



La leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux : étude d'une famille libanaise et revue de la littérature

S. Koussa¹, H. Roukoz¹, T. Rizk², A. Mégarbané³

¹ Service de Neurologie.

² Service de Neurochirurgie.

³ Unité de Génétique Médicale, Hôtel-Dieu de France, Université Saint-Joseph, Beyrouth, Liban.

Reçu le : 21/03/2004 ; Reçu en dernière révision le : 28/10/2004 ; Accepté le : 03/11/2004.

RÉSUMÉ

Introduction. La leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux est une maladie rare à transmission autosomique récessive. **Matériels et méthodes.** Nous rapportons ici l'étude clinique, radiologique et génétique de deux frères issus d'un mariage consanguin et présentant le phénotype de cette maladie. Leurs parents ainsi que leur fratrie ont été étudiés cliniquement. Une IRM cérébrale a été réalisée chez les deux patients. L'étude génétique effectuée chez les patients et leurs parents a comporté l'analyse par une méthode de séquençage fluorescent du gène MLC1 après utilisation d'amorces introniques spécifiques (GenBank mRNA accession no. NM#015166). Une étude par RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) a été effectuée chez les patients, leurs parents et 100 sujets témoins de la population libanaise afin d'éliminer les polymorphismes du gène pouvant aboutir à une fausse positivité. **Résultats.** Le tableau clinique, caractéristique, comportait une macrocéphalie précoce, suivie d'une atteinte cérébelleuse et pyramidale d'évolution lentement progressive et de crises d'épilepsie généralisée. L'atteinte diffuse et isolée de la substance blanche et la présence de kystes sous-corticaux temporo-polaires et frontaux à l'IRM cérébrale étaient évocatrices du diagnostic. L'étude génétique a révélé une nouvelle mutation située au niveau de l'exon 3 du gène MLC1, substituant une base G par une base T à la position 263 (263G→T) et entraînant une substitution d'un résidu glycine par un résidu valine à la position 88 de la protéine correspondante (p.G88V). Cette substitution est située dans le second domaine transmembranaire prédit d'après la séquence (protein sequence NP_055981). L'étude par RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) a permis d'éliminer une fausse positivité. La mutation a été trouvée sous forme homozygote chez les deux patients et sous forme hétérozygote chez les parents. **Conclusion.** La leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux est une entité récente. Suspectée sur des bases cliniques et radiologiques distinctifs, elle peut être confirmée par la génétique moléculaire. Dans cette famille libanaise, une nouvelle mutation du gène MLC1 est rapportée.

Mots-clés : Leucoencéphalopathie • Kystes sous-corticaux • Mégalencéphalie • MLC1

SUMMARY

Megalencephalic leucoencephalopathy with subcortical cysts: a study of a Lebanese family and a review of the literature.

S. Koussa, H. Roukoz, T. Rizk, A. Mégarbané, *Rev Neurol (Paris) 2005; 161: 2, 183-191*

Introduction. Megalencephalic leucoencephalopathy with subcortical cysts is a rare disease with autosomal recessive inheritance. **Materials and methods.** Two brothers born from a consanguineous marriage, presenting with the phenotype of the disease, their parents, brothers and sisters were examined. Magnetic resonance imaging of the brain was performed for the two patients. Sequence analysis of MLC1 (GenBank mRNA accession no. NM_015166) was performed for the patients using intronic primers. PCR restriction fragment length polymorphism analysis was done in patients, their parents and in 100 Lebanese controls in order to exclude gene polymorphism. **Results.** The clinical features were characteristic of the disease, consisting of an early-onset macrocephaly followed by slowly progressive ataxia, pyramidal tract involvement and epileptic seizures. In one patient, the clinical manifestations were aggravated by a trivial brain trauma. In his brother and in one female cousin, a status epilepticus was precipitated by a febrile syndrome. The diffuse cerebral white matter lesions and the subcortical temporo-polar and frontal cysts, best seen on MRI, allowed making the diagnosis. Molecular genetics revealed a new mutation involving the MLC1 gene (263G→T, exon 3). As a consequence, it affects the second transmembrane domain predict (G88V) of the MLC protein (protein sequence NP_055981). The mutation was confirmed by PCR restriction fragment length polymorphism analysis. **Conclusion.** Megalencephalic leucoencephalopathy with subcortical cysts may be individualized on clinical and radiological basis and confirmed by molecular genetics. In this Lebanese family, a new mutation of the MLC1 gene is reported.

Keywords: Leucoencephalopathy • Subcortical cysts • Megalencephaly • MLC1

Tirés à part : S. KOUSSA, Hôtel-Dieu de France, Université Saint-Joseph, Beyrouth, Liban. E-mail : koussalam@hotmail.com

INTRODUCTION

La leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux, aussi appelée macrocéphalie de van der Knaap, est une maladie neurologique rare. Depuis sa description princeps en 1990 (Harbord *et al.*, 1990), près de 151 cas ont été recensés dans la littérature (Van der Knaap *et al.*, 1995 ; Singhal *et al.*, 1996 ; Mejaski-Bosnjak *et al.*, 1997 ; Topçu *et al.*, 1998 ; Singhal *et al.*, 2003). Cliniquement, elle se caractérise par une macrocéphalie s'installant dans la première année de la vie, une ataxie cérébelleuse et un syndrome pyramidal d'évolution lentement progressive et des crises d'épilepsie (van der Knaap *et al.*, 1995 ; Topçu *et al.*, 1998 ; Leegwater *et al.*, 2002). Les fonctions cognitives sont atteintes tardivement. L'atteinte diffuse de la substance blanche, la présence de formations kystiques temporo-polaires et frontales et la normalité de la substance grise permettent d'évoquer le diagnostic (van der Knaap *et al.*, 1995 ; Goutières *et al.*, 1996). La transmission est autosomique récessive. Le gène responsable est localisé sur le chromosome 22 (22qtel) et appelé *MLC1* (Topçu *et al.*, 2000). Il fut cloné en 2001 par Leegwater *et al.* Jusqu'à présent, 39 mutations ont été rapportées, dont 9 au Moyen Orient.

