

LE SYNDROME DE BARAISTER WINTER ET DEFICIT EN HORMONE DE CROISSANCE

HADJER ZELLAGUI, FARIDA CHENTLI

*Service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques,
CHU Bab El Oued Alger, Algérie.*

RÉSUMÉ : Le syndrome de Baraitser–Winter comprend un ensemble de malformations cérébrales responsables de retard mental, mais aussi faciales et corporelles. Il a été décrit pour la première fois en 1988. Il est probablement dû à des anomalies génétiques qui ne sont pas encore bien codifiées, bien que 8 anomalies ont déjà été identifiées. Tout récemment des changements de novo, faux-sens, codant pour les gènes ACTB et ACTG1 ont été incriminés. Le syndrome comporte généralement un colobome irien, un ptosis bilatéral, un hypertélorisme, une large arête nasale, un épicanthus, des malformations du cerveau ainsi qu'un retard statural et mental. A notre connaissance seuls 20 cas ont été rapportés jusqu'à présent et parmi eux 5 sont arabes. Notre objectif est de décrire le sixième enfant d'origine arabe avec un phénotype qui ressemble parfaitement à l'observation originelle.

Mots clés : *Baraitser–Winter syndrome, Anomalies génétiques, Malformations cérébrales.*

ABSTRACT: Baraitser–Winter syndrome, first reported in 1988, is apparently due to genetic abnormalities which are still not well defined, although many gene abnormalities have been incriminated, and de novo missense changes in the cytoplasmic actin-encoding genes (called ACTB and ACTG1) have been recently discovered. The syndrome combines facial and cerebral malformations. Facial malformations are iris coloboma, bilateral ptosis, hypertelorism, broad nasal bridge, and prominent epicanthic folds. The various brain malformations are probably responsible for growth and mental retardation. To our knowledge the syndrome is very rare as few cases have been reported so far. Our aim was to describe a child with a phenotype that looks like BWS with partial growth hormone deficiency.

Key words : *Baraitser–Winter syndrom, Brain malformations, Genetic anomalies.*

INTRODUCTION

Le syndrome de Baraitser–Winter (BWS) a été décrit pour la première fois en 1988 par Baraister et Winter chez 3 enfants. Parmi les cas décrits, 2 étaient des frères issus d'un couple non consanguin [1], raison pour la quelle on avait cru à une transmission autosomique récessive. Mais, récemment des mutations de novo, faux sens au niveau des gènes ACTB et ACTG1 ont été démontrées [2-6].

Ce syndrome comportant plusieurs malformations, appelé aussi syndrome cerebro-fronto-facial est responsable d'anomalies faciales, cérébrales et corporelles. Les anomalies faciales sont représentées par un colobome irien, un ptosis uni ou bilatéral, un hypertélorisme, un élargissement de la base du nez et un épicanthus.

Les nombreuses anomalies cérébrales seraient du à un défaut de migration neuronale. La plus fréquente est la microcéphalie avec malformations des circonvolutions cérébrales qui peuvent être associées à d'autres anomalies [2, 6-8]. Les malformations cérébrales sont probablement responsables du déficit statural et du retard mental. A l'exception de la petite taille les fonctions endocrines n'ont pas été systématiquement évaluées dans les cas précédemment décrits.

Notre but est de rapporter le 1^{er} cas observé dans notre pratique. Ce cas comporte une malformation cérébrale en plus du déficit partiel en hormone de croissance (GH).

OBSERVATION

C'est une petite fille âgée de 7 ans, sans antécédents familiaux, issue d'un mariage

consanguin qui a été ramenée par ses parents pour retard statural important. Elle est née à terme par voie basse avec un poids de naissance de 3kg et une taille de 50 cm. A l'âge de 6 mois, elle a présenté des convulsions permettant la découverte d'anomalies cérébrales avec une hydrocéphalie tétra ventriculaire pour laquelle une dérivation ventriculo péritonéale a été mise en place.

L'exploration endocrine avait noté d'un nanisme harmonieux (taille= 1.01m soit -4DS/taille moyenne et poids=15kg) avec retard de l'âge osseux associé à un retard psychomoteur (Quotient Intellectuel=50%) et un syndrome dysmorphique fait d'un strabisme divergent, un épicanthus, une microphthalmie et une base du nez élargie (Fig. 1).



Fig1 : anomalies faciales : base du nez élargie, épicanthus et strabisme.

Le bilan hormonal avait objectivé un déficit partiel en hormone de croissance (Tableau N°1)

Le reste du bilan hormonal était normal (Tableau n°2)



Tableau n° 1 montrant un déficit partiel en hormone de croissance.

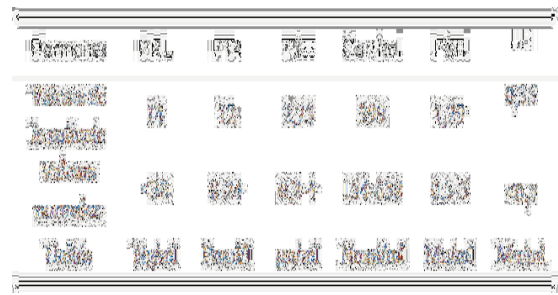


Tableau n°2 : montrant la normalité de la prolactine, de la fonction corticotrope et thyroïdienne. Les gonadotrophines sont aussi normales pour l'âge.

