

Pathologies de la fosse postérieure de découverte anté-natale: éléments pronostiques et causes génétiques

S. Valence, ML. Moutard, Th. Billette de Villemeur, C. Garel, A. Gelot, JM. Jouannic, D. Rodriguez, L. Burglen

SoFFoet, le 9 juin 2017



CPDPN Est Parisien, Services de Neuropédiatrie, de radiologie, de neuropathologie; Centre référence malformation congénitale du cervelet



Introduction

⊙ Anomalies fosse postérieure en prénatal:

- 10% des dossiers sur les 10 dernières années (Trousseau)
- Suspectées à l'échographie 2^{ème} trimestre / 3^{ème} trimestre
- **Etiologies**
 - **Malformatives** (génétique)
 - **Acquises** (hémorragie, infection, ischémie, toxique)
- **Outils:**
 - Échographie de **référence**
 - Recherche de signes associés (SNC et extra-SNC)
 - IRM cerveau fœtal
 - Caryotype, ACPA, PCR virales... (amniocentèse)
 - Histoire
 - Familiale (consanguinité, récurrence...)
 - Grossesse (prise de toxique)
- **Questions:**
 - Devenir neurologique?
 - Risque de récurrence?

Incertitudes...

Diagnostic = Radiologique

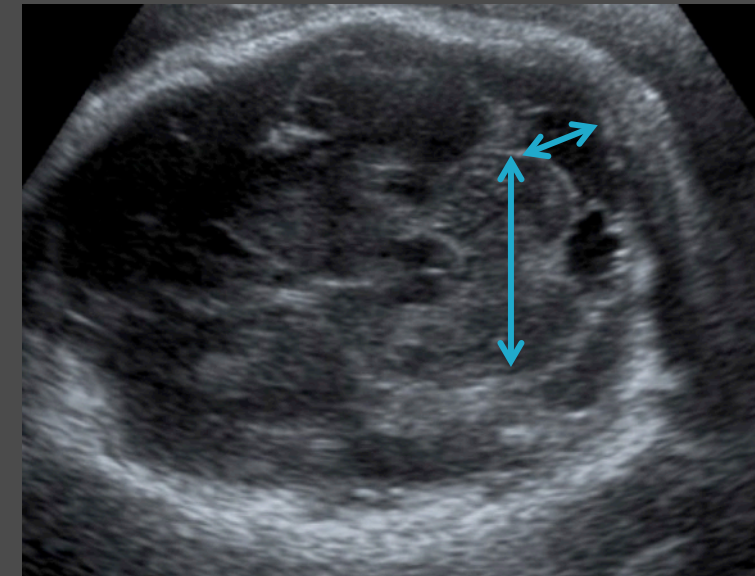
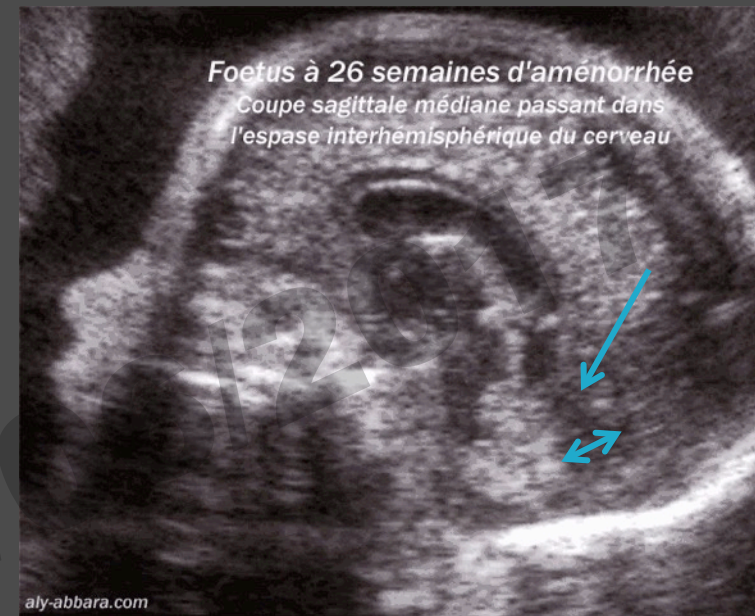
1/ Echographie

2 coupes - six questions

1. Les **espaces liquidiens** de la FP sont-ils normaux, augmentés ou diminués?
2. La **tente** est-elle normalement insérée et orientée?
3. La **biométrie cérébelleuse** est-elle normale?
4. La **morphologie** du cervelet et du tronc cérébral est-elle normale?
5. La **forme du V4** est-elle normale?
6. L'**échostructure** (et/ou le signal) du cervelet est-elle normale?

2/ Atteintes isolées ou associées?

1. Neurologique / extra neurologique
=> IRM cérébrale fœtale
2. Amniocentèse (caryotype, ACPA, PCR virales)



Introduction

- 3 situations
 - Pronostic neurologique « rassurant »
 - Pronostic neurologique « réservé »
 - Pronostic neurologique « incertain » / Pièges

SOFFOET 09/06/2017
S VALENCE

Introduction

- 3 situations
 - **Pronostic neurologique « rassurant »**
 - Pronostic neurologique « réservé »
 - Pronostic neurologique « incertain » / Pièges

SOFFOET 09/06/2017
S VALENCE

Mégagrande citerne

Définition:

- Grande citerne > 10mm

- 4eme ventricule

- Vermis

- Hémisphères

- Tronc cérébral

- espace sus tentoriel

} normal

Fréquence: 1 / 8000 à 10000 grossesses

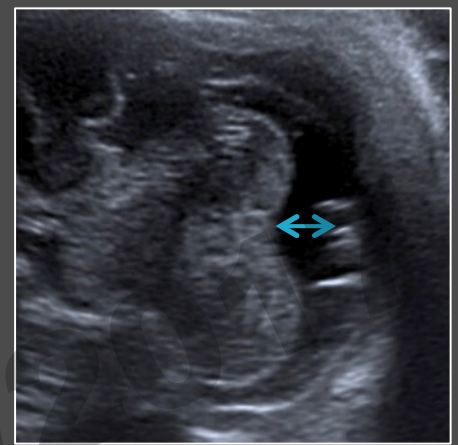
⚠ Signes associés:

SNC et extra SNC 10 à 25% (ventriculomégalie)

Anomalie chromosomique = 0

Isolée: bon pronostic >90%

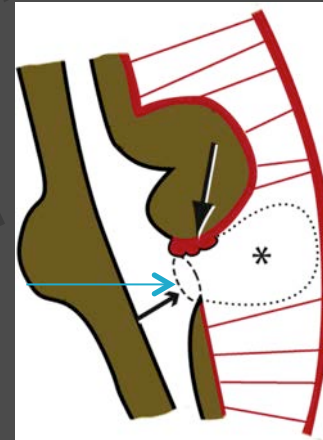
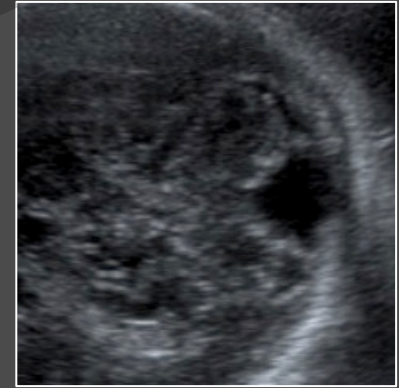
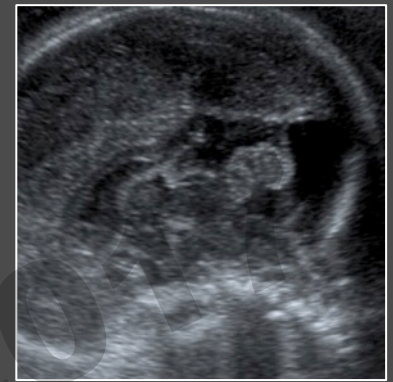
IRM pas nécessaire mais recommandée si doute échographie



Poche de Blake persistante

Définition:

- Evagination médiane du toit du V4 (bordé par de l'épendyme)
- Ouverture médiane vers 7-8 SA (Foramen de Magendie)
- Si absence d'ouverture => Kyste
- Effet de masse possible
- Vermis normal
- Torcular en position normale



