

Un cas inhabituel de duplication du canal rachidien

An unusual case of duplication of the spinal canal

N. Rangelov¹, S. Sourtzis², I. Delpierre^{3,4}, C. Christophe^{3,4} et S. Louryan^{3,4,5}

¹Service de Pédiatrie, C.H.U. de Charleroi, ²Service d'Imagerie Médicale, C.H.U. de Charleroi, ³Service d'Imagerie Médicale, H.U.D.E.R.F., ⁴Service d'Imagerie Médicale, Hôpital Erasme, ⁵Laboratoire d'Anatomie et Embryologie, Faculté de Médecine, U.L.B.

RESUME

Nous présentons ici une malformation congénitale très rare, dans laquelle les vertèbres Th 9 à 11 sont divisées en corps vertébraux et arcs neurax indépendants. Le canal vertébral contenait la moelle épinière, tandis que l'espace compris entre les corps et les arches est occupé par les racines des nerfs et un cordon vestigial central, dont les relations avec la moelle épinière principale ne sont pas claires. Cette malformation a été considérée comme relevant d'un syndrome d'alcoolisme fœtal, comprenant entre autres des malformations crâniocfaciales et génitales. Les auteurs analysent le rôle potentiel de l'expression anormale du gène Sonic Hedgehog dans la pathogénie de cette association malformative.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 119-22

ABSTRACT

We describe here a very rare congenital malformation, in which the vertebra Th 9 to 11 were divided into independent bodies and neural arches. The vertebral canal contained the spinal cord, whereas the space between bodies and arches was filled by nerve roots and a central remnant cord, not clearly connected to the main spinal cord. This malformation was considered as related to a fetal alcohol syndrome, with craniofacial and genitourinary abnormalities. The authors analyze, moreover the possible role of abnormal Sonic Hedgehog gene patterning in the pathogeny of this complex malformative sequence.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 119-22

Key words : spinal cord, spine, malformations, diplomyelia, fetal alcohol syndrome, Sonic Hedgehog

CAS CLINIQUE

Cet enfant de 3 ans est né par césarienne à 33 semaines. L'histoire familiale révèle un important alcoolisme maternel (1 à 2 bacs de bière par jour pendant toute la grossesse) ainsi qu'une contamination au cytomégalovirus durant la seconde partie de la grossesse (test négatif à 20 semaines, positif chez le nouveau-né).

Les examens physique et radiologique révélèrent de multiples malformations : hypospadias, duplication pyélique droite, malrotation rénale, hypoplasie de la partie moyenne de la face, avec un long philtrum et un palais ogival, sténose choanale, dysplasie de l'oreille externe droite, et anomalies de la colonne thoracique, associées à des côtes dysplasiques.

Un sévère retard de croissance fut constaté, lié à une déficience partielle d'hormone de croissance. Actuellement, la croissance est devenue normale. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale était normale.

L'évolution psychomotrice s'est avérée légèrement ralentie. L'enfant commença à marcher à 20 mois (normalement : 18 mois). Le contrôle du sphincter urinaire commença à 30 mois. Une irritabilité anormale fut interprétée comme relevant d'un syndrome de sevrage néonatal.

Les radiographies conventionnelles, l'exploration tomodensitométrique et l'IRM du rachis furent réalisées à 3 ans (Figures 1 à 5).

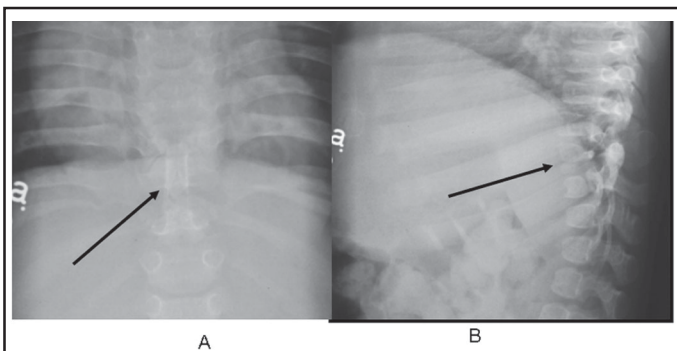


Figure 1 : Radiographies conventionnelles de face (A) et de profil (B) du rachis thoraco-lombaire, démontrant des corps vertébraux anormaux de Th 9 à 11, avec hypoplasie de Th 10 (flèche en A).