Dans ce travail, nous rapportons les données cliniques, radiologiques et génétiques de 2 cas observés dans une famille libanaise.

PATIENTS ET MÉTHODE

Patients

OBSERVATION 1

Cas n° 449517/01 — Un garçon, âgé de 9 ans, fut admis suite à l'installation en 2 semaines d'un déséquilibre à la marche, d'une somnolence et de troubles de la déglutition. Il était issu d'une grossesse gémellaire de parents cousins germains (*Fig. 1, cas IV-11*) et avait une scolarisation normale. Dans les antécédents, on notait une légère augmentation du périmètre crânien dès l'âge de 1 an et la marche avait été acquise à 2 ans. Il ne présentait aucune dysmorphie, en dehors d'une macrocranie (+7,5 DS) (*Fig. 2*). L'examen neurologique révéla un syndrome cérébelleux statique très sévère, une hypotonie généralisée, une parésie modérée des quatre membres, des réflexes ostéotendineux

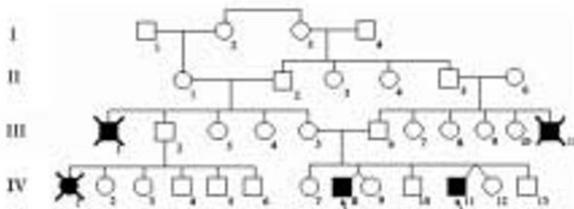


Fig. 1. — Arbre généalogique.
Pedigree of the family.



Fig. 2. — Patient n° 1 à l'âge de 7 ans, montrant une macrocéphalie.
Patient n°1 at 7 years of age, showing macrocrania.

vifs et un signe de Babinski bilatéral. Les nerfs crâniens, le fond d'œil, la sensibilité et le reste de l'examen neurologique étaient normaux. Le poids, la taille et le reste de l'examen somatique étaient sans particularité. Le scanner X cérébral montrait une hypodensité bilatérale et diffuse de la substance blanche sous-corticale et périventriculaire. L'atteinte sous-corticale était très sévère à la partie antérieure du lobe temporal alors que le lobe occipital était relativement épargné. À l'IRM, ces lésions apparaissaient en hyposignal T1 et hypersignal T2 et FLAIR, et comportaient de volumineuses formations kystiques temporo-polaires bilatérales et deux petits kystes sous-corticaux frontaux (*Fig. 3 et 4*). Les fibres en U et le bras postérieur de la capsule interne étaient touchés. Il y avait, par ailleurs, un cavum vergae (CV) et un cavum septum pellucidum (CSP). La substance grise corticale, les noyaux gris centraux et le corps calleux étaient épargnés. Dans la fosse postérieure, les voies pyramidales du tronc cérébral, les rubans de Reil et la substance blanche cérébelleuse étaient atteints. Le rapport craniofacial était augmenté. Un jour après l'admission, une fièvre à 39 °C imputée à une infection des voies respiratoires fut rapidement suivie d'un état de mal épileptique pharmacorésistant. Les clonies généralisées, parfois asymétriques, persistent durant 20 jours. À l'EEG, des figures paroxysmiques survenant 2 à 3 fois par minute apparaissaient sur un rythme de fond ralenti et désorganisé. Un an plus tard, le patient était toujours alité, mutique et spastique des quatre membres.

OBSERVATION 2

Cas n° C-853/01 — Ce patient, issu d'une grossesse gémellaire (*Fig. 1, cas IV-8*), fut examiné à l'âge de 17 ans, à l'occasion de l'hospitalisation de son frère. À la nais-

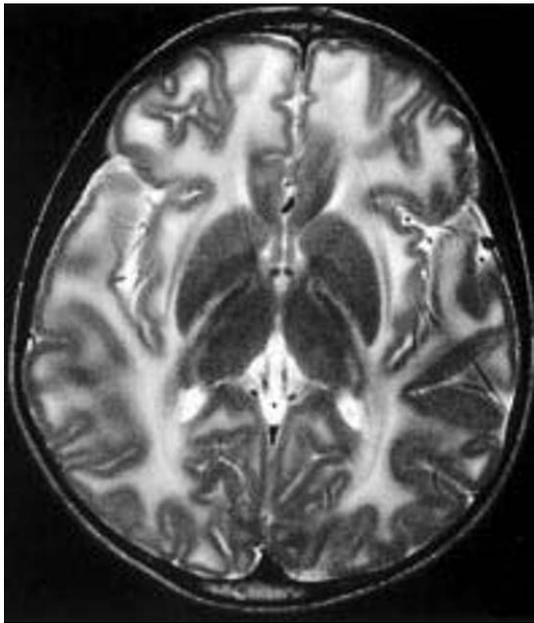


Fig. 3. – Patient n° 1. IRM : coupes axiales pondérées en T2. Lésions bilatérales de haut signal de la substance blanche, à prédominance temporale et frontale, et atteinte du bras postérieur de la capsule interne. Atteinte des capsules externe et extrême associée à un *claustrum* indemne (signe du « *claustrum* visible »).

