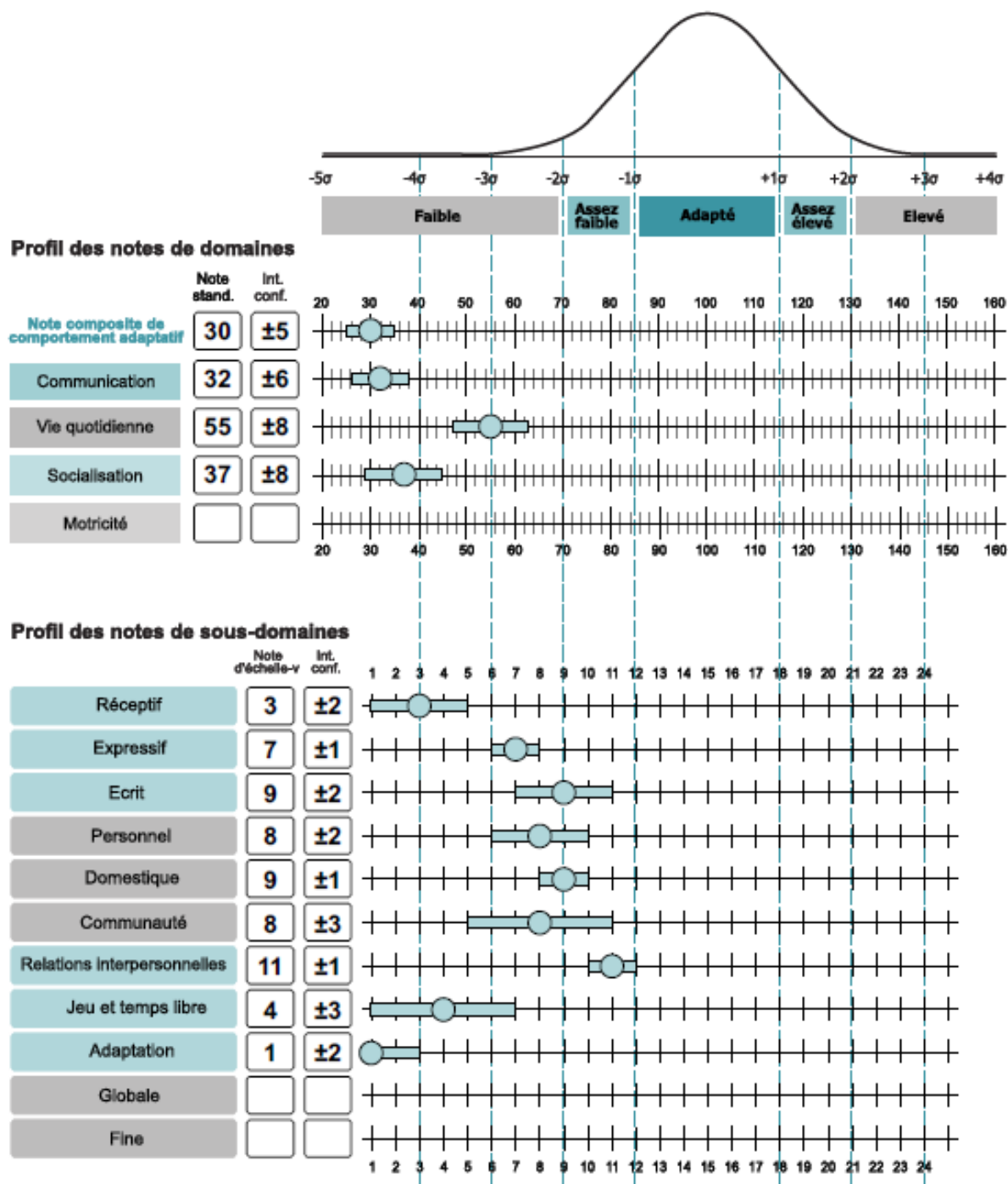
En plus de la communication qui est gravement entravée chez la fille, C'est dans ses interactions avec autrui qu'elle éprouve les plus grandes difficultés (score à 37). Il semble qu'elle ait du mal à communiquer de manière appropriée avec ses pairs. Son niveau d'analyse des situations sociales et relationnelles est globalement comparable à celui des enfants âgés de 6 ans. En conséquence, la fillea des difficultés à établir une distance adéquate, à saisir les subtilités et les éléments implicites d'une conversation, et à coopérer avec autrui. De ce fait, elle rencontre davantage de difficultés que la moyenne des enfants de son âge dans des activités telles que le jeu avec ses pairs ou le partage de ses affaires (4). Elle ne démontre pas spontanément sa gratitude, ne présente pas d'excuses en cas de blessure infligée à autrui, et éprouve des difficultés à maîtriser son irritation en cas de frustration (1). Enfin, il est important

de souligner que la patiente n'est pas consciente de son propre déficit de fonctionnement, une observation en concordance avec la profondeur de son déficit intellectuel.

