

Les leucodystrophies métaboliques pédiatriques : notre expérience



S. MAKRI-MOKRANE,
S. MEZICHE, I. TALABOULMA.
Service de Neurologie.
EHS Ali Ait-Idir, Bab El Oued, Alger.

Résumé

Les leucodystrophies métaboliques, affections rares et génétiques, sont caractérisées par une atteinte prédominante de la myéline. Elles constituent un grand nombre de maladies très hétérogènes dans leur expression clinique et leur physiopathologie. La majorité sont diagnostiquées biochimiquement et génétiquement et bénéficient d'un diagnostic prénatal. Nous rapportons l'expérience de l'unité neuropédiatrique du service de neurologie de l'établissement Ali Ait-Idir sur une durée de quinze ans concernant les leucodystrophies métaboliques pédiatriques. Sur 24 enfants présentant un tableau de leucodystrophies métaboliques, 50% avaient une adrénoleucodystrophie liée à l'X, et 4 cas une leucodystrophie métabolique. En l'absence de confirmation enzymatique et/ou moléculaire, un phénotypage précis et une interprétation minutieuse de l'imagerie permettent d'identifier une leucodystrophie.

>>> Mots-clés :

Leucodystrophie, IRM, adrénoleucodystrophie liée à l'X.

Introduction

Les leucodystrophies métaboliques (LM) sont des affections neuro-dégénératives rares. Les LM sont des maladies caractérisées par une atteinte prédominante et primitive de la myéline du système nerveux central (SNC), avec une préservation relative des axones, parfois associée à une atteinte du système nerveux périphérique (SNP). Les LM sont des affections génétiques causées par des déficits enzymatiques, elles sont appelées également leucoencéphalopathies héréditaires. La majorité sont diagnostiquées biochimiquement et génétiquement et bénéficient d'un diagnostic prénatal. Le terme de LM rassemble un grand nombre de maladies très hétérogènes dans leur expression et leur physiopathologie. Elles débutent à des âges variables, de la naissance

Abstract

Metabolic leukodystrophies are rare and genetic conditions, characterized by predominantly myelin damage. It constitutes a large number of very heterogeneous diseases in their clinical expression and their pathophysiology. The majority are biochemically and genetically diagnosed and benefit from prenatal diagnosis. We report the experience of the neuropediatric unit of the neurology service of the Ali Ait-Idir hospital over a period of fifteen years concerning paediatric metabolic leukodystrophies. Of 24 children with a picture of metabolic leukodystrophies, 50% had X-linked adrenoleukodystrophy and 4 cases had metabolic leukodystrophy. In the absence of enzymatic and/or molecular confirmation accurate phenotyping and careful interpretation of the imaging make it possible to identify leukodystrophy

>>> Key-words :

Leukodystrophy, MRI, X-linked adrenoleukodystrophy.

à l'âge adulte mais elles restent plus fréquentes chez l'enfant. En pratique, le diagnostic d'une LM est difficile et il est nécessaire de connaître les étapes de myélinisation du SNC de l'enfant. Cliniquement, devant la découverte d'une anomalie de la substance blanche (SB) à l'IRM cérébrale, éliminer initialement les pathologies acquises et plus particulièrement la leucomalacie chez le jeune enfant. Si la symptomatologie des LM est dominée par des troubles moteurs (syndrome cérébello-spastique) associés à une atteinte mentale variable, l'âge de début, l'aspect évolutif et la présence de certains signes cliniques tels une neuropathie, une mégalencéphalie, une atteinte sensorielle et extra-neurologique vont orienter le diagnostic étiologique.

Les potentiels évoqués cérébraux (PEC) sont utiles pour objectiver l'atteinte myélinique du SNC qui se traduit par un allongement des temps de conduction centraux. L'électroneuromyographie (EMG-VC), l'électrorétinogramme (ERG) et les potentiels évoqués auditifs (PEA) permettent de rechercher respectivement une atteinte du SNP, une rétinopathie ou une surdité associée.