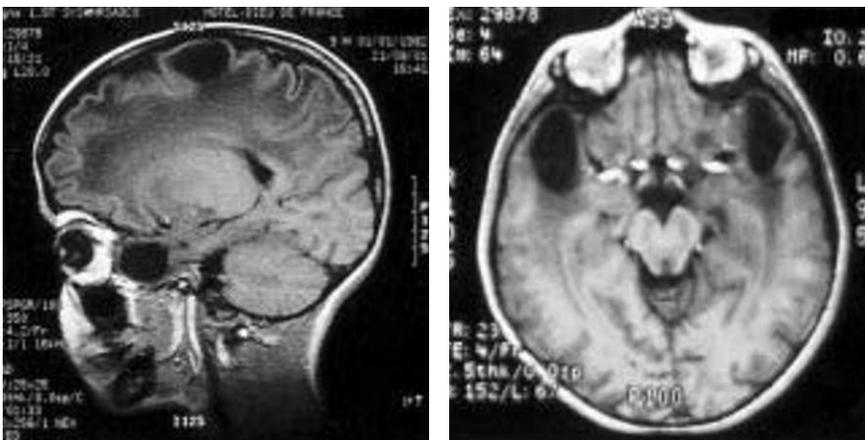
Patient n°1. MRI: T2-weighted axial cuts showing bilateral high signal lesions of the white matter, predominantly temporal and frontal and of the posterior limbs of the internal capsules. Lesions of the external and extreme capsules delineate the normal claustrum (the "visible claustrum" sign).

sance, le poids, la taille et le périmètre crânien étaient normaux. Une macrocéphalie avait été notée dès l'âge de 8 mois et la marche, acquise à 2 ans, était d'emblée déséquilibrée. Un retard scolaire aux classes primaires avait entraîné l'arrêt de la scolarisation. À 7 ans, la marche se détériora rapidement après un traumatisme crânien mineur.

La même année, il présenta des crises d'épilepsie généralisée tonico-clonique, facilement contrôlées par la phénytoïne. À 10 ans, les troubles de la marche nécessitèrent l'utilisation d'une chaise roulante. À l'examen, il était bien orienté dans le temps et dans l'espace, et répondait de manière adéquate aux questions. Cependant, le langage était peu fluent et mal articulé. L'évaluation du QI était difficile étant donné que le patient ne savait ni lire, ni écrire, ni compter. La station debout était impossible en raison de la gravité du syndrome cérébelleux. Il existait, par ailleurs, une parésie modérée des quatre membres (force motrice à 4/5), des réflexes ostéotendineux très vifs avec un signe de Babinski bilatéral, une dysmétrie des quatre membres et un tremblement cinétique des membres supérieurs. Il n'y avait pas de dysmorphie faciale en dehors d'une macrocranie (+6 DS). L'IRM montrait, sur les séquences FLAIR et pondérées en T2, un hypersignal diffus, bilatéral et symétrique intéressant la substance blanche hémisphérique (y compris les fibres en U) avec respect du bras antérieur de la capsule interne et des radiations optiques. Ces plages d'hypersignal comportaient de volumineuses formations kystiques bilatérales temporo-polaires et frontales, dont le signal était semblable à celui du liquide céphalorachidien (Fig. 5a et b). La substance blanche temporo-occipitale était moins touchée. Le cortex et les noyaux gris centraux étaient épargnés. Le corps calleux était hypoplasique. Les ventricules étaient légèrement dilatés pour l'âge. Il y avait, par ailleurs, un CV et un CSP (Fig. 5b). Le tronc cérébral, le cervelet et le quatrième ventricule étaient normaux.

Histoire familiale

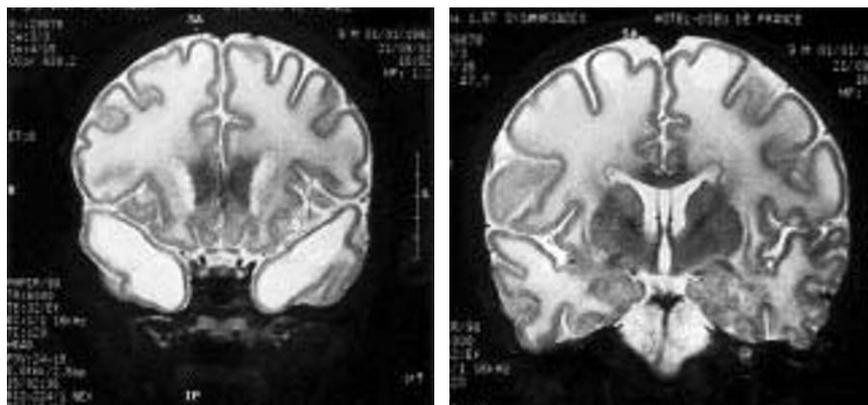
Les 2 sœurs fausses jumelles des patients, le reste de la fratrie et les parents étaient cliniquement indemnes (Fig. 2). Des troubles neurologiques étaient signalés chez trois autres membres de la famille : un oncle maternel (*Cas III-1*) paraplégique décédé à l'âge de 20 ans, un oncle paternel (*Cas III-11*) tétraplégique décédé à l'âge de 22 ans et une cousine



a | b

Fig. 4. – Patient n° 1. IRM : (a) coupes sagittales et (b) axiales pondérées en T1. Kystes sous-corticaux temporo-polaires et frontaux, et atteinte diffuse en hyposignal de la substance blanche cérébrale.

Patient n°1. MRI: T1-weighted sagittal (a) and axial (b) cuts, showing the subcortical temporo-polar and frontal cysts and the low signal white matter lesions.



a | b

Fig. 5. – Patient n°2. IRM : (a et b) coupes coronales pondérées en T2. Hypersignal diffus au niveau de la substance blanche, des kystes temporo-polaires dont le signal ressemble à celui du liquide céphalorachidien et un cavum septum pellucidum.

T2-weighted coronal cuts, showing diffuse high signal lesions of the white matter, temporo-polar cysts having the same CSF signal and a cavum septum pellucidum.

maternelle (*Cas-IV-1*) dont les signes cliniques ressemblaient à ceux du deuxième patient. Chez cette patiente, furent rapportées une macrocéphalie dès l'âge de 1 an, une détérioration de la marche à partir de 3 ans et une régression mentale à partir de 9 ans. À 14 ans, la marche était perdue et des crises d'épilepsie généralisée apparurent suite à un traumatisme crânien. À 22 ans, un état de mal épileptique s'installa au décours d'une appendicectomie, entraînant le décès.

