

La leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux : description de 4 nouveaux cas

S Jerbi Omezzine (1), H Ben Ameer (2), R Bousoffara (2), A Ayedi (2), H A Hamza (1) et M T Sfar (2)

Abstract

Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts: report of 4 new cases.

J Radiol 2008;89:891-4

Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts or Van der Knapp disease is a rare entity that has recently been identified. It is characterized by the presence of macrocephaly, epilepsy and a slowly progressive spastic cerebellar syndrome. The culprit MLC1 gene is located on chromosome 22. MRI provides valuable data for diagnosis characterized by diffuse white matter lesions with subcortical cysts. We report four cases of megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts from two different families.

Key words: Leukoencephalopathy. Cysts, subcortical. Megalencephaly. MRI.

Résumé

La leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes ou maladie de Van der Knaap est une entité rare de description récente. Elle associe une macrocéphalie, une épilepsie et un syndrome cérébello-spastique d'évolution lente et progressive. Le gène responsable est localisé sur le chromosome 22, et appelé MLC1. L'IRM est un moyen de diagnostic essentiel pour cette maladie, elle montre des lésions diffuses de la substance blanche avec des kystes sous corticaux. Les auteurs rapportent quatre cas de leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous corticaux, appartenant à deux familles différentes.

Mots-clés : Leucoencéphalopathie. Kystes sous corticaux. Mégalencéphalie. IRM.

La leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux (LMC) ou maladie de Van der Knaap est une maladie rare à transmission autosomique récessive (1-5). Elle associe une macrocéphalie, une épilepsie et un syndrome cérébello-spastique d'évolution lente et progressive (6-8). Une atteinte diffuse et isolée de la substance blanche avec présence de kystes sous-corticaux temporo-polaires et frontaux à l'IRM est caractéristique de la maladie (3, 4, 7-9). Nous rapportons, à travers quatre observations personnelles et une revue de la littérature, les données cliniques, génétiques et radiologiques de cette affection.

Observations cliniques

Cas clinique n° 1

Jihene, âgée de 9 ans, fille aînée de parents consanguins de 3^e degré, était hospitalisée suite à l'installation d'un déséquilibre à la marche avec ataxie et chutes fréquentes.

Elle était issue d'une grossesse de déroulement normal avec accouchement à terme sans incidents. Dans ses antécédents, on notait une macrocéphalie à l'âge de 11 mois et des crises convulsives à l'âge de 3 ans. Les capacités cognitives étaient modérément altérées avec un retard scolaire entraînant l'arrêt de la scolarisation. L'examen neurologique avait révélé un syndrome cérébelleux statique, une hypotonie généralisée et des réflexes ostéotendineux vifs. Une IRM cérébrale était réalisée, elle avait objectivé des anomalies diffuses de la substance blanche en hyposignal en T1 et hypersignal en T2 et Flair, non modifiées après injection de produit de contraste et associées à de multiples lésions kystiques sous corticales temporales et frontales bilatérales (fig. 1).