Signes associés

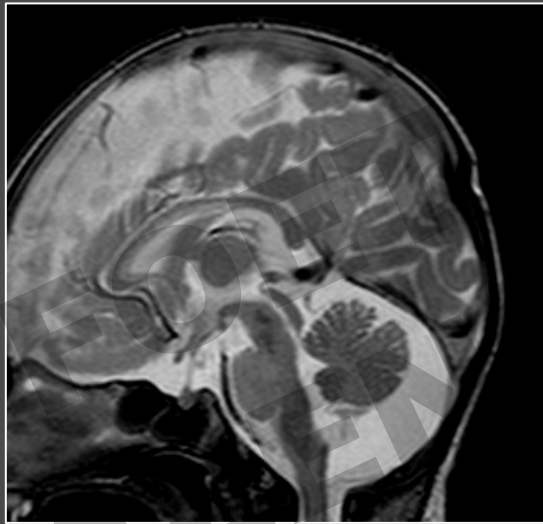
CNS et extra CNS entre 10 et 15%

IRM souvent nécessaire pour analyse vermis

Isolé: bon pronostic >90%

MGC et PBP:

- Diagnostic d'anomalies FP le plus fréquent en prénatal
- 25% anomalies associées
- « good chance of intrauterine resolution »
- **Si isolées, évolution neurodéveloppementale normale >90% cas**



MGM



Poche de Blake

Kyste arachnoïdien

Définition:

- Duplication de l'arachnoïde
- Pas de communication avec le V4
- Torcular généralement en position normale mais

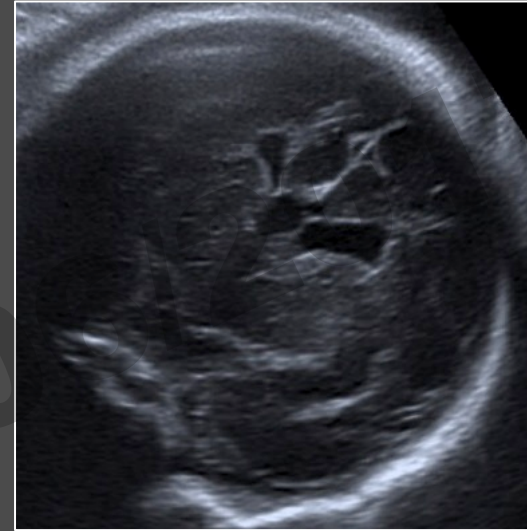
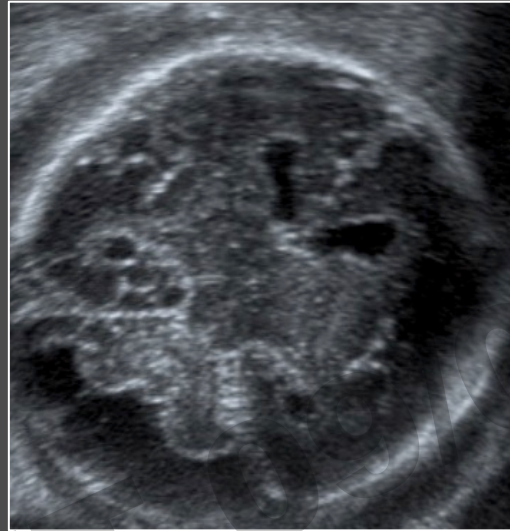
l'insertion distale de la tente du cervelet peut être surélevée

Evolution:

- **Le plus souvent asymptomatique**
- ont été rapportées des complications :
céphalées, malaises, surdité progressive, aiguë, vertiges, expansion supratentorielle (ventricule lat.)
- **intervention neurochirurgicale :**
- seulement si symptomatique ?



Un réflexe



Association of periventricular nodular heterotopia with posterior fossa cyst: a prenatal case series

Sara R. Teixeira¹, Eléonore Blondiaux¹, Marie Cassart², Alain Couture³, Marie-Laure Moutard⁴, Sandra Whalen⁵, Antoinette Gelot⁶, Hubert Ducou le Pointe¹, Catherine Garel^{1*} and GRRIF (Groupe de Recherche Radiopédiatrique en Imagerie Foetale)-SFIPP (Société Francophone d'Imagerie Pédiatrique et Périnatale)

Kyste rétro cérébelleux
Mégagrande citerne



Recherche d'hétérotopies
sous épendymaires
Filamine A (fille)

Hypoplasie Cérébelleuse Unilatérale

- Perte de volume d'un hémisphère cérébelleux
 - Perte minimale => Amputation totale
 - **Echographie:**
 - asymétrie des hémisphères cérébelleux, diminution du diamètre transverse



- **Mécanisme = ischémo – hémorragique +++**

IRM foetale

Dépot hémosidérine séquences T2 *

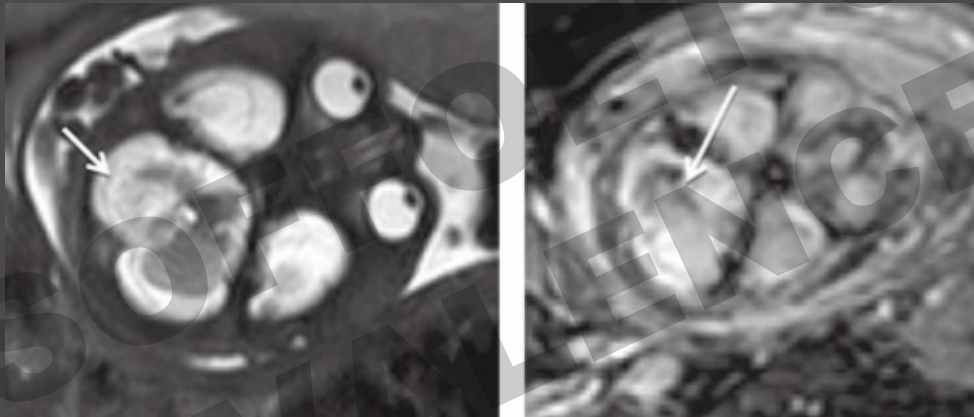
Analyse **vermis et hémisphère controlatéral**

Atteinte **sus tentorielle** (schizencéphalie, porencéphalie...)

Imageries successives

Diminution progressive de l'hémisphère

Dépôt d'hémosidérine



Facteurs de risque:

Traumatisme

Anémie foetale (parvo B19) / Syndrome transfuseur/ transfusé

Allo immunisation

plaquettaire

Anomalies hémostasie maternelle (mut MTHFR, Fact II, Fact V,

Homocystéinémie, anticorps anti phospholipides, ...)

Diabète

Prééclampsie

Toxique (alcool / cocaïne)