Étude génétique

Après consentement éclairé des parents, une prise de sang sur EDTA pour une analyse génétique fut pratiquée chez les deux patients et les parents. Après amplification du gène par PCR, l'étude du gène *MLC1* par une méthode de séquençage fluorescent après utilisation d'amorces introniques spécifiques (GenBank mRNA accession no. NM_015166) permit de détecter une mutation au niveau de l'exon 3 du gène, substituant une base G par une base T à la position 263 (263G→T) et entraînant une substitution d'un résidu glycine par un résidu valine à la position 88 de la protéine correspondante (p.G88V). Cette substitution est située dans le second domaine transmembranaire prédit d'après la séquence (protein sequence NP_055981). La mutation était présente sous forme homozygote chez les patients et hétérozygote chez les parents (*Tableau I*). La confirmation par RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) montra une perte d'un site de restriction de l'endonucléase Mwo1. La présence de cette mutation à l'état homozygote chez les patients testés et son absence chez 100 témoins de la population libanaise (200 allèles) permirent d'éliminer les polymorphismes du gène pouvant aboutir à une fausse positivité.

DISCUSSION

Nous décrivons dans cette étude deux frères présentant une forme rare de leucodystrophie, la leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux (MLC).

Tableau I. – Résultats de l'étude génétique.
Results of the genetic study.

Mutation	Effet		État
III-5 ^a	263G→T	G88V	Hétérozygote
III-6 ^a	263G→T	G88V	Hétérozygote
IV-8 ^a	263G→T	G88V	Homozygote
IV-11 ^a	263G→T	G88V	Homozygote

^a : voir *Fig. 1*.

La macrocéphalie, mode de présentation le plus fréquent de la maladie, se développe habituellement durant la première année de la vie, rarement dès la naissance (van der Knaap *et al.*, 1995 ; Goutières *et al.*, 1996 ; Soylu *et al.*, 2000 ; Singhal *et al.*, 2003). Après la première année, l'augmentation du périmètre crânien suit une ligne parallèle à la normale. L'instabilité à la marche en rapport avec une ataxie cérébelleuse est constatée chez les trois-quarts des patients. Elle peut s'installer dès l'âge de 2 ans ou après 10 ans (van der Knaap *et al.*, 1995 ; Topçu *et al.*, 1998 ; Singhal *et al.*, 2003). Ces deux variantes, illustrées chez ces deux patients, témoignent de l'hétérogénéité intrafamiliale. L'aggravation progressive entraîne des chutes de plus en plus fréquentes (Soylu *et al.*, 2000). L'ataxie cérébelleuse est parfois suivie d'une dysmétrie des membres supérieurs. Souvent associé à l'atteinte cérébelleuse, le syndrome pyramidal se voit dans près de 87 p. 100 des cas (Goutières *et al.*, 1996 ; Singhal *et al.*, 1996 ; Mejaski-Bosnjak *et al.*, 1997 ; Topçu *et al.*, 1998 ; Pisaturo *et al.*, 1999 ; Biancheri *et al.*, 2000 ; Cavalcanti et Nogueira, 2000 ; Soylu *et al.*, 2000 ; Ben-Zeev *et al.*, 2001 ; De Stefano *et al.*, 2001 ; De Santos-Moreno *et al.*, 2002 ; Blattner *et al.*, 2003 ; Patrono *et al.*, 2003 ; Saijo *et al.*, 2003 ; Sener, 2003 ; Singhal *et al.*, 2003 ; Steinke *et al.*, 2003). Chez les sujets âgés, les syndromes cérébelleux et pyramidal sont presque constants. Selon van der Knaap *et al.* (1995), la sévérité de l'ataxie cérébelleuse détermine le degré du handicap moteur.

Inhabituelles dans les autres leucodystrophies, les crises d'épilepsie sont rapportées dans 62 p. 100 des cas de MLC

(van der Knaap *et al.*, 1995 ; Goutières *et al.*, 1996 ; Singhal *et al.*, 1996 ; Topçu *et al.*, 1998 ; Singhal *et al.*, 2003). Elles sont généralisées tonico-cloniques ou atoniques (Van der Knaap *et al.*, 1995). Habituellement, elles sont facilement contrôlées par le traitement (Van der Knaap *et al.*, 1995 ; Topçu *et al.*, 1998 ; Soylu *et al.*, 2000), parfois pharmacorésistantes et pouvant aboutir à un état de mal épileptique, comme ce fut le cas dans cette famille.

L'aggravation clinique est parfois observée après un traumatisme crânien minime avec survenue d'une perte de connaissance parfois durable ou aggravation transitoire de la spasticité et/ou de l'atteinte cérébelleuse. Cette susceptibilité au traumatisme, rapportée pour la première fois dans 3 cas par Singhal *et al.* (1996) et ultérieurement par d'autres auteurs (2 cas : Soylu *et al.*, 2000 ; 5 cas : Ben Zeeve *et al.*, 2001 ; 8 cas : Patrono *et al.*, 2003), fut observée pour 2 membres de cette famille. En fait, elle est aussi décrite lors d'une autre leucoencéphalopathie, appelée « *vanishing white matter disease* » ou « CACH syndrome » (van der Knaap *et al.*, 1997). Lors de ce syndrome, des formations kystiques de la substance blanche peuvent être rencontrées, mais le périmètre crânien est habituellement normal (Federico *et al.*, 2001 ; Kaye, 2001 ; Schiffman et Boespflug-Tanguy, 2001).

Chez cette famille, un état de mal épileptique gravissime fut constaté dans les suites immédiates d'un syndrome fébrile. L'aggravation clinique précipitée par un syndrome infectieux n'a jamais été rapportée à notre connaissance dans ce syndrome. En revanche, elle est observée dans d'autres leucoencéphalopathies telles que le syndrome « CACH » et l'acidurie glutarique type I (Singhal *et al.*, 2003).