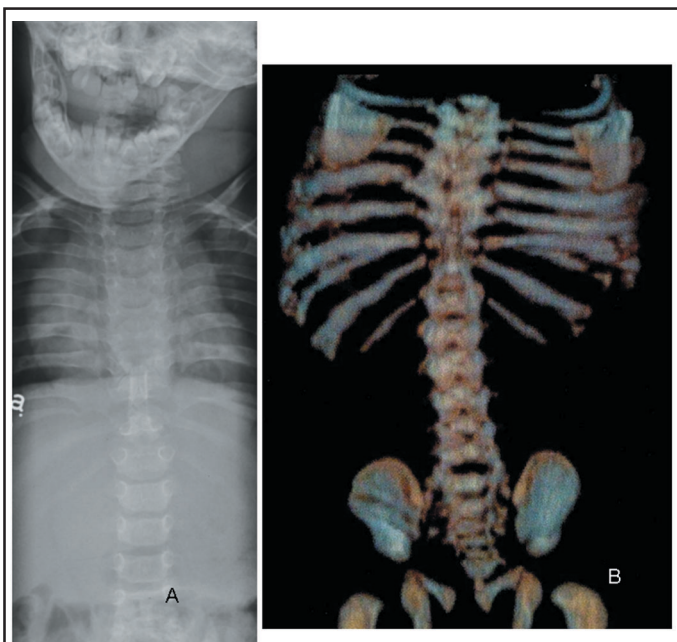


Figure 2 : Radiographie conventionnelle (A) et reconstruction tridimensionnelle en tomodensitométrie (B) démontrant les anomalies costales associées aux malformations vertébrales.

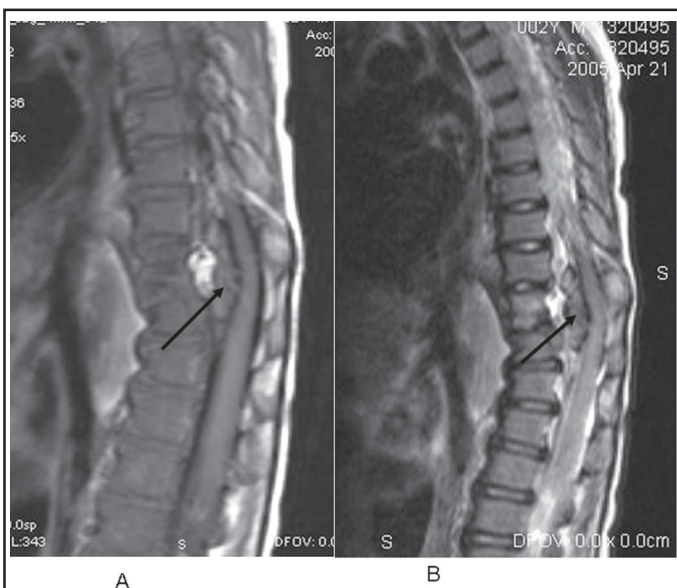


Figure 3 : Coupes IRM sagittales pondérées en T1 (A) et T2 (B) du rachis thoracique. Un éperon osseux (flèches) divise le canal vertébral en deux espaces. La véritable moelle épinière se situe dans le canal postérieur, et le canal antérieur est occupé par des cordons nerveux.