Le scanner cérébral objectiva une mégaciterne de la base, des hygromes bilatéraux et une atrophie cérébrale avec une lissencéphalie (Fig 2).

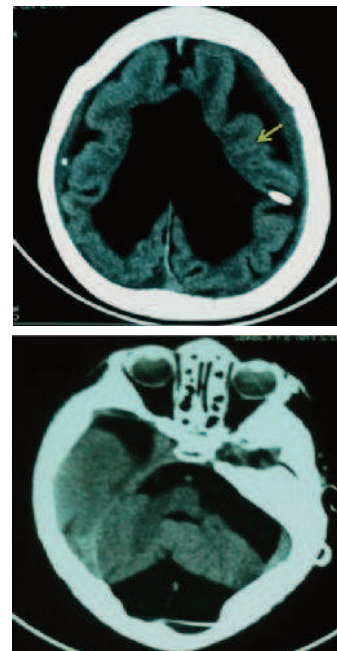


Fig 2 : TDM en coupe axiale : Dilatation ventriculaire, mégaciternes de la base et lissencéphalie (flèche).

L'examen cardiovasculaire ainsi que l'échocardiographie étaient normaux. L'échographie abdominale pelvienne n'a pas objectivé de malformations. Cependant, l'audiogramme avait retrouvé une surdité de transmission. L'examen ophtalmologique avait montré une microphthalmie associée à des anomalies de réfraction.

L'étude génétique n'a malheureusement pas pu se faire vue les conditions socioéconomiques défavorables.

DISCUSSION

Le syndrome de Baraitser-Winter est une entité très rare, probablement due à des anomalies génétiques non encore bien codifiées, bien que 8 mutations aient déjà été invoquées. Récemment des mutations de

novo dans les gènes d'actine et de l'ACTB, ACTG1 ont été identifiées et semblent bel et bien responsables de ce syndrome [3]. Celui-ci associe un ensemble de malformations représentées par un colobome irien, un ptosis, un hypertélorisme, une large arête nasale, un épicanthus et un retard mental et statural [1]. Ce phénotype a été élargie au fil des ans et le nombre de cas rapportés dans la littérature est de 20, dont 5 d'origine Arabe [2]. Notre cas serait le sixième, ce qui porte le nombre total de cas à 21.

Le Colobome de l'iris : signe majeur du syndrome a été décrit chez 18 individus. Il peut être soit unilatéral [3], soit bilatéral [4, 5]. Son absence n'exclue nullement le diagnostic. D'autres anomalies oculaires ont également été signalées comme une microphthalmie, une micro cornée, une hétérochromie de l'iris, une aniridie bilatérale, un colobome du nerf optique et de la choroïde, des troubles de la réfraction, un strabisme et un nystagmus [4, 6, 7]. Dans notre cas, il y a un strabisme, une anomalie de réfraction, une microphthalmie et un épicanthus.

Les anomalies structurelles du cerveau observées dans notre cas semblent également fréquentes puisqu'elles ont été rapportées chez 14 autres patients [4, 8]. Les malformations cérébrales décrites sont : une malformation de Dandy Walker, une lissencéphalie, une atrophie cérébrale, ainsi que des hygromes bilatéraux, retrouvées pour la plupart chez notre patiente. Ces malformations pourraient expliquer en partie le retard psychomoteur.

D'autres anomalies ont également été signalées, telles que des anomalies de l'oreille avec ou sans surdité [9]. Celles ci ont également été trouvées chez notre patiente. Des anomalies rénales à type de rein en fer de cheval ou hydronéphrose ont également été décrites. Un certain nombre d'anomalies génitales ont également été bien documentées chez certains patients. Des anomalies osseuses responsables d'une poitrine large, d'une absence de sternum, d'hémi-vertèbres et d'une scoliose ont aussi été signalées [10].

Le retard statural a été observé chez 15 des patients rapportés jusque là [11]. Son mécanisme physiopathologique n'a pas été discuté dans les cas rapportés.

L'exploration hormonale chez notre patiente a révélé un déficit partiel en GH qui n'a pas été rapporté auparavant. L'IRM cérébrale à la recherche d'une malformation hypophalamo-hypophysaire ou autre semble nécessaire. En effet, un certain nombre d'anomalies telles

qu'une agénésie du corps calleux ainsi qu'une hypoplasie hypophysaire ont été rapportées. Le traitement par l'hormone de croissance peut être utilisé afin d'améliorer la taille finale et prévenir l'insulinorésistance et le syndrome métabolique observés à l'âge adulte chez les insuffisants en hormone de croissance.