L'IRM cérébrale est sensible pour détecter les anomalies de la SB qui apparaissent en hypersignal sur les séquences pondérées en T2. L'IRM cérébrale est un examen essentiel car il contribue au diagnostic, au suivi et à l'évolution progressive des lésions. La topographie des lésions de la SB, leur signal sur les différentes séquences de l'IRM (T1 et FLAIR en particulier), ainsi que la présence de lésions associées permettent également d'identifier des aspects suggestifs de certaines étiologies.

Classification actuelle

1. Leucodystrophies peroxysomales

- Adrénoleucodystrophie/ Adrénomyélongueuropathie,
- Maladie de Refsum adulte,
- Maladies du spectre Zellweger, maladies avec défaut de formation des peroxysomes, c'est-à-dire : syndrome de Zellweger, adrénoleucodystrophie néonatale et maladie de Refsum infantile.

2. Leucodystrophies lysosomales

- Leucodystrophie métachromatique,
- Maladie de Krabbe.

3. Leucodystrophies cavitaires

- Maladie d'Alexander,
- Maladie de Canavan,
- Leucodystrophie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux,
- Syndrome CACH/VWM.

4. Leucodystrophies hypomyélinisantes

- Maladie de Pelizaeus-Merzbacher,
- Maladie de Pelizaeus-Merzbacher like,
- Paraplégie spastique II,
- Les leucodystrophies à polymérase III.

5. Leucodystrophies atypiques

- Syndrome d'Aicardi-Goutières,
- Syndrome Ravine.

6. Leucodystrophies indéterminées.

Matériel et méthodes

Nous rapportons l'expérience de l'unité neuropédiatrique du service de Neurologie de l'établissement Ali Ait-Idir sur une durée de quinze ans concernant les LM. Tous les enfants avec suspicion de LM ont eu le protocole suivant : anamnèse détaillée précisant les différentes étapes du développement psychomoteur, l'histoire de la maladie et l'arbre généalogique ; un examen neurologique et somatique minutieux ; un examen neurophysiologique et plus précisément des PEC, un EMG-VC, un électrorétinogramme et un EEG ; une étude cytochimique du LCR ; un examen ophtalmologique ; des tests psychométriques et une IRM cérébrale. Seuls les cas avec un tableau d'adrénoleucodystrophie liée à l'X ont eu en plus le dosage du cortisol sérique. La confirmation biochimique a été réalisée dans 5 cas.

Résultats

24 enfants présentaient une LM, par ordre de fréquence :

a. Adrénoleucodystrophie liée à l'X : 12 cas, âge entre 4-10 ans. La maladie s'est manifestée par des difficultés scolaires ou des modifications comportementales hormis un cas âgé de 4 ans, qui avait présenté une mélanodermie sur insuffisance surrénalienne comme symptomatologie initiale. L'examen clinique a mis en évidence un syndrome pyramidal et cérébelleux dans 02 cas.

Une détérioration mentale, une agitation, une diminution de l'acuité auditive et visuelle chez tous les enfants et présence d'un œdème papillaire dans un cas. La mélanodermie était constante avec une sévérité de degrés variables. Une hyperprotéinorrhachie isolée était présente ainsi qu'un allongement des latences centrales au potentiel évoqué somesthésique (PES).

Absence d'atteinte neurogène périphérique à l'examen électromyographique (EMG). Le bilan endocrinien a révélé une diminution du cortisol sérique. Le dosage des acides gras à très longues chaînes n'a été pratiqué que chez deux enfants et a mis en évidence une élévation significative.

L'IRM cérébrale a objectivé des anomalies bilatérales et symétriques de la SB le plus souvent pariéto-occipitale avec prise de contraste en périphérie qui traduit toujours des lésions évolutives, une atteinte spécifique de splénium du corps calleux, une atteinte des fibres en U avec progression des lésions d'arrière en avant.

