

EXPRESSION PHENOTYPIQUE DE LA MUTATION DU GENE COL 4 α 1 CHEZ L'ADULTE

E.BERGER, E.MAGNIN, E.TOURNIER-
LASSERVE, L.RUMBACH

Angiopathies cérébro-rétiniennes

- Hémorragies cérébrales : groupe hétérogène
- Angiopathies cérébro-rétiniennes
 - rares cas génétiques
 - Espoir de compréhension physiopathologique
 - Expression phénotypique variable
 - Faible nombre de patients
- Mutation de Col 4 α 1 : 10 familles, 1 cas sporadique

Fev 1976 (17 ans)

ATCD : hypermétropie forte ; « retard scolaire »

Episode brutal d'hémiplégie gauche, avec ralentissement et confusion, hors contexte fébrile, hypertensif ou traumatique, spontanément régressif en plusieurs jours

Artériographie : anévrisme bilobé carotide interne gauche asymptomatique. Discrète stagnation du PDC au niveau d'une branche frontale postérieure région du sillon paracentral droit.

Fev 1985 (26 ans)

Au 5^e jour d'un épisode grippal, mais hors HTA : épisode d'aphasie brutale spontanément régressif (plus de 10 jours) ; discrets troubles de la déglutition.

Clinique : syndrome pyramidal droit ; paralysie faciale bilatérale ; probable atteinte du IX.

Pleurs spasmodiques depuis 1976. Habite chez ses parents, magasinier, permis de conduire.

Scanner cérébral : lésions hémorragiques pétéchiales para-ventriculaires gauches ; au contrôle : hypodensités substance blanche bifrontale

Artériographie : petit anévrisme carotidien gauche

Fev 1985 (26 ans)



Août 2006 (47 ans)

Hémiplégie droite et hypophonie, contexte de chutes et TC (cause ou conséquence ? Vu au 5°j). Pas d'HTA.

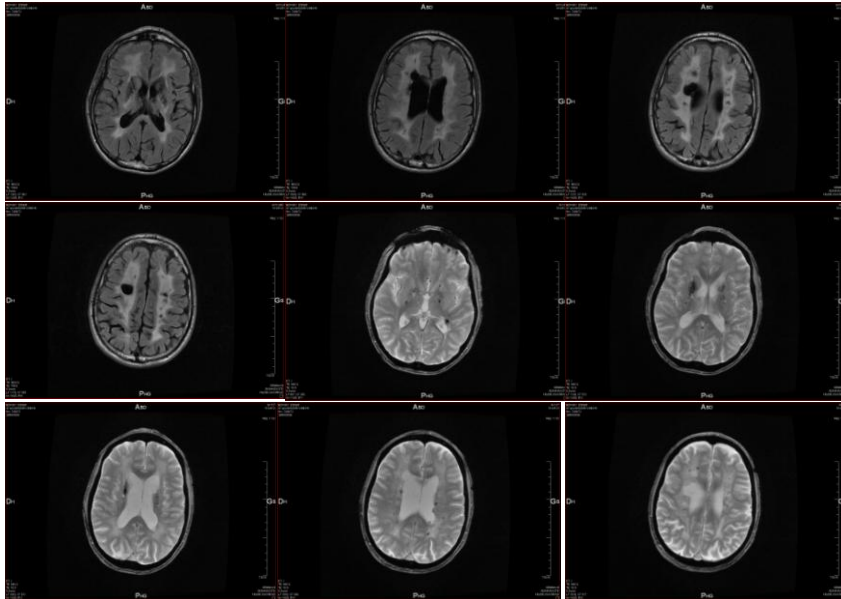
IRM : leucoencéphalopathie cavitaire, micro-hémorragies diffuses

Bilan cardiaque : N

Hématurie microscopique. Atrophie cortex rénal.

FO : pas de tortuosités rétiniennes ni d'hémorragie,
cornées et cristallins : sans anomalie.

Décès de sa mère, par EP (?) « septicémie » (?), dans un contexte fébrile,
insuffisance rénale modérée, cytolysé hépatique.



Discussion

Atteinte neurologique déficitaire récurrente, et peut être progressive
 IRM confirme une atteinte de type « vasculaire » : leuco-encéphalopathie et
 micro-hémorragies diffuses

Hypothèses :

- CADASIL
- Angiopathie amyloïde
- Mutation Col 4

Autre leuco-encéphalopathie vasculaire (Fabry, MELAS...), ou leucodystrophie
 non vasculaire ? mais écho de gradient +

Col 4 α 1

- Gène de 52 exons, 13q24
- Mutation : Gly, triple hélice
- Position / C-terminale
 - Phénotype ?
 - Sévérité ?
 - Organes touchés ?

Mutation de Col 4 α 1

- Description 2003 (Vahedi et al.)
- « Variantes ? »
 - HANAC
(Hereditary Angiopathy with Nephropathy Aneurysm and Cramps) Plaisier et al 2005 et 2007
 - HIHRTL
(Hereditary infantile hemiparesis with retinal arteriolar tortuosity and leukoencephalopathy)

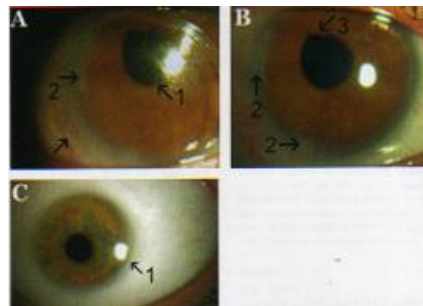
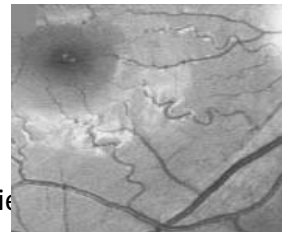
Mutation de Col 4 α 1

- Micro-angiopathie cérébrale diffuse
 - Hémiplégie néo-natale \Rightarrow porencéphalie
 - Hémorragies cérébrales (adulte jeune)
- Signes extra-neurologiques
 - Ophtalmologiques
 - Néphrologiques
 - Autres ...

Mutation de Col 4 α 1

Signes ophtalmologiques

- tortuosités artériolaires rétiniennes
+/- hémorragies
- anomalies congénitales du segment antérieur
(Axenfeld-Rieger)
- anomalies intra-oculaires
cataracte
HT
- hypoplasie nerf optique



Mutation de Col 4 α 1

Signes néphrologiques

- hématurie micro ou macroscopique
- protéinurie
- kystes rénaux

Signes hépatiques

- kystes hépatiques



Mutation de Col 4 α 1

Facteurs de déclenchement / aggravation

- traumatisme crânien
- activité physique intense
- anticoagulants
- accouchement voie basse
- infections ?

⇒ Prévention



Conclusion

A - Patient ayant présenté avant l'âge de 50 ans une hémorragie cérébrale de site profond sans cause identifiée et ayant une leucoencéphalopathie vasculaire

Ou

B - Patient ayant présenté avant l'âge de 50 ans une hémorragie cérébrale de site profond sans cause identifiée ou une leucoencéphalopathie

Associée(s) à des antécédents personnels ou familiaux (apparentés de premier ou deuxième degré) de

- tortuosités artériolaires rétiniennes
- anomalies congénitales du segment antérieur de l'oeil touchant l'iris ou la cornée
- tout type de cataracte juvénile
- hémiplégie infantile
- anévrisme intracrânien si leucoencéphalopathie isolée