COL4A1 / COL4A2

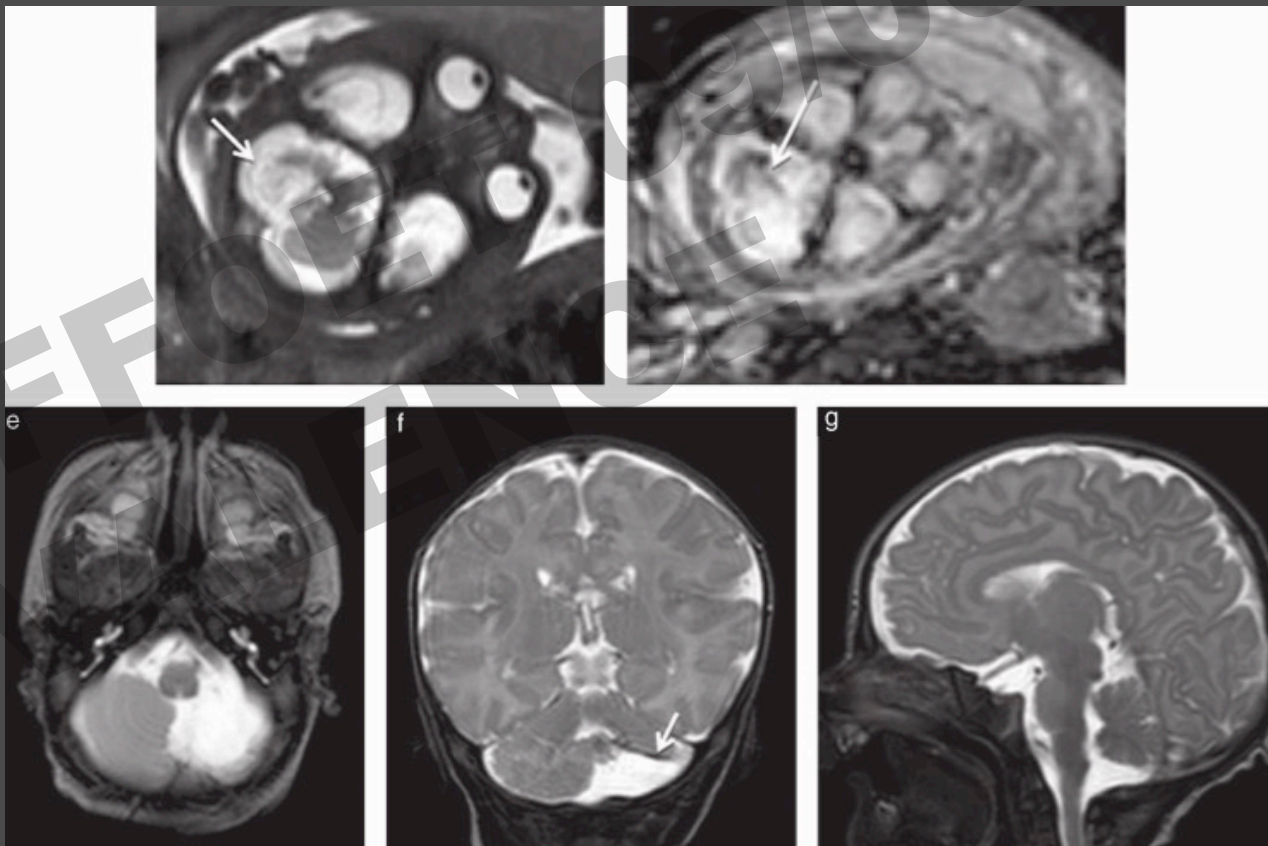
Hypoplasie Cérébelleuse Unilatérale

Bon pronostic si:

1. Intégrité

Vermis et hémisphère controlatéral

3. Pas d'atteinte sus tentorielle





Pronostic réservé ou incertain si

Atteinte vermienne

Risque de symptômes cérébelleux (troubles oculomoteurs), THADA, DI

L'importance de l'atteinte de l'hémisphère cérébelleux ne semble pas être un argument de mauvais pronostic mais...

Atteinte sus tentorielle

Foetopathies infectieuses (CMV++)

Recherche autres signes de foetopathie à CMV (ventriculomégalie, kystes, calcifications...)

PCR CMV dans liquide amniotique

Prise de toxique maternelle

Alcool++

Cocaïne

Et...



Hypoplasie Cérébelleuse Unilatérale

Syndrome PHACES

Posterior fossa

Hémangioma

Arterial anomalies

Coarctation of aorta/cardiac defect

Eye abnormality

+/- **S**ternal malformation



Souvent Diagnostic post natal
Hémangiome vu après la naissance
(48h)

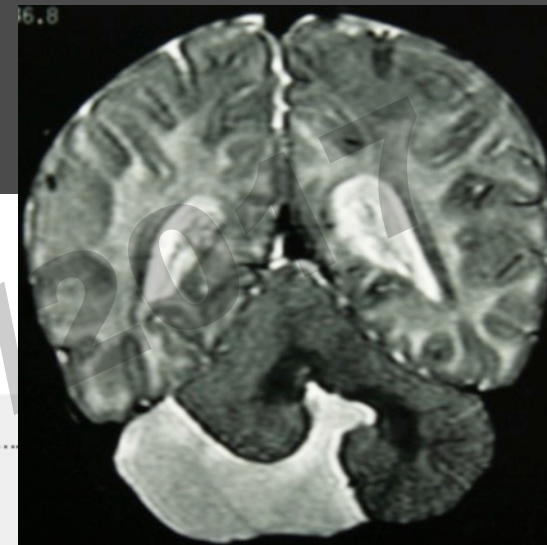
PHACES

=> diagnostic post natal

METRY ET AL

Table. Fourteen new cases of PHACE syndrome

Manifestation	Incidence (%)	Findings	
Structural brain anomalies	43	Dandy-Walker malformation	
		Hypoplasia or agenesis of Cerebellum or cerebellar vermis	1
		Corpus callosum	1
		Septum pellucidum	1
Arterial malformations	57	Aneurysmal dilatations	2
		Anomalous branches of the internal carotid artery	8
Neurologic sequelae (among patients with structural and/or arterial brain anomalies)	90	Seizures	3
		Developmental delay	
		Migraine headaches	
		Gait disturbance with increased tone and hyperreflexia of lower extremities	
Ventral developmental defects	21	Sternal pit or scar	
Cardiac and/or aortic disease	21	Ventricular septal defects	
		Patent ductus arteriosus	
		Coarctation of the aorta	
Eye anomalies	21	Increased retinal vascularity	
		Bilateral retinal hyperemia	
		Horner's syndrome	



Atteinte FP: seule anomalie vue en prénatal

- 3 situations

- Pronostic neurologique « rassurant »

- Lésions kystiques isolées (MGC, PBP, MGC)
- Lésion hémisphérique unilatérale d'origine ischémohémorragique

- **Pronostic neurologique « réservé »**

- Pronostic neurologique « incertain » / Pièges

Exemple 1

- Découverte échographique
 - Kyste retrocérébelleux
 - Calcifications cérébelleuses
- IRM post natale



Foetopathie CMV

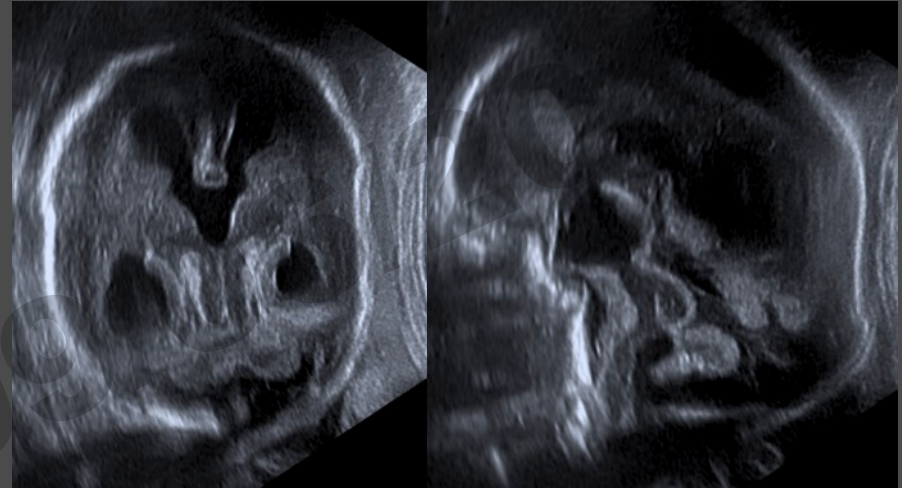
Tropisme pour les *cellules en mitose* :
atteinte de la couche des grains
externes, **hypoplasie cérébelleuse**)

de Vries, 2006

Exemple 2

● Echographie 26 SA

- Anomalie fosse postérieure
 - Hypoplasie cérébelleuse
 - Tronc cérébral en Z
- Lissencéphalie
- Hydrocéphalie
- Microphthalmie



➔ Syndrome de Walker Warburg

Walker Warburg

- **Dystrophie musculaire congénitale**
 - Groupe des alpha-dystroglycanopathies
- « Muscle Eye Brain disease »
- **Evolution très sévère+**
 - « syndrome oculo cérébro musculaire »
 - Cécité, colobome, cataracte, glaucome, hypoplasie iris...
 - Troubles déglutition
 - Déficience intellectuelle sévère
 - Peu ou pas de développement psychomoteur



Causes génétiques

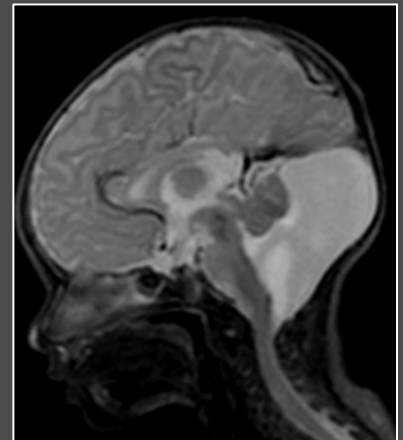
- Transmission autosomique récessive
- Risque récurrence 25%
- Plusieurs gènes « POMT1, POMT2, POMGnT1, etc... »
- (Diagnostic post natal / post IMG)



Exemple 3

• **Maformation Dandy Walker**

- Agénésie /dysgénésie vermienne
- Kyste du V4
- Ascension de la tente du cervelet
- Rotation axe du vermis