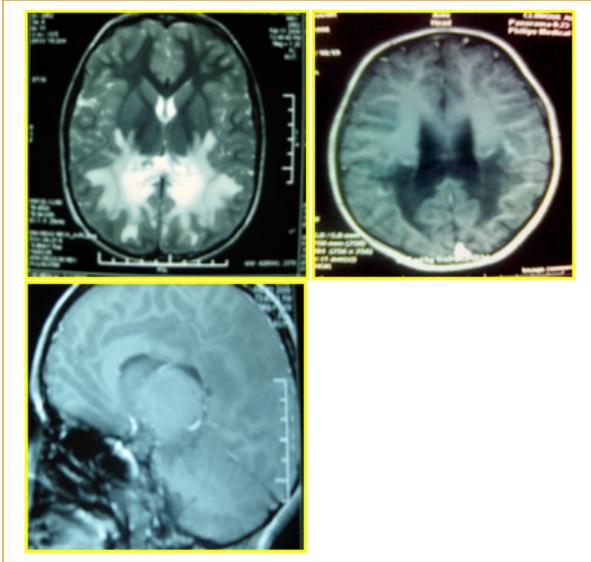


Figure 1 : Coupes axiales T2 FLAIR et T1 avec prise de contraste : hypersignal pariéto-occipitale avec prise de contraste en périphérie et atteinte des fibres en U. Coupe sagittale T2 FLAIR : atteinte du splénium du corps calleux

Leucodystrophie métachromatique : 4 cas, dont l'âge est compris entre 2 et 3 ans, qui consultent pour une perte progressive des acquisitions psychomotrices.

Le tableau clinique se résumait à une tétraparésie spastique, une aréflexie aux 4 membres sur un retard psychomoteur sévère.

Le bilan a été comme suit : une hyperprotéinorrhachie à la ponction lombaire (PL), un allongement des latences centrales et périphériques aux PES et une atteinte neurogène périphérique de type myélinique aux 4 membres à l'EMG. Un déficit en arylsulfatase A détecté dans les leucocytes a permis un diagnostic biochimique. Un hypersignal diffus de la SB périventriculaire, en forme de papillon, à prédominance postérieure, épargnant les fibres en U sous corticales ; avec un aspect tigré des centres semi ovales (témoignant de la préservation de la myélinisation périvasculaire) est observé à l'imagerie cérébrale.

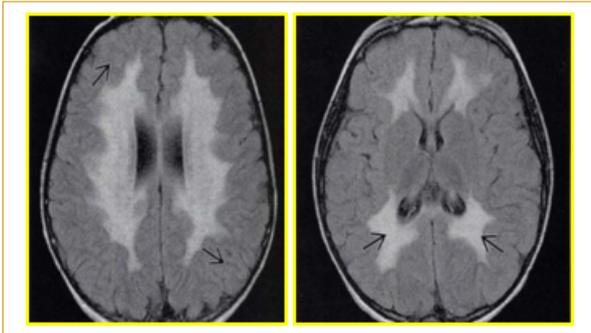


Figure 2 : Séquence axiale T2. Anomalie diffuse de la SB prédominance postérieure, les fibres en U sous corticales sont épargnées

Maladie de Krabbe : une fillette de 8 mois consulte pour une régression psychomotrice et vomissements incessants. Cliniquement, elle présentait une tétraparésie spastique,

des spasmes toniques et une aréflexie aux membres inférieurs. Les explorations suivantes ont été réalisées avec mise en évidence d'une hyperprotéinorrhachie isolée à la PL, un allongement des latences centrales et périphérique aux PES et un effondrement des vitesses motrices à l'EMG. Confirmation biochimique et déficit de la cérébroside- β -galactosidase sérique. À l'imagerie cérébrale, démyélinisation diffuse et atteinte spécifique des capsules internes et externes et des thalami sont retrouvées.

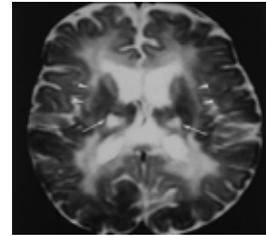


Figure 3 : Coupe axiale T2. Démyélinisation diffuse et atteinte spécifique des capsules internes et externes et des thalami