Cas clinique n° 2

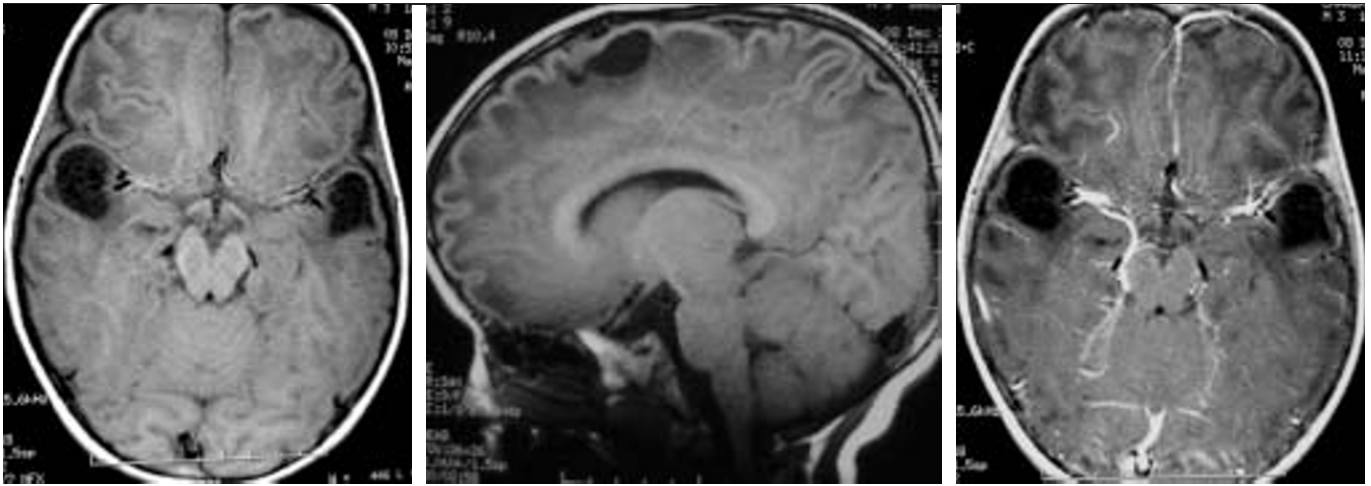
Abdellatif, frère de Jihene, âgé de 8 ans. Issu de la deuxième grossesse qui s'est également bien déroulée avec accouchement à terme d'un enfant eutrophique. Examiné à l'occasion de l'hospitalisation de sa sœur. Une macrocéphalie isolée était notée dès l'âge de 9 mois, des crises d'épilepsie généralisée tonico-clonique à l'âge de 4 ans. Une ataxie d'installation progressive avec détérioration de la marche à l'âge de 7 ans. L'examen clinique avait trouvé des réflexes ostéo-

tendineux vifs avec un signe de babinski bilatéral. L'enfant avait de bonnes capacités cognitives permettant une scolarisation normale. L'IRM montrait sur les séquences Flair et pondérée en T2 un hyper signal diffus bilatéral et symétrique de la substance blanche hémisphérique, épargnant les radiations optiques (fig. 2). Ces plages d'hypersignal comportaient de multiples formations kystiques bilatérales temporales et frontales, de signal identique à celui du liquide céphalorachidien, non rehaussées après injection de produit de contraste. Les ventricules étaient légèrement dilatés pour l'âge. L'étude cytogénétique chez le frère et la sœur avait montré une mutation hétérozygote de type c.136delT.

Cas clinique n° 3

Amani, fille âgée de 4 ans, issue d'une grossesse de parents cousins germains. L'enfant était eutrophique à la naissance. Une macrocraânne était notée à l'âge de 12 mois. La marche acquise à 18 mois était d'emblée déséquilibrée avec une instabilité et ataxie. Les réflexes ostéotendineux étaient vifs et symétriques. Elle avait présenté des crises convulsives vers l'âge de 3 ans. Les capacités cognitives étaient conservées. La TDM cérébrale avait montré une hypodensité bilatérale et diffuse de la substance blanche sous corticale et péri ventriculaire

(1) Service de Radiologie, CHU Tahar Sfar Mahdia, Tunisie. (2) Service de Pédiatrie, CHU Tahar Sfar Mahdia, Tunisie.
Correspondance : S Jerbi Omezzine, rue Jawhar Sekilli, Bekalta, Tunisie.
E-mail : saidajerbi@topnet.tn



a|b|c

Fig. 1 : IRM en coupes axiale (a) et sagittale (b) pondérées en T1 et axiale T1 avec gadolinium (c) : kystes sous corticaux temporo-polaires et frontaux, et atteinte diffuse en hyposignal de la substance blanche cérébrale. Absence de rehaussement après injection de produit de contraste.

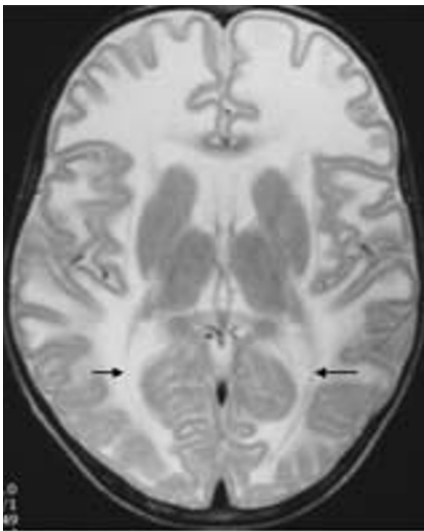


Fig. 2 : IRM en coupe axiale pondérée en T2 : hyper signal diffus bilatéral et symétrique de la substance blanche hémisphérique, épargnant les radiations optiques (flèches).

ainsi que des lésions kystiques bilatérales temporales et frontales. À l'IRM ces anomalies apparaissent en hyposignal T1, hypersignal T2 et Flair, intéressant la substance blanche sus et sous-tentorielle, et comportaient de volumineuses formations kystiques temporales, frontales et pariétales bilatérales (fig. 3). Aucun rehaussement n'est décelable après injection intraveineuse de Gadolinium.

