

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome MCAP (Megalencephaly-Capillary malformation-Polymicrogyria)

**Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes
Malformatifs de l'Interrégion Est,
Filière AnDDI-Rares**

**Centre de référence Déficience Intellectuelle de Causes Rares,
Filière DéfiScience**

**Centre de compétence Maladies Vasculaires Rares,
Filière FAVA-Multi**

Synthèse à destination du médecin traitant Septembre 2021

Coordonnateurs : Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE
Pr Christel THAUVIN
Pr Laurent GUIBAUD
Pr Nadia BAHY-BUISSON

Les syndromes hypertrophiques associés à *PIK3CA* comprennent diverses présentations cliniques en fonction de la localisation ou du type d'atteinte prédominante. Ils sont maintenant regroupés sous le terme générique de PROS ou « *PIK3CA* related overgrowth spectrum ». Ces syndromes sont secondaires à une mutation hétérozygote en mosaïque - dite aussi post-zygotique - du gène *PIK3CA*, survenue précocement au cours du développement embryonnaire. Ce terme doit être utilisé en cas de variation *PIK3CA* identifié parmi les trois principaux syndromes :

1. Le terme **MCAP** est utilisé pour Megalencephaly - CApillary malformation - Polymicrogyria si le tableau est dominé par une hypertrophie cérébrale (mégalencéphalie) ;
2. Le terme **CLOVES** est utilisé pour « *Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular malformations, Epidermal nevi, Scoliosis/Skeletal/Spinal anomalies* » si le tableau est dominé par une hypertrophie segmentaire (focale ou plurifocale) ;
3. Le terme **Klippel-Trenaunay** est utilisé lorsque les malformations vasculaires, souvent au premier plan, s'associent à une hypertrophie des tissus mous et du tissu osseux, et intéressent un membre, le plus souvent un membre inférieur.

Il a été proposé de parler de :

- **PROS** en cas d'identification d'un variant en mosaïque *PIK3CA* en l'absence d'un phénotype clinique très spécifique ;
- **PIK3CA-related MCAP syndrome** en cas de confirmation moléculaire et un tableau clinique bien spécifique ;
- **MCAP syndrome** devant un phénotype convainquant sans confirmation moléculaire.

La mégalencéphalie quasi constante dans la plupart des syndromes d'hypercroissance est caractérisée par un développement excessif du périmètre crânien au-delà de +2 déviations standard, comme la macrocéphalie. Contrairement à la macrocéphalie, la mégalencéphalie est secondaire avec une hypercroissance des structures cérébrales en lien avec un excès de prolifération des neurones ou de migration, ou encore des anomalies de régulation de la substance blanche. En revanche, la macrocrânie également associée, est liée à différents facteurs de la croissance du crâne, des collections liquidiennes sous-durales, à des malformations artérioveineuses, ou encore à une masse intracrânienne.

Bien que ces syndromes soient tous secondaires à une mutation du gène *PIK3CA*, ayant conduit à leur regroupement sous le terme chapeau de PROS, les spécificités cliniques du syndrome MCAP, liées à l'atteinte cérébrale avec potentiel retentissement cognitif, ont justifié l'élaboration d'un PNDS spécifique. Les syndromes CLOVES et Klippel-Trenaunay (KTS) ayant précédemment fait l'objet d'un PNDS dédié :

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/pnds_pros_hors_mcap_dec2020_1.pdf .

Certains patients vont présenter une forme chevauchante avec une atteinte cérébrale et une atteinte vasculaire importantes. Dans ce cas, il conviendra de se référer au PNDS « syndromes CLOVES et Klippel-Trenaunay » pour la prise en charge vasculaire.

Le diagnostic clinique du syndrome MCAP (OMIM # 602501) est évoqué devant l'association d'une mégalencéphalie, de troubles neurologiques comportant :

- Une hypotonie diffuse, un retard moteur, une déficience intellectuelle inconstante de sévérité variable (pouvant aller de légère à sévère, et une épilepsie inconstante) ;
- De malformations corticales à type de dysgyrie et de polymicrogyrie, d'étendue variable (forme focale à hémimégalencéphalie voire diffuse) ;
- De malformations capillaires cutanées (angiomes plans pâles et réticulés) avec hypertrophie localisée ou plus généralisée.

Cette entité peut également comporter des anomalies des extrémités (syndactylie, polydactylie).

À noter que ce syndrome a initialement été nommé *Macrocephaly-Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita (M-CMTC)*, puis rebaptisé *M-CM (Macrocephaly-Capillary Malformation)* car les lésions dermatologiques comprenaient non seulement des cutis marmorata mais plus largement d'autres types de malformations capillaires. Secondairement, le syndrome a été rebaptisé *MCAP pour Megalencephaly - CApillary malformation - Polymicrogyria* pour que l'entité rejoigne les syndromes avec mégalencéphalie, beaucoup plus rares que les syndromes avec macrocéphalie, et fait introduire la notion d'anomalies cérébrales souvent associées.

Le diagnostic peut être confirmé par la mise en évidence d'une mutation de *PIK3CA* en mosaïque, idéalement à partir d'un prélèvement cutané d'une zone hypertrophique ou d'une malformation vasculaire (zone atteinte) sans culture préalable. A noter que contrairement aux autres entités syndromiques du PROS, la mutation peut être parfois identifiée à partir d'un prélèvement sanguin ou salivaire. Etant donné le faible taux habituel de mosaïcisme, un séquençage à haut débit en profondeur doit préférentiellement être effectué.