+ **Signes associés fréquents**

cardiopathie, anomalies membres, extrémités

Anomalies chromosomiques (trisomie

9,13,18; del2q, 3q, 6p; dup 5p, 8p, 8q,

11q) = 40%



Formes syndromiques fréquentes = Mauvais pronostic

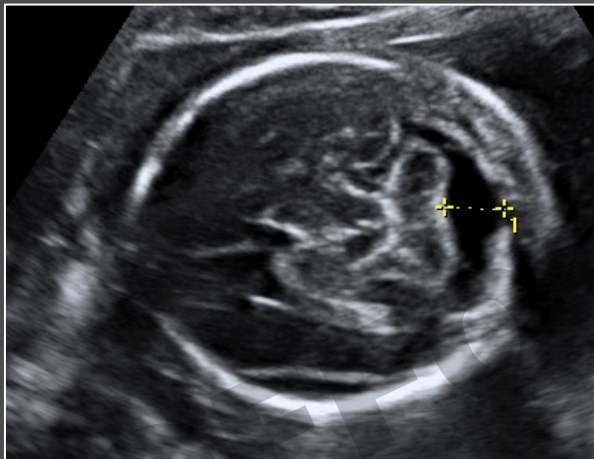


Exemple 4

Vermis petit « hypoplasique »

Hémisphères normaux.

TC normal



23 SA



DTC = 23,5 mm



Trisomie 21
Hypoplasie vermienne isolée

Dr AL Delezoide

1. Pronostic neurologique « réservé » devant:

Anomalie Fosse Postérieure « quelle qu'elle soit »

+ signes associés

- Anomalies sus tentorielles
- Autres atteintes organes (cœur, rein, œil, os, extrémités....)
- RCIU
- Foetopathie infectieuse (CMV) / toxique (alcool / drogue)
- Histoire familiale (consanguinité, ATCD familiaux neurologiques)

et / ou anomalies caryotype ou ACPA

- Trisomie 18, 21
- Remaniement chromosomique (Délétion / Duplication)

1. Pronostic neurologique « réservé » devant:

Anomalie Fosse Postérieure « quelle qu'elle soit »

+ signes associés

- Anomalies sus tentorielles
- Autres atteintes organes (cœur, rein, œil, os, extrémités, etc)
- RCIU
- Fœtopathie infectieuse (CMV) / toxique (alcool / drogue)
- Histoire familiale (consanguinité, ATCD familiaux neurologiques)

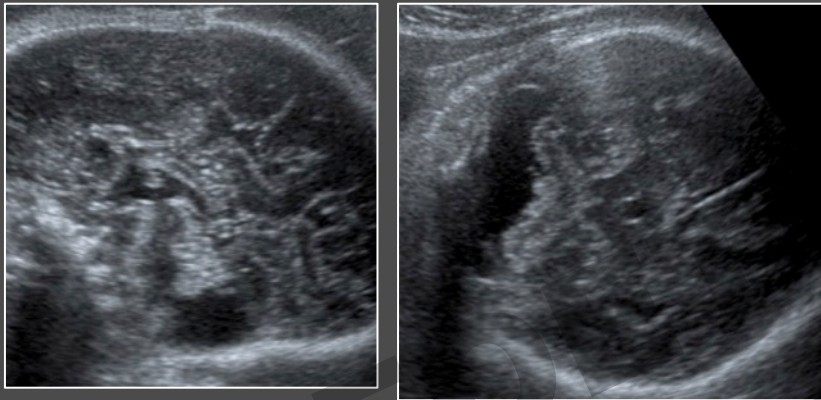
et / ou anomalies caryotypes ou ACPA

- Trisomie 18, 21
- Remaniement chromosomique (Délétion / Duplication)

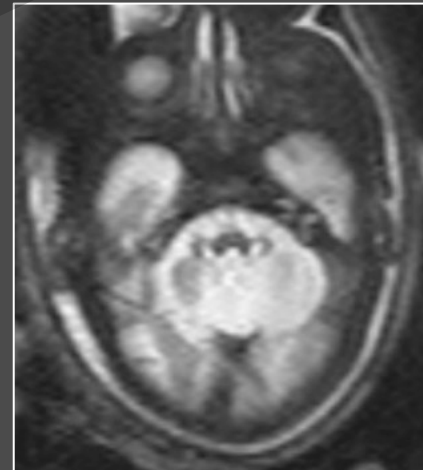
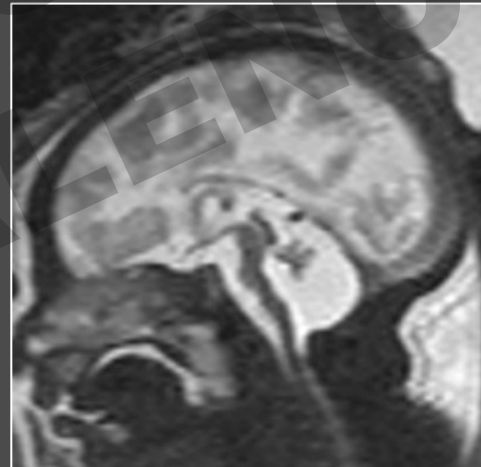
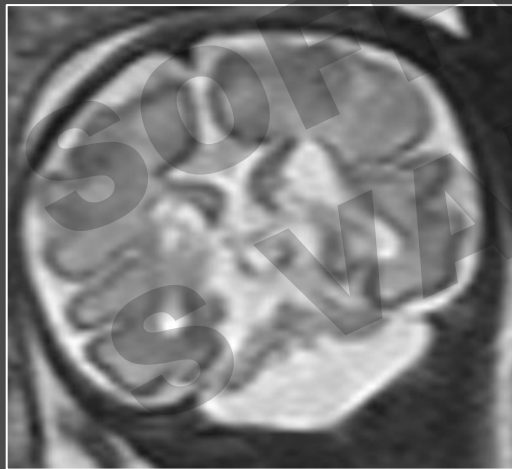
Anomalie Fosse Postérieure « isolée » (sans signe associé ni anomalie chromosomique) *MAIS...*

1. Anomalie des biométries

- Vermis + hémisphères = **Hypoplasiques**
- Aspect « en galette » des hémisphères
- **Tronc cérébral = petit / fin**
- Perte relief protubérantiel



Suspicion d'Hypoplasie
Ponto cérébelleuse

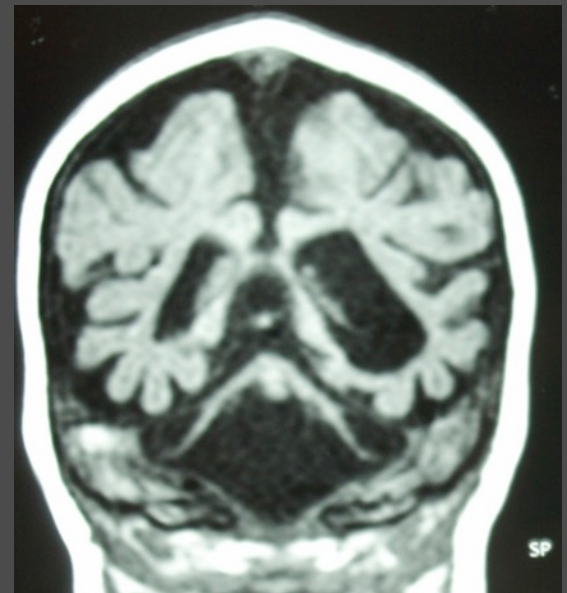
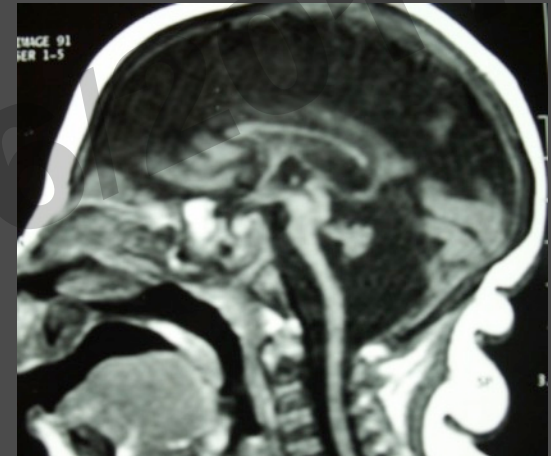