Maladie de Pelizaeus-Merzbacher : 3 cas : 2 frères âgés respectivement de 9 et 16 ans, issus de parents cousins germains, avaient présenté un retard psychomoteur modéré, une marche instable et un retard scolaire, ainsi qu'un garçon âgé de 04 ans issu également d'un mariage consanguin avec notion de cas similaire dans la famille présentait depuis une année une maladresse gestuelle, un tremblement du chef et un trouble de l'équilibre. Le tableau clinique de la fratrie était comme suit : un syndrome cérébelleux, une paraparésie spastique et nystagmus pendulaire présent uniquement chez le cadet ainsi qu'un retard mental modéré et un retard staturo-pondéral. L'examen du cas sporadique, un nystagmus pendulaire unilatéral gauche, un syndrome cérébelleux et un syndrome pyramidal sont notés. L'exploration pratiquée a révélé une cytochimie du LCR et un EMG normaux, un allongement des latences centrales au PES et une démyélinisation discrète intéressant la SB cérébrale épargnant les fibres en U ainsi qu'une démyélinisation cérébelleuse à l'IRM cérébrale.

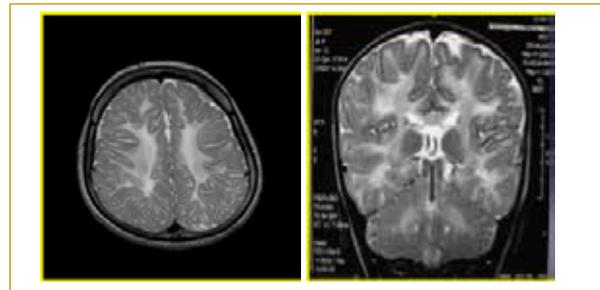


Figure 4 : Coupe axiale T2 et coronale T2 : démyélinisation discrète intéressant la SB cérébrale épargnant les fibres en U et démyélinisation cérébelleuse

Maladie d'Alexander : un garçon de 3 ans présentant un développement psychomoteur quasi absent et une épilepsie pour laquelle un traitement à base de Depakine, (DPK) a été prescrit. Une macrocranie, une tétraparésie spastique ont

été objectivées ainsi que des crises d'épilepsie fréquentes. Présence d'une hyperprotéinorrhachie et normalité des PEC. Présence de pointes ondes, PO, lentes diffuses sur un tracé déstructuré et ralenti pour l'âge à l'EEG de veille ; absence des fuseaux du sommeil physiologique à l'EEG de sommeil ; présence d'anomalies de la SB à prédominance frontale et des hypersignaux des noyaux gris centraux, des thalami et du tronc cérébral à l'IRM cérébrale.

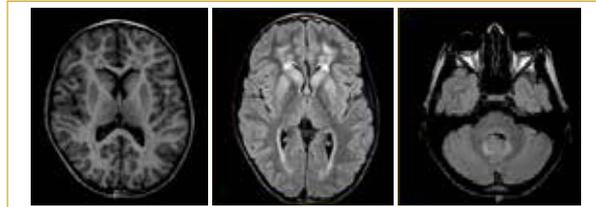


Figure 5 : Coupes axiales T2 Flair. Anomalies de la SB à prédominance frontale et des hypersignaux des noyaux gris centraux, des thalami et du tronc cérébral

Leucodystrophie mégalencéphalique avec kystes subcorticaux : enfant âgé de 26 mois, de parents cousins germains, consulte pour une régression psychomotrice, une augmentation progressive du périmètre crânien (PC), et une épilepsie équilibrée sous DPK. L'examen clinique initial a mis en évidence une macrocranie majeure (6DS), une hyper-réflexie ainsi que des troubles comportementaux à type d'hyperactivité avec néanmoins un bon contact. Atteinte démyélinisante centrale aux PES et PEA. Sur le tracé EEG de veille un ralentissement à 4-6 c/s postérieur est noté et sur le tracé EEG de sommeil, présence des figures du sommeil et des paroxysmes de PO généralisées lors du sommeil profond. Normalité de l'examen EMG et atteinte sévère et précoce de la SB (bien que les manifestations neurologiques durant les 1ers stades de la maladie soient relativement modérées) avec effacement des espaces sous arachnoïdiens épargnant le corps calleux, le tronc cérébral et des kystes dans les lobes temporaux subcorticaux à l'IRM cérébrale.