Relativement stables pendant les premières années de la détérioration motrice, les fonctions mentales commencent à décliner à partir de l'âge de 6 ou 7 ans. Toutefois, la régression reste modérée sauf dans les cas sévères (Harbord *et al.*, 1990 ; van der Knaap *et al.*, 1995 ; Singhal *et al.*, 1996 ; Topçu *et al.*, 1998).

L'atteinte diffuse et précoce de la substance blanche cérébrale contraste avec une présentation clinique relativement moins sévère et progressive. À l'IRM, la leucoencéphalopathie se manifeste par un hypersignal en séquence pondérée T1 et un hypersignal en séquence pondérée T2, témoignant de la présence d'un œdème diffus (van der Knaap *et al.*, 1995 ; Goutières *et al.*, 1996). L'atteinte des fibres sous-corticales prédomine au niveau des régions fronto-pariétales et temporales antérieures (Singhal *et al.*, 1996). La substance blanche périventriculaire est atteinte, à l'exception des radiations optiques. Surtout visible sur les coupes pondérées T2, le claustrum indemne est bordé des capsules externe et extrême atteintes, ce qui détermine le signe du « claustrum visible » (Fig. 3) (Topçu *et al.*, 1998 ; Soylu *et al.*, 2000). Le bras postérieur de la capsule interne est également souvent atteint. Le corps calleux dont le signal est souvent normal, peut être aminci ou hypoplasique. Une dilatation ventriculaire, probablement secondaire à l'atrophie cérébrale, est parfois signalée chez les patients les plus

âgés. L'atteinte de la substance blanche cérébelleuse et des voies pyramidales du tronc cérébral est inconstante. Les cortex cérébral et cérébelleux, les noyaux gris centraux et le thalamus sont toujours épargnés.

Les kystes sous-corticaux caractérisent la MLC (van der Knaap *et al.*, 1995). Souvent bilatérale, la dégénérescence kystique prédomine aux lobes temporaux antérieurs alors que les kystes frontaux sont moins fréquents. Surtout visibles à l'IRM, ces kystes augmentent de volume avec l'âge en raison de l'atrophie cérébrale (van der Knaap *et al.*, 1995). Moins sensible, le scanner X cérébral montre le plus souvent une hypodensité diffuse de la substance blanche, plus rarement des kystes. Il peut aider à différencier la MLC des pathologies apparentées telles que la maladie d'Alexander, laquelle comporte un rehaussement de la substance blanche périventriculaire après injection de contraste iodé (Mejaski-Bosnjak et Besenski, 1997).

Un CSP et un CV sont trouvés chez les deux patients. Présentes normalement chez le fœtus, ces cavités diminuent progressivement de volume pour disparaître après la naissance. Le CSP (associé ou non à un CV) est retrouvé dans plusieurs maladies affectant le système nerveux central. Mais, dans le cadre des leucodystrophies, il est le plus fréquemment observé dans la MLC (Topçu *et al.*, 1998 ; van der Knaap *et al.*, 1999).

En microscopie optique, la biopsie cérébrale révèle une architecture corticale normale, en dehors d'une gliose dense au niveau de la couche moléculaire du néocortex (van der Knaap *et al.*, 1996). Une astrogliose fibrillaire, des vacuoles plus ou moins larges et des macrophages sont observés au niveau de la substance blanche sous-corticale. En microscopie électronique, les axones myélinisés sont préservés et les vacuoles se voient dans les feuillettes externes de la membrane de myéline. Ces données seraient liées à deux mécanismes possibles : une compaction insuffisante des feuillettes externes de la myéline ou une séparation des feuillettes externes de la membrane myélinique normale avec formation vacuolaire secondaire. Malgré une vacuolisation sévère, l'absence de perte myélinique au niveau de la substance blanche distingue la MLC des autres leucoencéphalopathies vacuolisantes connues.

Les études spectroscopiques montrent une diminution des métabolites neuronaux normaux au niveau de la substance blanche, comme le N-acétylaspartate (NAA), la créatine et la choline (Mejaski-Bosnjak *et al.*, 1997 ; De Stefano *et al.*, 2001 ; Sener, 2003 ; Brockmann *et al.*, 2003). Selon la sévérité de la maladie et l'âge du malade, le myoinositol, un marqueur glial spécifique, peut être diminué, normal ou augmenté (Mejaski-Bosnjak *et al.*, 1997 ; Griffin *et al.*, 2001 ; Sener, 2003). L'augmentation du lactate est hétérogène au niveau de la substance blanche. Considéré comme un paramètre de la viabilité axonale, le NAA peut être un excellent candidat pour l'évaluation de la substance blanche *in vivo* (Bjartmar *et al.*, 2002). La discordance entre la diminution du pic de la choline correspondant à la perte des oligodendrocytes et l'absence de perte myélinique à l'histopathologie reste inexpiquée

Tableau II. – Mutations du gène *MLC1*.
Mutations of the MLC1 gene.

Mutation	Exon	Effet	Origine
135insC	2	C46 frameshift	Inde
IVS 2+1G→T	2	Épissage aberrant de l'exon 2	Italie
176G→A	2	G59E	Israël
213C→G	3	Y71S	Croatie
177delG	3		Italie
249G→T	3	L83F	France
255T→G	3	C85W	Amérique du Sud
328C→G	3	Y71 stop	Croatie
263G→T	3	G88V	Liban
274C→T	4	P92S	Croatie/Angleterre/Europe de l'Est/Israël
del2149 bp	4	del90-141	Angleterre/Pakistan
393C→T	4	S93L	Japon/Turquie
353C→T	5	T118M	Amérique du Nord
357insT	5	Frameshift	France
373T→C	5	C125R	Italie/Hollande
422A→G	5	N141S	Turquie
423C→A	5	N141K	France
452-468del+g	5	frameshift+stop	Japon
468C→G	5	T118R	Turquie
IVS5+1 A	5	142 frameshift	Afrique du Nord
IVS5+1G→A	5	Épissage aberrant de l'exon 5	Italie
IVS5+3insT	5	Épissage aberrant de l'exon 5	Inde
IVS5+6T→G	5	Épissage aberrant de l'exon 5	Turquie
564-570del	6	L149 frameshift	Turquie/Moyen Orient
575insGGAGC	6	E153 frameshift	Yougoslavie
709-712del	7	Y198 stop	Croatie
629T→A	8	V210D	Italie
634G→A	8	G212R	Amérique du Nord
635G→A	8	G212E	Amérique du Nord
749G→A	8	G212R	Inde
736A→C	9	S246R	Turquie
839C→T	10	S280L	Japon
848delC	10	Frameshift	Italie
880C→T	10	P294L	Maroc
954C→T	10	S280L	Japon
IVS10-2A→G	11	Épissage aberrant de l'exon 11	Turquie
IVS10-1G→C	11	Épissage aberrant de l'exon 11	Italie
1023-1033del+3	11	V303 frameshift	Turquie
976T→C	11	C326R	Yougoslavie
IVS11-2A→G	12	Épissage aberrant de l'exon 11	Japon