HPC

Aspect post-natal

⊙ **Pronostic neurologique sévère**

- Difficultés respiratoires, dystonie, troubles déglutition, retard mental sévère, microcéphalie, épilepsie
- Risque de décès précoce
- ⊙ Plusieurs types décrits (PCH1 à 10)
- ⊙ Diagnostic rare en anténatal



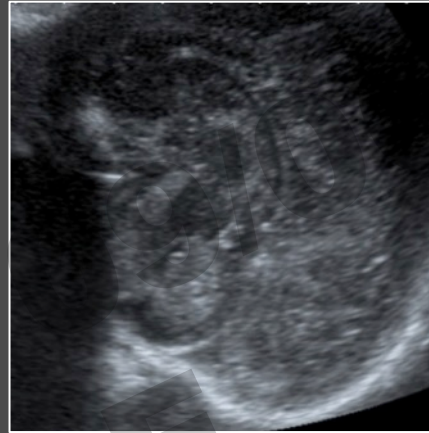
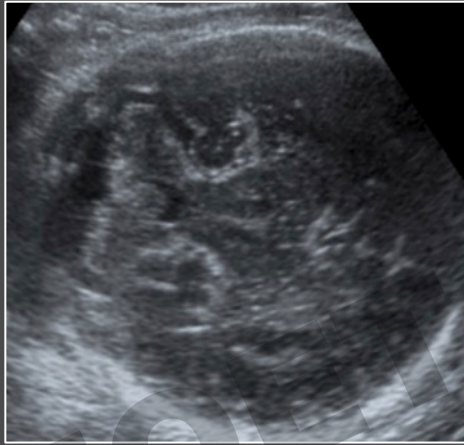
⚠ **Causes génétiques+**

- Transmission autosomique récessive
- Plusieurs gènes connus
- gène *TSEN54* (début anténatal)

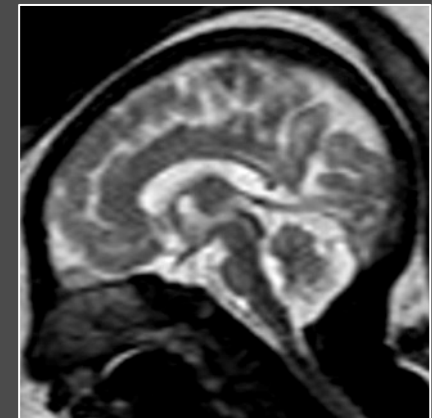
2. Anomalies morphologiques

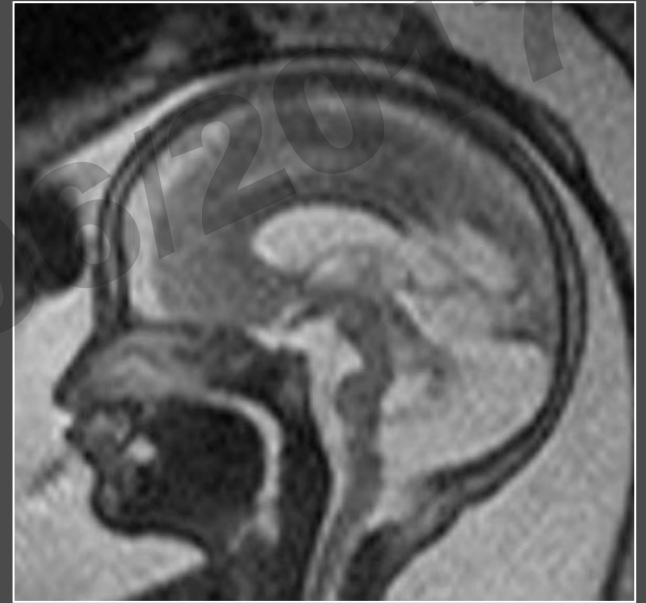
- « dysgénésie vermienne »

32 SA
DTC << 3^{ème} p



33 SA
DTC << 3^{ème} p





Syndrôme de Joubert

Syndrome de Joubert

Groupe des Ciliopathies

Evolution:

Hypotonie => ataxie

Retard global de développement

Apraxie oculo-motrice

Dysrégulation respiratoire avec épisodes d'hyperpnée

« **Déficience intellectuelle inconstante** »

Association possible à des anomalies, à rechercher ++

rénales : kystes corticaux, DMK, néphronophtise

oculaires : colobome, rétinite pigmentaire, cécité congénitale, microphthalmie

hépatiques : kystes

extrémités : hexadactylie post-axiale

encéphalocèle occipitale

Syndrome de Joubert



Causes génétiques

Transmission autosomique récessive

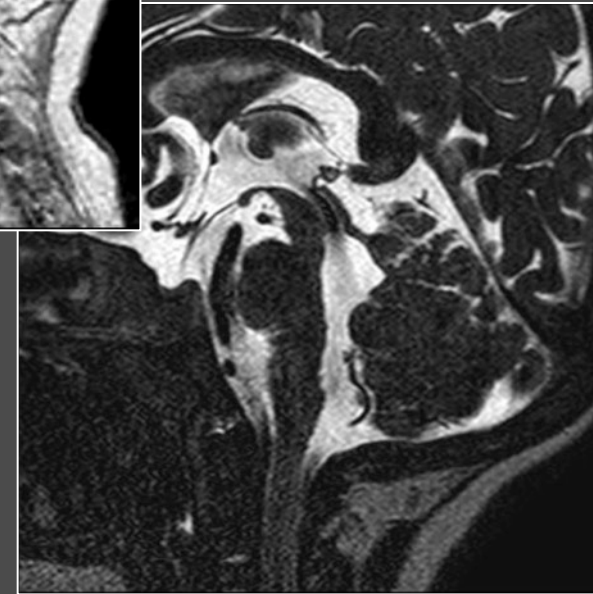
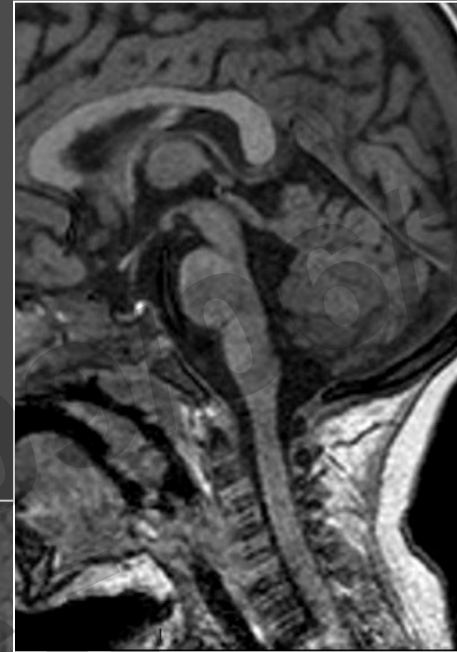
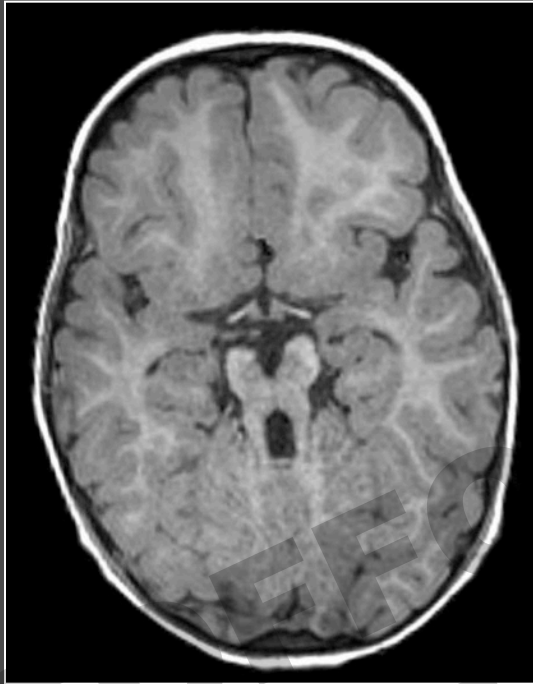
= risque récurrence 25%