Cas clinique n° 4

Aymen, frère de Amani âgé de 3 ans, issu d'une grossesse de déroulement normal

avec accouchement à terme. L'examen clinique était normal à la naissance. Une macrocrânie était notée à l'âge de 1 an. Il avait présenté des convulsions déclenchées par un traumatisme minime et une légère instabilité à la marche. Les potentiels évoqués auditifs et visuels étaient pathologiques. L'EEG avait noté une mauvaise organisation de l'activité du fond. L'IRM avait décelé des lésions de leucodystrophie diffuses avec hypersignal T2 du tronc cérébral et présence de multiples kystes sous corticaux au niveau des lobes temporaux (fig. 4).

Discussion

La leucodystrophie mégalencéphalique avec kystes, décrite par Van der Knaap en 1995, est une maladie rare de description récente (3, 6, 8). L'incidence de cette pathologie n'est pas encore bien définie. Elle est fréquente dans les populations ayant une consanguinité importante (6, 9). La notion de consanguinité a été rapportée dans nos quatre observations.

Sur le plan clinique, la macrocéphalie constitue le mode de présentation le plus fréquent de la maladie, elle se développe habituellement durant la première année de vie, rarement dès la naissance. Elle est généralement isolée au cours des deux premières années (1, 3). La macrocéphalie a été constatée chez tous nos patients.

L'instabilité de la marche en rapport avec une ataxie cérébelleuse peut s'installer dès l'âge de 2 ans ou après 10 ans. L'aggravation

progressive de l'ataxie entraîne des chutes de plus en plus fréquentes et peut être parfois suivie d'une dysmétrie des membres supérieurs (4, 6).

Les acquisitions psychomotrices et le développement staturo-pondéral sont généralement normaux au début, avec une détérioration secondaire progressive sur plusieurs années (4).

Le syndrome pyramidal, souvent associé à l'atteinte cérébelleuse se voit dans près de 87 % des cas (6, 9). L'épilepsie est fréquente, son incidence varie selon les séries de 60 à 100 % des cas. Les crises sont habituellement tonico-cloniques généralisées (7, 10). Elles peuvent être partielles déclenchées par des traumatismes minimes ou lors de stimulations lumineuses. L'âge de début varie de 1 à 12 ans. Habituellement ces crises d'épilepsie sont facilement contrôlées par le traitement (3).

Les fonctions mentales, relativement stables pendant les premières années de la détérioration motrice, commencent à décliner à partir de l'âge de 6 ou 7 ans (4).

La LMC est une maladie à transmission autosomique récessive. Le gène responsable est localisé sur le chromosome 22, et appelé MLC1. Ce gène est composé de 12 exons s'étalant sur près de 26 kb d'ADN génomique, dans la région chromosomique 22q13.33 (4, 9, 11).

La protéine correspondante est formée de 377 acides aminés. Il s'agit d'une protéine membranaire, fortement exprimée dans le cerveau (11, 12). Plus de 50 mutations du gène MLC1 ont été rapportées dans la