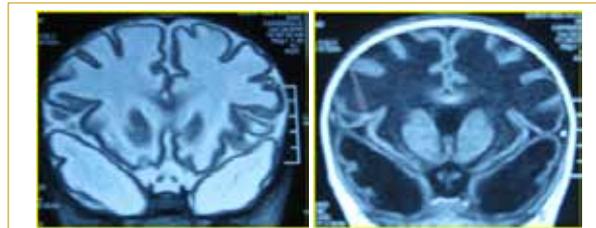


Figure 6 : Coupes coronales T2 et T1. Atteinte sévère et précoce de la SB (avec effacement des espaces sous arachnoïdiens et des kystes dans les lobes temporaux subcorticaux).

Syndrome CACH (Childhood Ataxia with Central Hypomyelination) / VWM (Vanishing White Matter) : 2 frères, âgés respectivement de 11 ans et 16 ans, de parents consanguins présentent un retard du langage et de la marche. À l'âge de 8 ans, l'aîné a présenté brutalement après une chute de sa hauteur une faiblesse de la jambe droite puis une année plus tard une lourdeur des jambes et troubles de l'équilibre s'aggravant transitoirement lors des syndromes fébriles.

Un syndrome cérébello-pyramidal, des déformations

spinale et orthopédique, un retard mental modéré et un retard staturo-pondéral discret sont objectivés à l'examen neurologique, la déambulation était conservée. Aux PES : atteinte somesthésique centrale, normalité des PEV et des PEA ainsi que l'EMG et les bilans endocrinien et ophtalmologique. À l'EEG de veille, le tracé de fond est fait d'un rythme alpha avec présence de bouffées paroxystiques d'ondes et de pointes en centro-temporales bilatérales prédominant à droite. À l'IRM cérébrale : anomalie de la SB diffuse, bilatérale et symétrique sus- et tentorielle avec un aspect cavitaire (en T2 FLAIR) à prédominance périventriculaire.

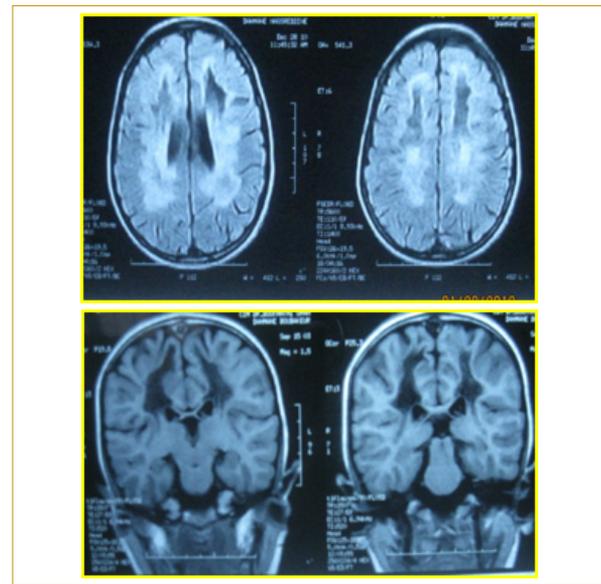


Figure 7 : Coupes axiales T2 FLAIR et coupes coronales T1. Anomalie de la SB diffuse, bilatérale et symétrique sus et tentorielle avec un aspect cavitaire.

Discussion et conclusion

L'adrénoleucodystrophie liée à l'X est la plus fréquente des LM. Un phénotypage précis et une interprétation minutieuse de l'imagerie permettent d'identifier une leucodystrophie même en l'absence de confirmation enzymatique et/ou moléculaire.

Date de soumission

11 Février 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Photos

Les photographies sont celles des patients. Celles des figures 2 et 3 qui m'ont été remises gracieusement par un confrère radiologue.

Références

1. Vanderver A, Tonduti D, Schiffmann R, and al. Editors In: Adam MPand al, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors 2014 Feb 6. Leucodystrophy Overview
2. Bonkowsky JL, Nelson C, Kingston JL, Filloux FM, Mundorf MB, Srivastava R. The burden of inherited leukodystrophies in children. *Neurology*. 2010;75:718-25.
3. Schiffmann R, van der Knaap MS. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology*. 2009;72:750-9.