1 gène sur X (OFD1)

	localisation	Allelic to
NPHP1	2q13	NPHP
AHI1	6q23.3	-
ARL13B	3q11.2	-
C5orf42	5p13.2	-
CC2D2A	4p15.3	MS
CEP41	7q32.2	--
CEP290	12q21	MS NPHP Retinopathie BBS
CSPP1	8q13.1-q13.2	-
EXOC8 ?	1q42.2	-
INPP5E	9q34	RM+dysr retina
KIF7	15q26.1	Hydrolethalus 2 acrocallosal
PDE6D	2q37.1	-
TCTN1	12q24.11	-
TCTN2	12q24.31	MS
TCTN3	10q24.1	Mohr-Majewski (OFD4)
TMEM67	8q21	MS NPHP NPHP-fibhep
TMEM138	11q12.2	-
TMEM216	11p11-q12	MS OFD6
TMEM231	16q23.1	MS
TMEM237	2q33.1	-
TTC21B	2q24.3	Short-rib thoracic dysplasia 4 NPHP
RPGRIP1L	16q12	
ZNF423	16q12.1	NPHP+JS+/-retine
OFD1	X	OFD1 SGBS Xretinopathie

Syndrome de Joubert

Aspect post- natal



17 mois

Apraxie oculo-motrice, petit retard postural, pas d'ataxie

Box 1

Associations with cerebellar hypoplasia^a

Chromosomal

45,X

Trisomies 18, 13, 21, 9

Triploidy

Unbalanced translocation

Subtelomeric deletion

Genetic

Congenital muscular dystrophies (AR)

Walker-Warburg

Muscle-eye-brain

Fukuyama

Tubulinopathies

Lissencephaly (certain subtypes)

Ciliopathies(AR)

Confirmed:

Joubert syndrome

Meckel-Gruber

COACH syndrome

CORS

Arima (cerebro-oculo-hepato-renal)

Oral facial digital syndrome

Senior-Løken

Bardet-Biedl

Leber congenital amaurosis

Cogan-type congenital oculomotor apraxia

Nephronophthisis

Jeune asphyxiating thoracic dystrophy

Ellis van Creveld

Suspected:

Neural tube defects

Polysyndactyly

Callosal dysgenesis

Congenital heart disease

Metabolic

Congenital disorders of glycosylation

Mitochondrial disorders

Infantile neuroaxonal dystrophy

Other

Aase-Smith arthrogyrosis (AD)

Ruvalcaba syndrome (AR)

Aicardi syndrome (X-linked and XXY males)

Fraser cyptophthalmos (AR)

Opitz

PHACES (associated with facial hemangioma)

Klippel-Feil

Cornelia de Lange

Teratogenic

Diabetes

Alcohol

Coumadin

Isotretinoin

Infectious

Cytomegalovirus

Rubella

Hemorrhagic

Intraventricular hemorrhage

Cerebellar hemorrhage

Syndromic

Goldenhar

Holoprosencephaly

Unknown etiology

Cleft lip/palate

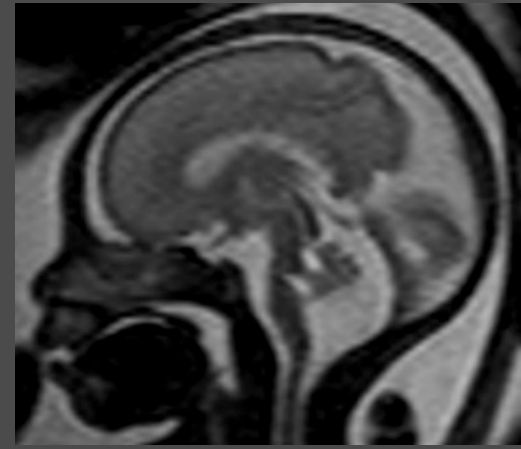
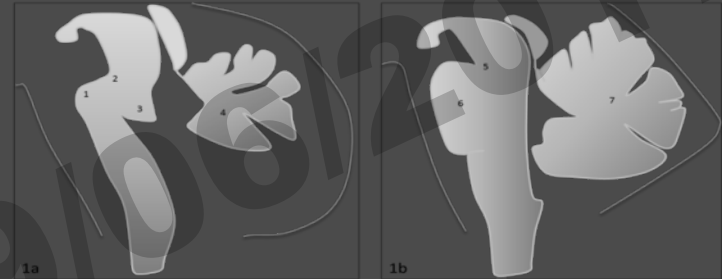
Polymicrogyria

Gray matter heterotopias

+ déficit en cofacteur
Molybdène
+ déficit en
adenylosuccinase

2. Anomalies morphologiques

- « tronc cérébral / vermis »
- Hypoplasie ventrale du pont
- « cap » face dorsal
- Hypoplasie/ dysplasie vermienne



Pontine tegmental cap dysplasia

○ Evolution

- Atteinte multiple des paires crâniennes (VIII, VII, V....)

- ⇒ Tr succion déglutition
- ⇒ Anesthésie face et cornée
- ⇒ Surdité

DI variable , svt sévère

Épilepsie

Malfo associées : vertébrales, choanes, anale, cardiaques

+ 1 dermatomyosite

Etiologie

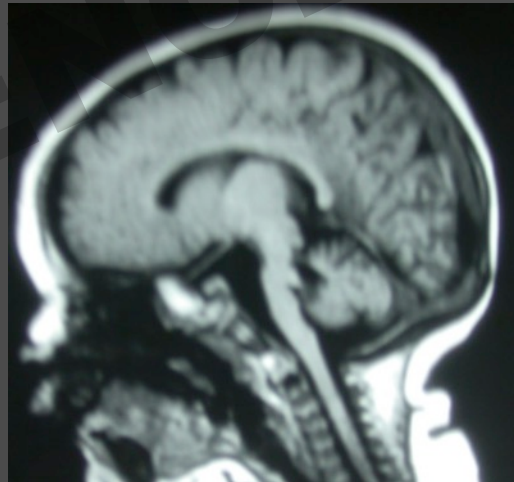
Tous les cas sont sporadiques!

Hypothèses :

2q13del : 1 seul cas!

incluant le gène NPHP1 (associé au sd de Joubert type 4)

dent molaire fréquente dans PTCD => ciliopathie?



Anomalies morphologiques

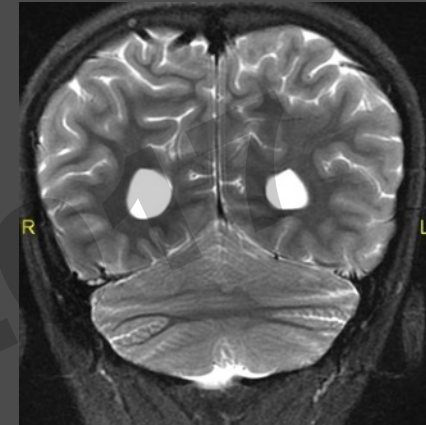
- « cervelet »



Rhombencéphalosynapsis

Rhombencéphalosynapsis

- Très rare
- Agénésie du vermis
- Accolement des hémisphères cérébelleux sur la ligne médiane
- +/- fusion des noyaux dentelés
- Formes +/- complètes
- Souvent autres atteintes ligne médiane
 - **Hydrocéphalie fréquente** (et mode de révélation en prénatal)
 - Holoprosencéphalie
 - Anomalie corps calleux
- **Quelques associations syndromiques**
 - **Gomez Lopez Hernandez**
 - Alopecie / turricéphalie / anesthésie trigéminal et part. morphologiques
 - **VACTERL – H**
 - **Souvent sporadique / pas de causes génétiques identifiées**
- **Prénatale: pronostic difficile**
 - Rare: peu de séries post natal pour évaluer le pronostic neurologique
 - 1 étude 2012 sur 37 cas post natals : évolution
 - **Sévère:** formes associées a une holoprosencéphalie et VACTERL –H
 - **légère/ modérée** : Gomez Lopez Hernandez
 - **Forme isolée (13/37)** : 1 severe, 4 modérée, 8 légères



- 3 situations

- Pronostic neurologique « rassurant »