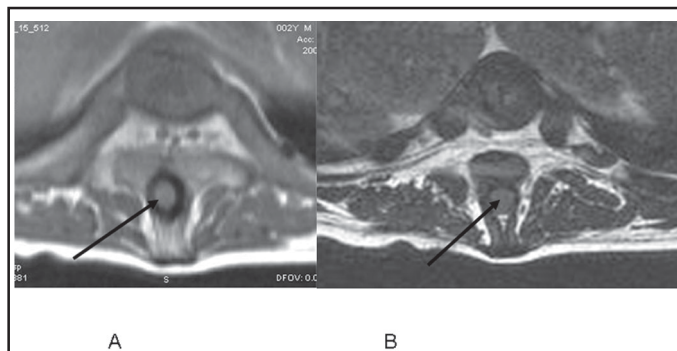


Figure 4 : Coupes IRM transversales en T1 (A) et T2 (B) au niveau de Th 10. La moelle épinière est visible dans le canal rachidien délimité par l'arc neural (flèches). Les racines et un cordon central résiduel sont présents dans un espace graisseux similaire à l'espace épidural, entre le corps vertébral et l'arc. Le *spina bifida occulta* est bien démontré.

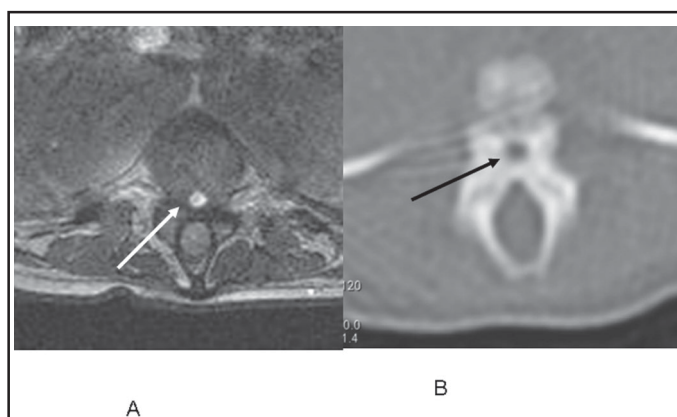


Figure 5 : Coupe IRM transversale pondérée en T1 (A) et coupe tomodensitométrique transversale (B) de la partie caudale du canal anormal, correspondant au niveau Th 11. La taille du canal surnuméraire antérieur décroît progressivement (flèches). Les coupes IRM démontrent que le canal contient un simple cordon semblable au *filum terminale* de la moelle épinière " normale ".

Ces examens ont montré une malformation très complexe s'étendant de Th 9 à Th 11. Le corps de Th 10 était hypoplasique ; le disque réunissant Th 9 et 10 était quasi absent, et chacune des trois vertèbres concernées était divisée en deux compartiments, antérieur et postérieur.

La partie postérieure constituait un arc vertébral indépendant, caractérisé par un *spina bifida occulta* en Th 10 et 11, des lames assez minces et des processus transverses hypoplasiques. Elle contenait la moelle épinière, dans un canal assez étroit. La partie antérieure était constituée des corps vertébraux, et reliée aux côtes. L'espace séparant les deux parties était occupé par de la graisse, et contenait un cordon vestigial médian, des ganglions nerveux et leurs racines correspondantes, en continuité avec les nerfs intercostaux. Cet espace se réduisait progressivement dans les extrémités crânielles et caudales de l'anomalie, à partir de Th 10, qui constituait l'épicentre de la malformation. Aux extrémités de celle-ci, le canal accessoire était entouré par des pédicules d'aspect " classique ". Une hypercyphose segmentaire était présente aux niveaux malformés.

Un traitement de supplémentation à l'hormone de croissance fut envisagé, mais non mis en œuvre, en raison de l'évolution neurologique et du rythme de croissance normaux, et aussi en raison de l'effet potentiel imprévu du traitement sur la malformation.

Le caryotype était normal. En l'absence d'autre argument, le diagnostic de syndrome d'alcoolisme fœtal a été envisagé.

DISCUSSION

La diplomyélie ou diastématomyélie (*split cord syndrome*) correspond à une duplication précoce de la gouttière neurale, habituellement associée à une double notochorde¹. Classiquement, chaque moelle épinière est latérale par rapport à l'autre, de manière symétrique ou asymétrique². Le type 1 correspond à la présence de deux canaux durs distincts, tandis que le type 1 implique un sac dural unique. La diplomyélie antéropostérieure est considérée comme extrêmement rare dans l'espèce humaine^{3,4}, mais peut être observée chez les animaux expérimentaux, comme la souris⁵. Dans la mutation murine *Curtailed*, Park *et al*⁶ ont observé chez les embryons une duplication antéropostérieure de la moelle épinière assez semblable à ce qui a été observé chez le présent sujet.