Tableau III. – Principaux diagnostics différentiels de la leucodystrophie et la macrocranie.
Leukodystrophy and macrocrania: main differential diagnosis.

	MLC	Maladie d'Alexander	Maladie de Canavan	Acide glutarique type I
Installation	Enfance	Petite enfance	Petite enfance	Petite enfance
Signes cliniques	Spasticité, ataxie, épilepsie, retard cognitif minime	Épilepsie, spasticité, retard psychomoteur et cognitif	Hypotonie, épilepsie, cécité corticale, retard cognitif	Accès encéphalitiques aigus, dyskinésie, spasticité
Progression	Lente	Rapide	Rapide	Épisodique puis statique ou progressive
Test diagnostique	Analyse séquençage	Analyse du gène <i>GFAP</i>	↑ NAA urinaire et sanguin	↑ Acide glutarique urinaire
IRM cérébrale	Atteinte diffuse de la substance blanche ; kystes sous-corticaux ; substance grise N	Atteinte substance blanche fronto-temporale ; atteinte des NGC, du tronc cérébral, et du cervelet	Atteinte diffuse de la substance blanche ; atteinte du thalamus et du pallidum	Hypoplasie des lobes temporaux ; élargissement de la scissure de Sylvius ; atteinte des NGC ; atteinte modérée de la substance blanche
IRM spectro	↑ Myoinositol ou N ↓ NAA et Choline ↓ Créatinine	↑↑ Myoinositol ↑ Choline N ou ↓ NAA	↑ NAA/Créatinine ↑ NAA/Choline	Peu d'altération
Transmission	Autosomale récessive	Autosomale récessive/sporadique	Autosomale récessive	Autosomale récessive
Génétique	MLC 1/Autre ? 22q13.33	GFAP 11q13	Aspartoacétylase 17pter-p13	Glutaryl-CoA déshydrogénase 19p13.2
Histopathologie	Vacuoles dans les lamelles externes de la myéline ; atteinte axonale ; pas de ↓ de myéline	Fibres de Rosenthal ; astrocytes hypertrophiques ; ↓ myéline	Vacuoles intramyéliniques ; ↓ de la myéline	Spongiose sous-corticale ; atteinte substance grise ; atrophie cérébelleuse ; ↓ myéline

MLC : leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux, GFAP : protéine gliale fibrillaire acide, NAA : N-acétylaspartate, NGC : noyaux gris centraux.

(van der Knaap *et al.*, 1996). Au niveau de la substance grise, les métabolites neuronaux sont normaux ou légèrement diminués.

L'inflammation diffuse de la substance blanche et la dégénérescence kystique sont des phénomènes précoces, apparaissant dans la première année de la vie. Durant cette période de macrocéphalie progressive, le patient est presque asymptomatique car le processus œdémateux initial n'est pas progressif et ne perturbe pas le fonctionnement de la substance blanche. Il s'agit plutôt d'une dysmyélinisation que d'une démyélinisation. Ainsi, l'augmentation du compartiment extracellulaire va augmenter le volume total de la substance blanche et être à l'origine de la macrocéphalie et des anomalies du signal à l'IRM. Chez les patients les plus jeunes, le pic normal du NAA est un argument supplémentaire en faveur de cette hypothèse. Plus tard, la macrocéphalie n'augmente plus et le périmètre crânien évolue alors parallèlement à la courbe normale en raison de la diminution de l'œdème. Chez les jeunes adultes, l'IRM montre une atrophie cérébrale avec dilatation des ventricu-

les et des sillons corticaux ainsi qu'une augmentation du nombre et de la taille des kystes sous-corticaux. Les stigmates de dégénérescence neuroaxonale n'apparaissent que tardivement.

Observée dès le début, la discordance clinico-radiologique persiste chez le sujet âgé avec la présence d'une détérioration clinique lente et la conservation relative des fonctions cognitives. Dans les autres leucodystrophies infantiles, les corrélations clinico-radiologiques sont plus évidentes.

La MLC est à transmission autosomique récessive. En 2000, Topçu *et al.* localisèrent le gène responsable à l'extrémité du bras long du chromosome 22 (22qtel). Déjà décrit en 1994 par Nomura *et al.*, le gène *KIAA0027* fut associé à la MLC par Leegwater *et al.* (2001). Ce gène, aussi dénommé *wkl1*, fut renommé *MLC1*. Sa séquence et son organisation (site de début de la transcription et caractéristiques du promoteur) furent récemment décrites par Steinke *et al.* (2003). Le gène est composé de 12 exons (un premier exon non codant et 11 exons codants) s'étalant sur près de 26 kb d'ADN géno-