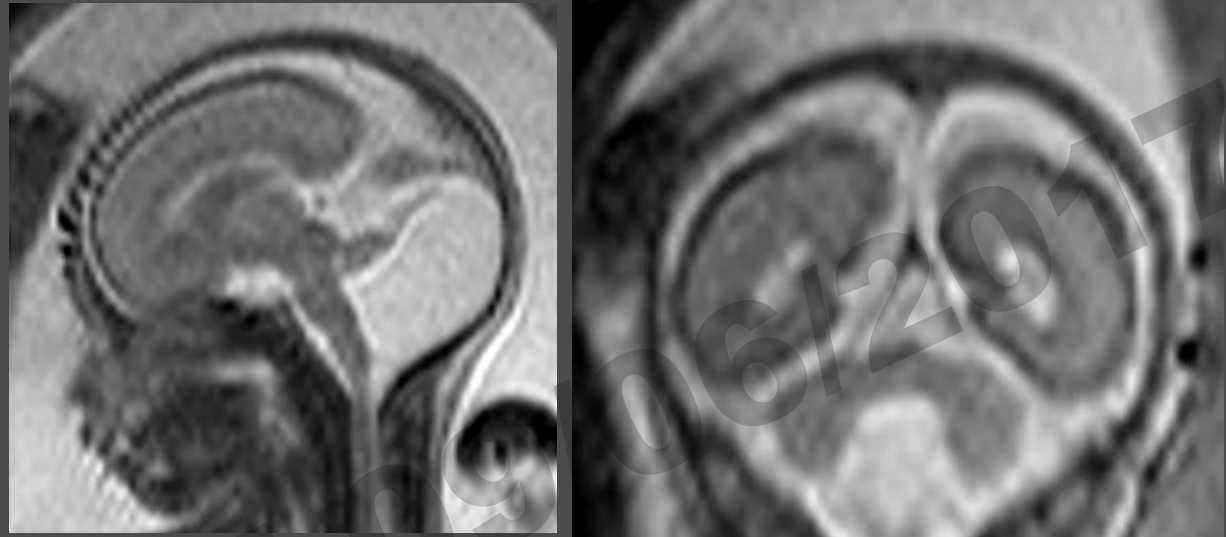
- Lésions kystiques isolées (MGC, PBP, MGC)
- Lésion hémisphérique unilatérale d'origine ischémohémorragique

- Pronostic neurologique « réservé »

- Formes associées
- Anomalies biométries / morphologies

- **Pronostic neurologique « incertain » / Pièges**

Exemple 1



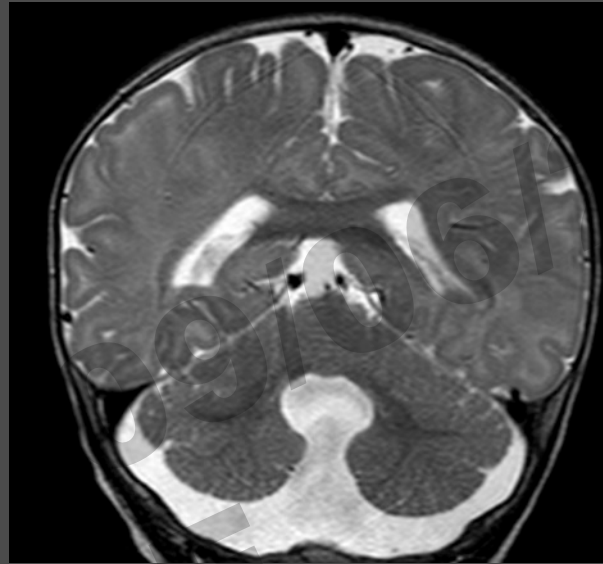
→ **Dandy Walker**

Echographie morphologique : normale
IRM cérébrale (en sus tentoriel): normal
Caryotype, ACPA: normaux

Pronostic?

« il existe un risque important de handicap neurologique avec notamment retard mental, et des troubles moteurs, notamment concernant l'équilibre »

Naissance de Kais...



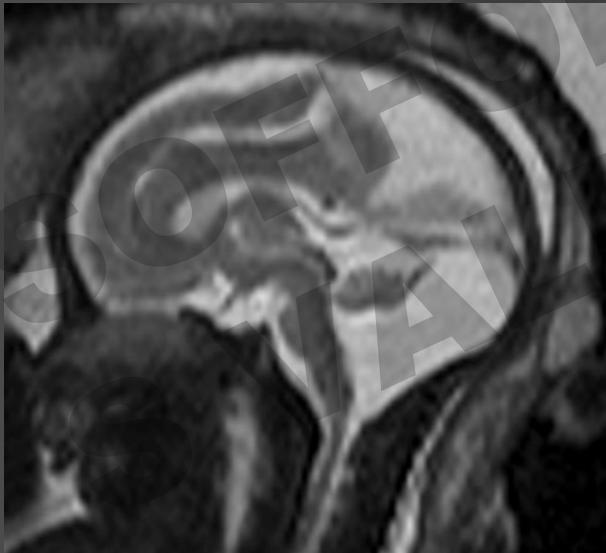
- Dandy Walker confirmé
- 7 ans: scolarisé en CE1; PC + 3DS
- Aucun signe neurologique

Exemple 2

30 SA



Patiente italienne, venant à Paris pour une IMG
Diagnostic de DW en Italie



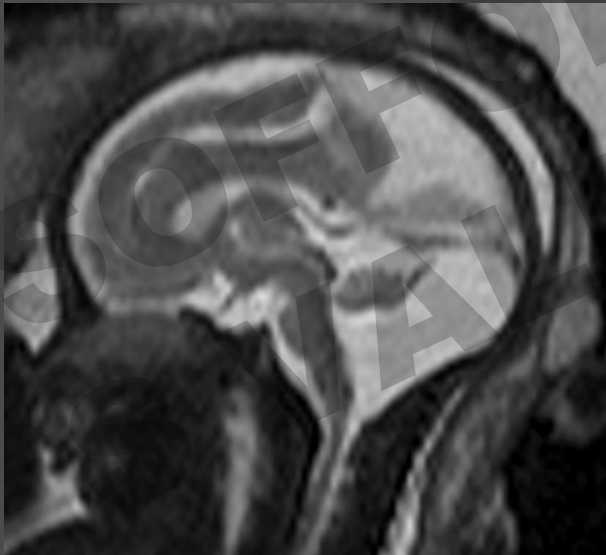
Dandy Walker? Ou Poche de Blake persistante?

Exemple 2

30 SA



Patiente italienne, venant à Paris pour une IMG
Diagnostic de DW en Italie



Dandy Walker? **Ou Poche de Blacke persistante?**

Exemple 2

Naissance de Maria

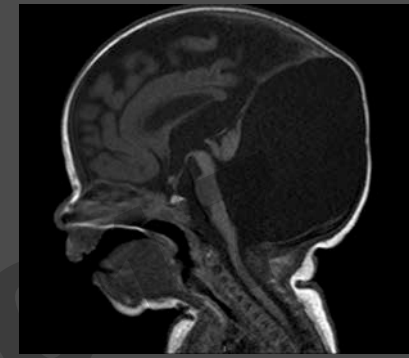
Poche de Blake Persistante confirmée

**Enfant avec développement
psychomoteur
Normale...**



SOFFOET 09
S VALENCE

Sd de Dandy-Walker



- prévalence ~1/30 000 a 1/5 000 (1/10 000 prénatal)
- sporadique (risque récurrence <5%), mais...
- groupe hétérogène / sévérité clinique, étiologies
- **Définition morphologique** (imagerie ou neuropathologie)

1. vermis hypoplasique

et basculé vers le haut

2. dilatation kystique du V4

3. fosse postérieure élargie
avec ascension de la tente
du cervelet

le + svt hémisphères et TC peu atteints
parfois ACC, hydrocéphalie...

Prénatal :

- Diagnostic pas toujours facile (diag différentiel avec PBP et MGC)
- => analyse du vermis parfois difficile
- Mauvais pronostic si
 - Hydrocéphalie
 - Malformations associées (SNC et extra SNC)

Sd de Dandy-Walker: évolution

Formes syndromiques

- => mauvais pronostic neurologique
- => le plus souvent sporadique
- => Anomalies chromosomiques +
- => peu de gènes impliqués
 - => *FOXC1*, *ZIC2*

Formes isolées :

Peu d'étude post natales (Boddaert et al 2003)

Pronostic serait lié à l'atteinte vermienne

=> > 80% évolution normale si vermis normal

(*vrai Dandy Walker ou PBP?*)