Du fait de la diversité des atteintes, **la prise en charge du patient atteint de syndrome MCAP** repose sur une coopération pluridisciplinaire, principalement entre le neuropédiatre, le neurologue, le pédopsychiatre, le psychiatre, le neuroradiologue, le rééducateur fonctionnel, le neurochirurgien, le chirurgien orthopédiste, le chirurgien maxillo-facial, le dermatologue, le généticien, le médecin vasculaire, le pédiatre, le médecin interniste, le médecin traitant, et les paramédicaux intervenant dans cette prise en charge.

La prise en charge thérapeutique du syndrome MCAP consiste actuellement essentiellement à dépister, prévenir et traiter les complications, ce qui correspond à une prise en charge spécifique selon les cas :

- Des troubles du neurodéveloppement (troubles des apprentissages, déficience intellectuelle, troubles du comportement) ;
- De troubles moteurs combinant hypotonie et hyperlaxité des membres ;
- D'un polyhandicap s'il existe et de ses conséquences (difficultés de déglutition, d'alimentation, troubles orthopédiques, troubles respiratoires) ;
- De l'épilepsie ;
- Chirurgicale
 - o Neurochirurgicale en cas d'hypertension intracrânienne liée à une hydrocéphalie obstructive, une ectopie amygdalienne cérébelleuse ou malformation de Chiari progressive et/ou symptomatique, ou en cas d'épilepsie non contrôlée liée à une zone dysplasique localisée ;
 - o Orthopédique en cas de polydactylie ou syndactylie fonctionnellement gênantes, d'inégalité de longueur des jambes ou de scoliose ;
 - o En cas de masses lipomateuses ou d'hypertrophie segmentaire avec impact fonctionnel, voire demande esthétique (risques de récurrence) ;
- En médecine physique et réadaptation pour l'adaptation des appareillages en cas de limitation fonctionnelle liée à l'hypertrophie, à l'hypotonie ou aux conséquences de la chirurgie ;
- Des malformations capillaires par laser (colorant pulsé, YAG long-pulse) en cas de malformations esthétiquement gênantes.

Le dépistage d'éventuelles complications repose sur des examens cliniques réguliers, en particulier dans la petite enfance. L'indication et la nature des examens paracliniques sont variables d'un patient à l'autre et dépendent des éléments d'orientation cliniques. Un examen clinique est proposé tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 2 ans, puis tous les ans jusqu'à l'âge de 8 ans, pour dépistage des complications associées.

Une IRM cérébrale précoce est recommandée au moment du diagnostic, essentiellement pour attester de l'existence d'une malformation du cortex cérébral (dysgyrie, dysplasie corticale, polymicrogyrie) et de son étendue (focale, multifocale, hémimégalencéphalie, généralisée). L'IRM permet d'évaluer la présence et la gravité d'une éventuelle ventriculomégalie et le risque d'hydrocéphalie obstructive (présence d'une malformation de Chiari). L'IRM sera répétée en

fonction des lésions retrouvées sur l'examen initial et de l'évolution neurologique. Un suivi électroencéphalographique en cas d'épilepsie est requis, à une fréquence variable en fonction du type et de la sévérité de l'épilepsie.

En fonction du degré de handicap intellectuel et moteur, un bilan cognitif ou fonctionnel peut être proposé pour orienter la scolarité et adapter la prise en charge rééducative.

Un bilan polymalformatif doit faire partie de l'évaluation initiale. Les autres examens complémentaires sont dépendants des manifestations cliniques au diagnostic et au cours du suivi. Le dépistage de tumeur de Wilms n'est pas justifié devant un risque inférieur à 5%.

Un traitement étiologique pourrait être potentiellement envisagé avec le développement de médicaments inhibiteurs de la voie PI3K-AKT-mTOR, au vu des résultats encourageants obtenus dans le syndrome CLOVES/Klippel-Trenaunay, sur la base d'un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) fourni à l'ANSM par le laboratoire Novartis pour une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative en cas de pronostic vital engagé, ou pour éviter une chirurgie programmée. Cependant, le passage de la barrière hémato-méningée est sûrement incomplet, et leur action sur des anomalies de développement cérébral, comme les dysplasies corticales épileptogènes, n'a pas encore été démontrée. La mise en place d'essais thérapeutiques spécifiques est en cours de discussion.

L'hétérogénéité clinique étant importante, pouvant aller d'une atteinte mineure, avec impact limité sur le développement, jusqu'à une encéphalopathie sévère, avec ou sans épilepsie en cas de dysplasie corticale étendue ou d'autres malformations associées, il est bien entendu que les complications possiblement décrites dans ce PNDS ne sont pas attendues chez tout patient présentant un syndrome MCAP. Il est en effet important que ce PNDS ne génère pas d'inquiétude inutile pour les patients présentant des atteintes mineures.

Les rôles du médecin généraliste sont :

1. D'assurer la confirmation diagnostique et le plan de suivi par un centre de référence ou de compétence ;
2. De veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe habilitée ;
3. D'assurer la surveillance et un premier recours pour la prise en charge des complications de la maladie, en coordination avec les équipes référentes.

Pour se procurer des informations complémentaires, il est possible de consulter les sites :

- Orphanet (<http://www.orpha.net>);
- Genereviews (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK153722/>) ;
- Le site de l'association de patients M-CM (<https://fr-fr.facebook.com/mcmfrance/>).