Le diagnostic différentiel se discute essentiellement avec le syndrome de Noonan qui se caractérise par une transmission autosomique dominante avec un syndrome dysmorphique fait d'hypertélorisme, implantation basse des cheveux et une rotation postérieure des oreilles associée principalement à un retard statural et des anomalies cardiaques. Des mutations PTPN11, KRAS and SOS ont été incriminées dans le syndrome de Noonan.

Le colobome de l'iris, un des signes majeurs, peut aussi être retrouvé dans le syndrome de Charge dont la génétique est différente de celle du BWS. Le syndrome de Charge associe aussi des anomalies cardiaques, une atrésie des choanes, un retard statural et/ou mental avec des anomalies auditives et génitales.

Pour les autres syndromes comportant des anomalies similaires le diagnostic différentiel est très difficile à moins d'utiliser des systèmes informatiques sophistiqués comportant toutes les données des syndromes rares [12].

Le SBW n'a pas de traitement spécifique et son pronostic dépend de la sévérité des malformations cérébrales. La survenue de crises d'épilepsie ainsi que des anomalies cardiaques graves peuvent assombrir le pronostic.

Le traitement par hormone de croissance peut être utilisé pour améliorer le pronostic statural et prévenir le syndrome d'insulinorésistance qui peut s'installer après la période de transition c'est à dire à l'âge adulte. Mais il est bien entendu contre indiqué en cas d'hydrocéphalie non traitée.

CONCLUSION

Le syndrome de Baraitser-Winter est une maladie très rare comportant un ensemble de malformations faciales et cérébrales avec petite taille et retard mental, probablement d'origine génétique, mais dont les anomalies en cause ne sont pas encore bien établies. Si le retard mental peut s'expliquer par les malformations cérébrales souvent multiples, le retard statural signalé dans ce syndrome pourrait être en rapport avec un déficit total ou partiel en GH comme chez notre patiente.

RÉFÉRENCES

- 1] BARAITSER M, WINTER RM. IRIS COLOBOMA, ptosis, hypertelorism, and mental retardation: a new syndrome. *J Med Genet* 1988; 25 (1) 41–3.
- 2] EKER HK, DERINKUYU BE, UNAL S, MASLIAH-PLANCHON J, DRUNAT S, VERLOES A. Cerebro-fronto-facial syndrome type 3 with polymicrogyria : A clinical presentation of Baraitser-Winter syndrome. *Eur J Med Genet.* 2014 ; 57 (1) : 32-6.
- 3] RIVIERE JB, VAN BON BW, HOISCHEN A, KHOLMANSHIKH SS, O'ROAK BJ, GILISSEN C ET AL. De novo mutations in the actin genes ACTB and ACTG1 cause Baraitser-Winter syndrome. *Nat Genet.* 2012 ; 44 (4) : 440-4.
- 4] DI DONATO N, RUMP A, KOENIG R, DER KALOUSTIAN VM, HALAL F, SONNTAG K, KRAUSE C. Severe forms of Baraitser-Winter syndrome are caused by ACTB mutations rather than ACTG1 mutations. *Eur J Hum Genet.* 2014; 22(2):179-83.
- 5] JOHNSTON JJ, WEN KK, KEPPLER-NOREUIL K, MCKANE M, MAIERS JL, GREINER A, SAPP JC; NIH Intramural Sequencing Center, Demali KA, Rubenstein PA, Biesecker LG. Functional analysis of a de novo ACTB mutation in a patient with atypical Baraitser-Winter syndrome. *Hum Mutat.* 2013 34 (9) :1242-9
- 6] GANESH A, AL-KINDI A, JAIN R, RAEBURN S. The phenotypic spectrum of baraitser-winter syndrome: a new case and review of literature. *JAPOS.* 2005 ; 9 (6) : 604-6
- 7] SHIIHARA T, MARUYAMA K, YAMADA Y, NISHIMURA A, MATSUMOTO N, KATO. A case of Baraitser-Winter syndrome with unusual brain MRI findings: pachygyria, sub cortical-band heterotopia, and peri ventricular heterotopia. *Brain D.* 2010 ; 32 (6) 502-5.
- 8] ROSSI M, GUERRINI R, DOBYNS WB, ANDRIA G, WINTER RM. Characterization of brain malformations in the Baraitser-Winter syndrome and review of the literature. *Neuropediatrics.* 2003; 34 (6) : 287-92.
- 9] DOMINGUEZ R, HOLMES KC. Actin structure and function. *Annu Rev Biophys.* 2011; 40:169-86.
- 10] MAHA M. ABOU HENEDY, MAKIA J. MARAFIE, SAWSAN J. ABULHASAN. Baraitser–Winter syndrome: An additional Arab patient. *Case Report. Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 2010 ; 11(2): 187–191.
- 11] VERLOES A. IRIS COLOBOMA, ptosis, hypertelorism, and mental retardation : Baraitser-Winter syndrome or Noonan syndrome ? *J. Med Genet.* 1993 ; 30 (5) : 425-6.
- 12] WINTER RM, BARAITSER M, DOUGLAS JM. A computerised data base for the diagnosis of rare dysmorphic syndromes. *J Med Genet.* 1984 ; 21 (2) : 121-3.