Ritscher-Schinzel/3C syndrome

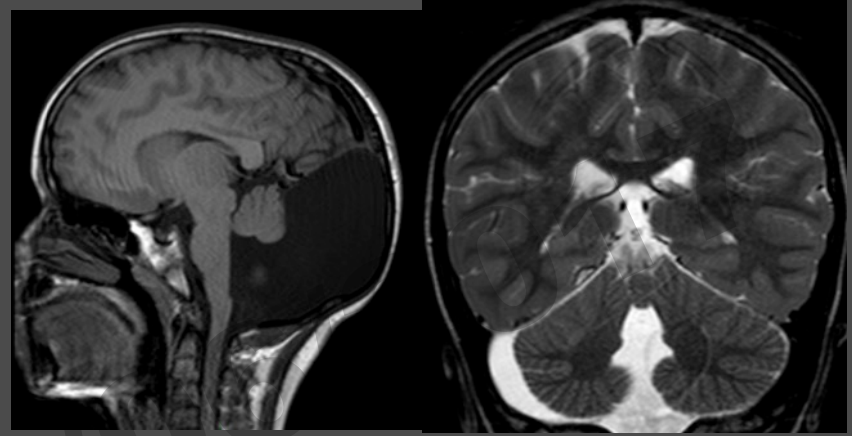
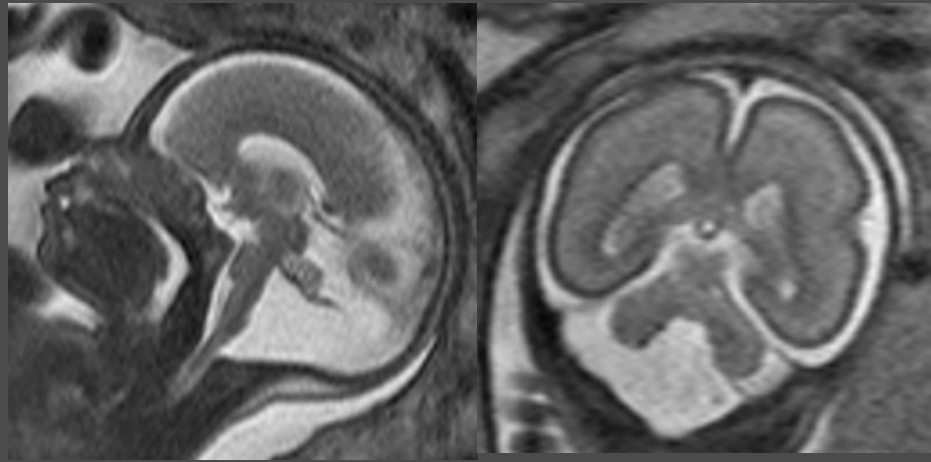
(cranio – cerebro – cardiac)

DW + DI + cardiopathie congénitale

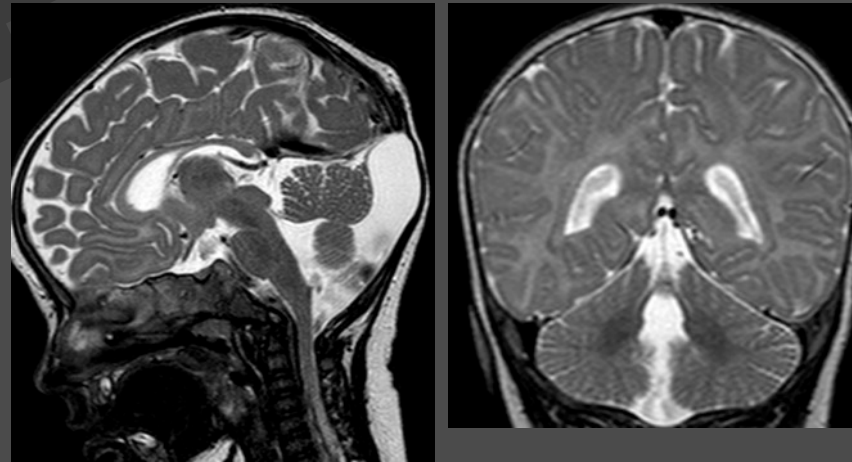
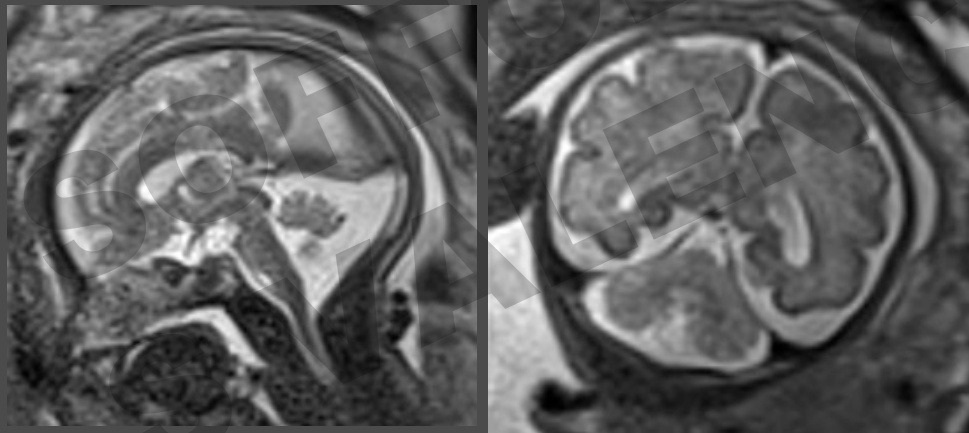
+ dysmorphie cranio-faciale
+ anomalies du squelette

mutations *CCDC22* (lié à l'**X**)
et *KIAA0196* (**AR**) (Elliott, 2013)

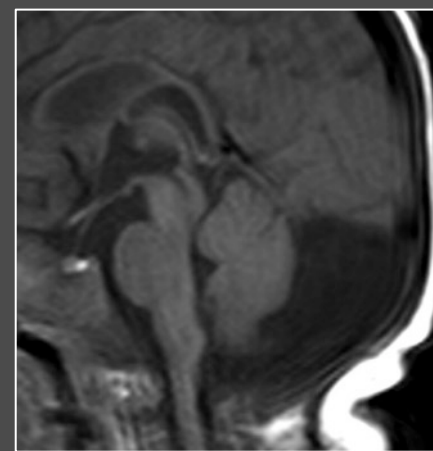
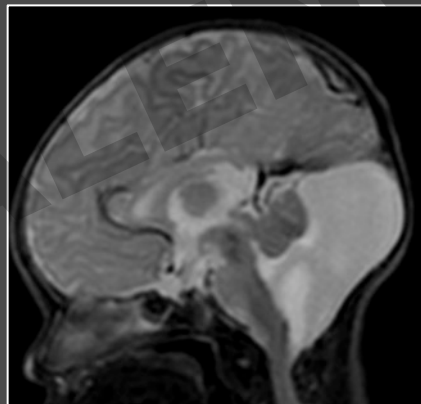
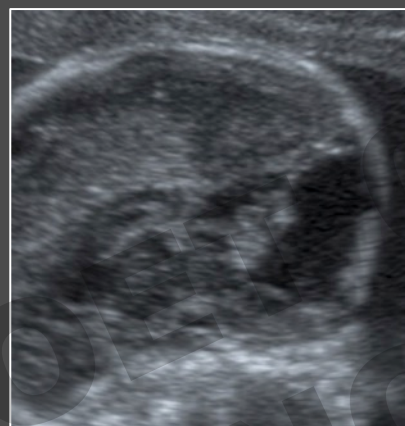
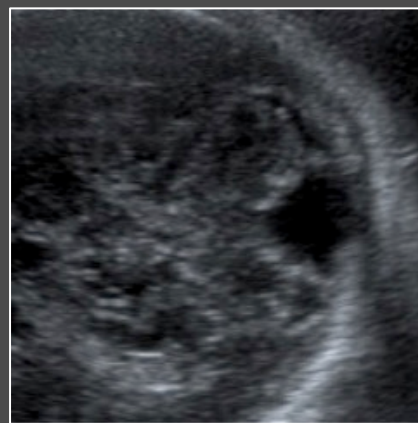
Risque de récurrence !



Dandy Walker



Poche Blake



Poche de Blake

DW

MGM

KRC

Conclusion

- ⦿ **Analyse systématique** de tente du cervelet, des espaces liquidiens de la fosse postérieure, du vermis et des hémisphères
- ⦿ Importance de la coupe sagittale médiane (vermis, V4 et tente du cervelet) et de la coupe axiale (DTC)
- ⦿ Analyse systématique de la fosse postérieure en cas d'anomalies sus-tentorielles (dilatation ventriculaire) et réciproquement, recherche d'anomalies cérébrales associées
- ⦿ Recherche d'anomalies extra-cérébrales (reins, œil, foie, extrémités...)
- ⦿ L'intégrité vermienne importante dans le pronostic
 - Parfois difficile à analyser...