SYNTHESE DES RESULTATS VINELAND-II

Notes de domaines et de sous-domaines									Points Forts et Points faibles	
Sous-domaine / Domaine	Note brute	Note d'échelle-v	Note standard de domaine	Intervalle de confiance (95 %)	Rang percentile	Niveau d'adaptation	Age équivalent	Stanine	Note moins ou Médiane	Fort ou faible
Réceptif	20	3		± 2		Faible	1;10		-4	faible
Expressif	88	7		± 1		Faible	5;1		0	
Ecrit	30	9		± 2		Faible	7;7		2	Fort
Communication	Somme :	19	32	± 6	<1	Faible		1	-5	
Personnel	62	8		± 2		Faible	6;4		0	
Domestique	11	9		± 1		Faible	4;3		1	
Communauté	44	8		± 3		Faible	7;7		0	
Vie quotidienne	Somme :	25	55	± 8	<1	Faible		1	18	Fort
Relations interpersonnelles	54	11		± 1		Assez faible	6;1		7	Fort
Jeu et temps libre	40	4		± 3		Faible	4;11		0	
Adaptation	11	1		± 2		Faible	1;11		-3	faible
Socialisation	Somme :	16	37	± 8	<1	Faible		1	0	
Motricité globale				±						
Motricité fine				±						
Motricité	Somme :			±						
Somme des Notes standard de domaine			Note standard 124	Intervalle de confiance (95 %)	Rang percentile	Niveau d'adaptation		Stanine		
Note composite de comportement adaptatif			30	± 5	<1	Faible		1		

PROFIL DES RESULTATS VINELAND-II



Ainsi, Les difficultés comportementales et d'adaptation sociale décrites par les parents de la patiente ont été corroborées par l'administration du questionnaire semi-directif de la Vineland-II. Elle présente des difficultés au niveau de la compréhension générale et semble incapable d'internaliser les normes et les conventions qui régissent la société. Ces difficultés s'étendent de manière relativement homogène à tous les domaines examinés. Son incapacité à décoder les intentions d'autrui se traduit par des comportements souvent incompatibles et immatures avec ceux des autres enfants de son âge, ce qui altère ses relations avec ses pairs et les adultes de son entourage. Il serait envisageable d'orienter la fille vers une approche de prise en charge multidisciplinaire afin de l'accompagner dans le développement de compétences qui faciliteront des relations plus épanouissantes avec autrui et l'acquisition d'une certaine autonomie pouvant améliorer sa qualité de vie ainsi que celle de sa famille.

En conclusion, le syndrome de Baraitser – Winter est l'un parmi de nombreux syndromes génétiques rares qui peuvent être à l'origine de graves troubles de développement intellectuel, surajoutant ainsi la lourdeur de ce dernier aux manifestations somatiques du syndrome polymalformatif engendré par la mutation génétique en cause.

Ceci met en évidence, d'une part, l'intérêt de demander des explorations génétiques et étiologiques devant tout enfant ayant reçu le diagnostic de trouble de développement intellectuel. Et d'une autre part, la place cruciale de l'évaluation pédopsychiatrique et neuropsychologique des enfants atteints de maladies génétiques rares et l'intérêt de la coordination et du travail multidisciplinaire entre les différentes équipes médicales traitant la pathologie de l'enfant.

References:-

- [1]Baraitser M, Winter RM : Iris coloboma, ptosis, hypertelorism, and mental retardation: a new syndrome. J Med Genet 1988; 25: 41–43.
- [2]Verloes A, Drunat S, Pilz D, et al. Baraitser-Winter Cerebrofrontofacial Syndrome. 2015 Nov 19 [Updated 2022 Mar 24]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK327153/>
- [3]Stenson PD, Mort M, Ball EV, Chapman M, Evans K, Azevedo L, Hayden M, Heywood S, Millar DS, Phillips AD, Cooper DN. The Human Gene Mutation Database (HGMD®): optimizing its use in a clinical diagnostic or research setting. Hum Genet. 2020;139:1197–207. [PMC free article] [PubMed]
- [4]Hampshire K, Martin PM, Carlston C, Slavotinek A. Baraitser-Winter cerebrofrontofacial syndrome: Report of two adult siblings. Am J Med Genet A. 2020;182:1923–32. [PubMed]
- [5]Baumann M, Beaver EM, Palomares-Bralo M, Santos-Simarro F, Holzer P, Povysil G, Müller T, Valovka T, Janecke AR. Further delineation of putative ACTB loss-of-function variants: a 4-patient series. Hum Mutat. 2020;41:753–8.