Notre observation est exceptionnelle, car nous constatons une division antéropostérieure complète des vertèbres en un simple corps vertébral ventral, et postérieurement un arc vertébral contenant la moelle épinière. Les racines correspondantes sont situées dans l'espace séparant les deux constituants, qui contient un cordon central vestigial.

A notre connaissance, aucune malformation de ce type n'a encore été rapportée dans l'espèce humaine.

DEVELOPPEMENT NORMAL ET ANORMAL

La moelle cervicale et thoracique dérive du tube neural, qui résulte lui-même de la fermeture de la gouttière neurale. La plaque neurale est induite par le nœud de Hensen et la notochorde. L'induction neurale primaire est un processus très complexe, qui requiert l'expression de nombreux gènes, dont *Sonic Hedgehog* (SHH)^{7,8}. Ce nom fait référence à un aspect en "hérisson" de la larve de drosophile affectée par une mutation du gène homologue *Hedgehog* et constitue un clin d'œil au héros homonyme des jeux électroniques. Ce gène agit aussi en déterminant le gradient dorso-ventral du tube neural, et est successivement exprimé dans la notochorde et la partie ventrale du tube neural⁹. L'analyse d'embryons humains et de souris présentant des anomalies du tube neural a démontré des *patterns* anormaux d'expression de SHH, et singulièrement des doubles expressions dans le tube neural dans les cas de duplication notochordale¹.

L'action de ce gène implique une cascade de signalisation impliquant une série d'autres gènes, situés sur divers chromosomes. *Sonic Hedgehog* et un de ses effecteurs (SMO) partagent une localisation assez proche sur le site 7p.

Depuis de nombreuses années, plusieurs hypothèses "mécaniques" ont été produites pour expliquer les diplomyélies ou diastématomyélies¹⁰. Elles incluent les notochordodysraphies, avec persistance du canal neurentérique¹¹, le "*split notochord syndrome*"¹², et les anomalies du bourgeon caudal¹⁰. Actuellement, l'élucidation du contrôle génétique de l'induction neurale primaire peut faire supposer le rôle d'anomalies d'expression de SHH dans la pathogénie de ce type d'anomalie¹.

De surcroît, des mutations de SHH peuvent générer d'autres anomalies, comme l'holoprosencéphalie⁹. Il est à remarquer que dans le syndrome d'alcoolisme fœtal, les anomalies crâniocfaciales, assez semblables à ce qui a été observé dans le présent cas, correspondent aux conséquences crâniocfaciales d'une holoprosencéphalie lobaire¹³. L'expression anormale de SHH chez les embryons de poulet exposés à l'éthanol donne lieu à un taux élevé d'apoptose dans les crêtes neurales céphaliques (qui génèrent le mésenchyme de la face), et les anomalies sont levées par l'adjonction exogène de la protéine sécrétée¹⁴.

Les anomalies d'expression de SHH semblent donc constituer la voie commune de plusieurs anomalies observées dans le syndrome d'alcoolisme fœtal.

Les anomalies du tube neural sont associées au syndrome d'alcoolisme fœtal avec une fréquence de 2,5 %¹³. Une analyse de la littérature suggère la genèse possible d'anomalies du tube neural associées à une exposition éthylique, même à des doses inférieures à celles qui entraînent un syndrome d'alcoolisme fœtal¹⁵. Les anomalies urogénitales observées dans le syndrome d'alcoolisme fœtal incluent l'hypospadias, et diverses formes d'anomalies rénales¹⁵. Les anomalies des oreilles surviennent dans approximativement 59 % des cas (revue dans¹⁵).

Du reste, le spectre de malformations constaté chez notre patient n'a jamais été observé en cas d'exposition au cytomégalovirus. De surcroît, celle-ci a eu lieu à la fin de la grossesse, et les anomalies du tube neural sont dues à des perturbations précoces.