mique (26 214 paires de bases), dans la région chromosomique 22q13.33. La protéine correspondante est formée de 377 acides aminés (poids moléculaire de 41 kDa) avec 8 domaines transmembranaires prédits d'après la séquence (protéin sequence NP_055981). Correspondant probablement à une protéine membranaire, cette structure ne présente d'homologie avec aucune protéine à fonction déterminée (Leegwater *et al.*, 2002). L'expression du gène *MLC1* est particulièrement forte dans le cerveau (Leegwater *et al.*, 2001). Jusqu'à présent, plus de 39 mutations du gène *MLC1* ont été rapportées, dont 9 au Moyen Orient (Tableau II). La fonction de la protéine MLC1 serait plus affectée par les changements survenant dans les domaines transmembranaires que par ceux survenant dans les domaines extramembranaires hydrophiles (Leegwater *et al.*, 2002). D'autre part, les patients ne pouvant synthétiser qu'une protéine tronquée (mutation non-sens faisant apparaître un codon stop) n'étaient pas plus atteints que ceux ayant des mutations faux-sens qui changent simplement la séquence des acides aminés. L'absence de corrélation entre le phénotype et le génotype (van der Knaap *et al.*, 1995 ; Biancheri *et al.*, 2000 ; Topçu *et al.*, 2000 ; Leegwater *et al.*, 2002), comme l'illustre la famille que nous rapportons, peut être due à des facteurs non génétiques ou à l'expression d'autres gènes qui affecteraient la présentation et l'évolution de la maladie. L'absence de mutation au niveau du gène *MLC1*, rapportée dans plus d'un quart des patients présentant ce phénotype, permet d'incriminer d'autres gènes (Leegwater *et al.*, 2001 ; Leegwater *et al.*, 2002 ; Blattner *et al.*, 2003 ; Patrono *et al.*, 2003).

L'association d'une leucoencéphalopathie à une macrocéphalie d'installation précoce est aussi rencontrée dans d'autres maladies telles que la maladie d'Alexander, la maladie de Canavan et l'acidurie glutarique type I (van der Knaap *et al.*, 1999 ; Kaye, 2001 ; Schiffman et Boespflug-Tanguy, 2001 ; Johnson, 2002 ; Brockmann *et al.*, 2003 ; Singhal, 2003 ; Twomey *et al.*, 2003). Les éléments du diagnostic différentiel sont exposés dans le tableau III. Les mucopolysaccharidoses, les gangliosidoses GM2 et les dystrophies musculaires congénitales avec déficit en mérosine peuvent aussi présenter cette association. Toutefois, dans ces maladies, les manifestations cliniques et neuroradiologiques diffèrent considérablement de celles observées dans la MLC (van der Knaap *et al.*, 1999).

CONCLUSION

La leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux est une maladie neurologique rare, à transmission autosomale récessive. Présente dès la première année de la vie, la macrocéphalie est suivie d'une atteinte cérébelleuse et pyramidale d'évolution lentement progressive et de crises d'épilepsie généralisée. L'atteinte des fonctions cognitives est tardive. Les manifestations cliniques peuvent être déclenchées ou aggravées par un traumatisme crânien mineur ou une infection fébrile.

Les signes neuroradiologiques d'emblée sévères contrastent avec l'atteinte clinique lentement évolutive. L'atteinte diffuse et isolée de la substance blanche et la présence de kystes sous-corticaux temporo-polaires et frontaux permettent d'évoquer le diagnostic. L'IRM spectroscopique de la substance blanche montre une déplétion des métabolites neuronaux et pourrait avoir un intérêt pronostique.

Nous ajoutons une nouvelle mutation aux 39 autres affectant le gène *MLC1*, localisé au niveau du chromosome 22. Cette mutation affecte le second domaine transmembranaire prédit de la protéine MLC, dont la fonction est encore inconnue. D'autres gènes pourraient être impliqués. La sévérité du phénotype n'est pas corrélée au génotype.

Le traitement actuel est symptomatique. Des études fonctionnelles pourraient élucider les voies métaboliques affectées par la maladie et le rôle de la protéine MLC, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Remerciements. Nous remercions le docteur Bertini et ses collaborateurs (division de Neurologie Pédiatrique, unité de Médecine Moléculaire, Bambino Gesù Hospital, Piazza San Onofrio, Rome, Italie) pour l'étude génétique.

RÉFÉRENCES

- BEN-ZEEV B, GROSS V, KUSHNIR T, *et al.* (2001). Vacuolating megalencephalic leukoencephalopathy in 12 Israeli patients. *J Child Neurol*, 16: 93-99.
- BIANCHERI R, PISATURO C, PERRONE M, PESSAGNO A, ROSSI A, VENESELLI E. (2000). Presence of delayed myelination and macrocephaly in the sister of a patient with vacuolating leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Neuropediatrics*, 31: 321-324.
- BJARTMAR C, BATTISTUTA J, TERADA N, DUPREE E, TRAPP B. (2002). N-acetylaspartate is an axon-specific marker of mature white matter in vivo: a biochemical and immunohistochemical study on the rat optic nerve. *Ann Neurol*, 51: 51-58.
- BLATTNER R, VON MOERS A, LEEGWATER P, HANEFELD F, VAN DER KNAAP M, KOHLER W. (2003). Clinical and genetic heterogeneity in megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC); review. *Neuropediatrics*, 34: 215-218.
- BROCKMANN K, FINSTERBUSCH J, TERWEY B, FRAHM J, HANEFELD F. (2003). Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts in an adult: quantitative proton MR spectroscopy and diffusion tensor MRI. *Neuroradiology*, 45: 137-142.
- CAVALCANTI C, NOGUEIRA A. (2000). Van Der Knaap syndrome. Megalencephaly with leukodystrophy. Report of 2 cases in the same family. *Arq Neuropsiquiatr*, 58: 157-161.
- DE SANTOS-MORENO M, CAMPOS-CASTELLO J. (2002). Non specific leukodystrophy. A new case of vacuolising leukoencephalopathy with megalencephaly. *Rev Neurol*, 34: 19-27.
- DE STEFANO N, BALESTRI P, DOTTI M, GROSSO S, MORTILLA M, MORGESE G, FEDERICO A. (2001). Severe metabolic abnormalities in the white matter of patients with vacuolating megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. A proton MR spectroscopic imaging study. *J Neurol*, 248: 403-409.
- FEDERICO A, RUFÀ A, BATTISTI C *et al.* (2001). Genetic leukoencephalopathies with unknown metabolic pathogenesis. *Neurol Sci*, 22: S108-S112.
- GOUTIÈRES F, BOULLOCHÉ J, BOURGEOIS M, AICARDI J. (1996). Leukoencephalopathy, megalencephaly, and mild clinical course: a recently individualised familial leukodystrophy: report on five new cases. *J Child Neurol*, 11: 439-444.