L'association d'anomalies crâniocfaciales et spinales peut suggérer la possibilité d'un trouble d'expression de SHH ou de sa cascade effectrice dans un contexte de syndrome d'alcoolisme fœtal. Cependant, le mécanisme de la duplication antérieure demeure à élucider. La perte locale d'expression de SHH peut perturber la formation de gradients dorso-ventraux. Une duplication précoce de la zone d'expression de SHH peut également constituer une hypothèse. Des travaux expérimentaux ultérieurs

devraient permettre de clarifier les mécanismes responsables de ce type très rare de malformation.

CONCLUSION

Ce type de malformation vertébrale n'a jamais, à notre connaissance, été décrit dans l'espèce humaine. On peut suggérer qu'elle puisse être associée à une expression anormale de SHH ou de gènes proches, ou associée à une exposition à un tératogène comme l'éthanol.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kirillova I, Novikova I, Augé J *et al* : Expression of the Sonic Hedgehog gene in human embryos with neural tube defects. *Teratology* 2000 ; 61 : 347-54
2. Friede RL : *Developmental neuropathology*. Berlin, Springer-Verlag, 1989 : 254-5
3. Von Santha K : *Über das Verhalten des Kleinhirns in einem Fall von endogenen-afaliliärer Idiotie*. *Z Neurol Psychiatr* 1930 ; 123 : 717-63
4. Schwalbe E : *Die Morphologie der Missbildungen und der Tiere. II. Abteilung : Missbildungen der einzelnen Organe und Organsysteme*. Iena : Fisher, without date : 214-23
5. Cogliatti SB : *Diplomyelia : caudal duplication of the neural tube in mice*. *Teratology* 1986 ; 34 : 343-52
6. Park CHT, Pruitt JH, Bennett D : *A mouse model for neural tube defects: the *Curtailed* (T^c) mutation produces spina bifida occulta in $T^c/+$ animals and spina bifida with meningomyelocoeles in T^c/t* . *Teratology* 1989 ; 39 : 303-12
7. Carlson BM : *Human embryology and developmental biology*. 3th edition. Philadelphia, Mosby, 2004 : 89-93
8. Cohen MM : *SHH and holoprosencephaly*. In : Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A, eds. *Inborn Errors of development*. Oxford, Oxford University Press, 2004 : 240-8

9. Echelard J, Epstein DJ, St-Jacques B *et al* : *Sonic Hedgehog, a member of a family of putative signalling molecule, is implicated in the regulation of CNS polarity*. *Cell* 1983 ; 75 : 1417-30
10. Dryden RJ : *Duplication of the spinal cord : a discussion of the possible embryogenesis of diplomyelia*. *Dev Med Child Neurol* 1980 ; 22 : 234-43
11. Duhamel B, Haegel P, Pagès R : *Morphogenèse pathologique, " des monstruosités aux malformations "*. Paris, Masson, 1966 : 21-34
12. Hoffman CH, Dietrich RB, Pais MJ, Demos DS, Pribram HFW : *The Split Notochord Syndrome with dorsal enteric fistula*. *AJNR* 1993 ; 14 : 622-7
13. Sulik KK, Cook CS, Webster WS : *Teratogens and craniofacial malformations : relationships with cell death*. *Development* 1988 ; 103 : 213-32
14. Ahlgren SC, Thakur V, Bronner-Fraser M : *Sonic Hedgehog rescues cranial neural crest from cell death induced by ethanol exposure*. *PNAS* 2002 ; 99 : 10476-81
15. Abel EL : *Fetal alcohol syndrome*. Oradell, Medical Economics Books, 1990 : 57-87

Correspondance et tirés à part :

S. LOURYAN
Faculté de Médecine U.L.B.
Laboratoire d'Anatomie et Embryologie
Route de Lennik 808 CP 619
1070 Bruxelles

Travail reçu le 1^{er} février 2006 ; accepté dans sa version définitive le 27 juin 2006.