- GRIFFIN J, MANN C, SCOTT J, SHOULDERS C, NICHOLSON J. (2001). Choline containing metabolites during cell transfection: an insight into magnetic resonance spectroscopy detectable changes. *FEBS Lett*, 509: 263-266.
- HARBORD M, HARDEN A, HARDING B *et al.* (1990). Megalencephaly with demyelination, spasticity, ataxia, seizures and distinctive neurophysiological findings in two siblings. *Neuropediatrics*, 21: 164-168.
- JOHNSON A. (2002). Alexander disease: a review and the gene. *Int J Devl Neuroscience*, 20: 391-394.
- KAYE E. (2001). Update on genetic disorders affecting white matter. *Pediatr Neurol*, 24: 11-24.
- LEEGWATER P, YUAN B, VAN DER STEEN J *et al.* (2001). Mutations of MLC1 (*KIAA0027*), encoding a putative membrane protein, cause megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Am J Hum Genet*, 68: 831-838.
- LEEGWATER P, BOOR P, VAN DER STEEN J *et al.* (2002). Identification of novel mutations in *MLC1* responsible for megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Hum Genet*, 110: 279-283.
- MEJASKI-BOSNJAK V, BESENSKI N, BROCKMANN K, POWWELS PJ, FRAHM J, HANEFELD F. (1997). Cystic leukoencephalopathy in a megalencephalic child: clinical and magnetic resonance imaging/magnetic resonance spectroscopy findings. *Pediatr Neurol*, 16: 347-350.
- MEJASKI-BOSNJAK V, BESENSKI N. (1997). Megalencephalic leukoencephalopathy: a further case of a new neurodegenerative white matter disease. *Dev Med Child Neurol*, 39: 561-563.
- NOMURA N, MIYAJIMA N, SAZUKA T *et al.* (1994). Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. I. The coding sequences of 40 new genes (*KIAA0001-KIAA0040*) deduced by analysis of randomly sampled cDNA clones from human immature myeloid cell line KG-1. *DNA Res*, 1: 27-35.
- PATRONO C, DI GIACINTO G, EYMARD-PIERRE E *et al.* (2003). Genetic heterogeneity of megalencephalic leukoencephalopathy and subcortical cysts. *Neurology*, 61: 534-537.
- PISATURO C, BIANCHERI R, PERRONE M, ROSSI A, VENESELLI E. (1999). Leukoencephalopathy with swelling, megalencephaly and surprisingly mild course. A case report. *Minerva Pediatr*, 51: 399-402.
- SAIJO H, NAKAYAMA H, EZOE T *et al.* (2003). A case of megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (van der Knaap disease): molecular genetic study. *Brain Dev*, 25: 362-366.
- SCHIFFMAN R, BOESPFLÜG-TANGUY O. (2001). An update on the leukodystrophies: review. *Curr Opin Neurol*, 14: 789-794.
- SENER R. (2003). Proton MR spectroscopy demonstration of taurine peaks in megalencephalic leukoencephalopathy with cysts. *Comput Med Imaging Graph*, 27: 23-26.
- SINGHAL B, GURSAHANI R, UDANI V, BINIWALE A. (1996). Megalencephalic leukodystrophy in an Asian Indian ethnic group. *Pediatr Neurol*, 14: 291-296.
- SINGHAL B, GOROSPE J, NAIDU S. (2003). Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (Review). *J Child Neurol*, 18: 646-652.
- SOYLU H, YÜKSEL A, KUTLU N, AYDINLI M, SEVEN M, MOCAN H. (2000). Infantile-onset megalencephalic leukoencephalopathy in two siblings. *J Pediatr Child Health*, 36: 598-602.
- STEINKE V, MEYER J, SYAGAILO Y *et al.* (2003). The genomic organization of the murine *Mlc1* (*Wkl1*, *KIAA0027*) gene. *J Neural Transm*, 110: 333-343.
- TOPCU M, SAATCI I, TOPCUOGLU M, KOSE G, KUNAK B. (1998). Megalencephaly and leukodystrophy with mild clinical course: a report on 12 new cases. *Brain Dev*, 20: 142-163.
- TOPCU M, GARTIOUX C, RIBIERRE F *et al.* (2000). Identification of novel mutations in *MLC1* responsible for megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Am J Hum Genet*, 66: 733-739.
- TWOMEY E, NAUGHTEN E, DONOGHUE V, RYAN S. (2003). Neuroimaging findings in glutaric aciduria type 1. *Pediatr Radiol*, 33: 823-830.
- VAN DER KNAAP M, BARTH P, GABREELS F *et al.* (1995). Leukoencephalopathy with swelling and a discrepantly mild clinical course in eight children. *Ann Neurol*, 37: 324-334.
- VAN DER KNAAP M, BARTH P, VRENSSEN G, VALK J. (1996). Histopathology of an infantile-onset spongiform leukoencephalopathy with a discrepantly mild clinical course. *Acta Neuropath*, 92: 206-212.
- VAN DER KNAAP M, BARTH P, GABREELS F *et al.* (1997). A new leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology*, 48: 845-855.
- VAN DER KNAAP M, BREITER S, NAIDU S, HART A, VALK J. (1999). Defining and categorizing leukoencephalopathies of unknown origin: MR Imaging Approach. *Radiology*, 213: 121-133.