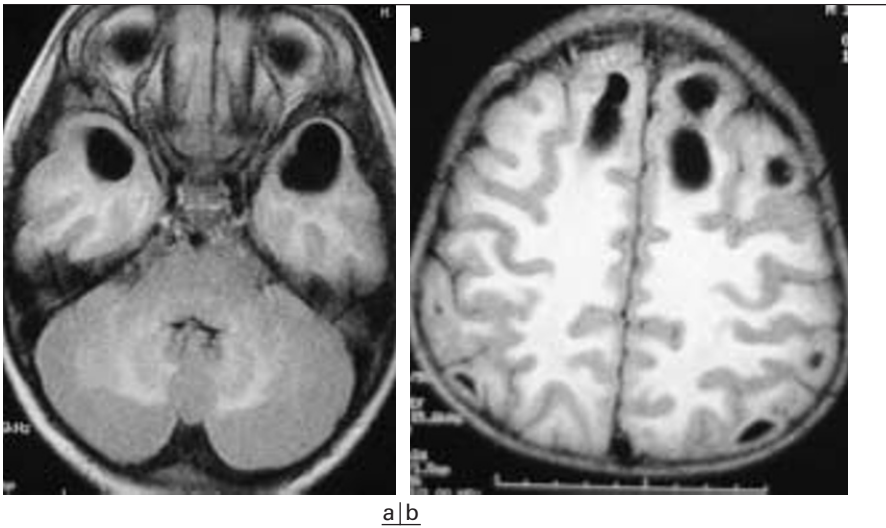


Fig. 3 : IRM en coupes axiales pondérées Flair : hypersignal diffus au niveau de la substance blanche sus et sous tentorielle, avec des formations kystiques temporales (a), frontales et pariétales (b) bilatérales.

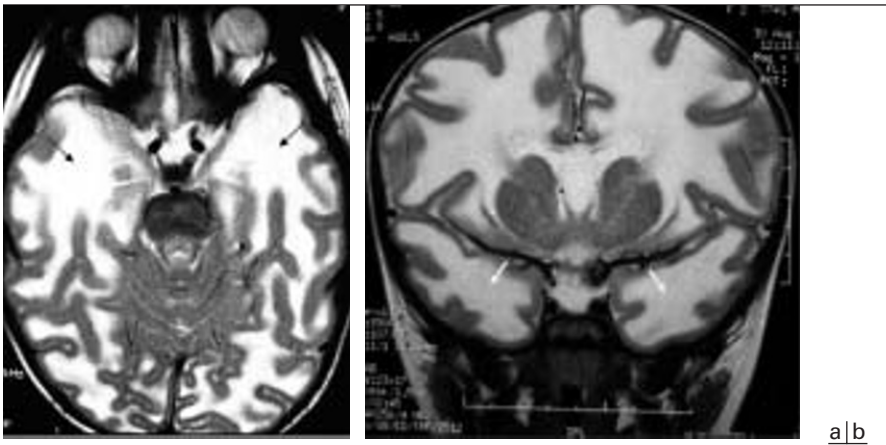


Fig. 4 : IRM en coupe axiale (a) et coronale (b) pondérées en T2 montrant un hypersignal diffus au niveau de la substance blanche et du tronc cérébral, avec des formations kystiques temporales bilatérales (flèches).

littérature (2, 7, 10). À notre connaissance la mutation c.136del T n'a pas été répertoriée. Sur le plan radiologique, l'IRM représente l'examen clé, elle suffit à elle seule pour le diagnostic dans les formes typiques (1, 3, 9). La LMC se traduit par des lésions diffuses de la substance blanche en hyposignal en séquence pondérée T1 et hypersignal en séquences pondérées T2 et Flair témoignant de la présence d'un oedème diffus (1, 4). L'atteinte intéresse les fibres sous corticales notamment au niveau des régions fronto-pariétales et temporales antérieures et la substance blanche péri ventriculaire à l'exception des radiations optiques (4, 9). La substance grise corticale, les noyaux gris centraux et le thalamus sont toujours épargnés (3, 10). Le corps calleux peut être aminci ou hypoplasique mais garde un signal normal (6). 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 (4). Les lésions kystiques sous-corticales caractérisent la maladie. Ces lésions apparaissent durant la première année de vie, elles prédominent aux lobes temporaux antérieurs et sont souvent bilatérales, les kystes frontaux sont moins fréquents (3, 4, 9). Ces kystes, mieux observés sur les séquences pondérées en T1 et Flair, augmentent progressivement de volume et de nombre avec l'âge en raison de l'atrophie cérébrale (1, 4-6). Les études spectroscopiques montrent une diminution des métabolites neuronaux normaux au niveau de la substance blanche, tel que le N-acétylaspar-

tate, la créatine et la choline avec une diminution du rapport N-acétylaspartate/créatine (5, 8, 9). Le Myo-Inositol, marqueur glial spécifique, peut être normal, diminué ou augmenté selon la sévérité de la maladie et l'âge du malade (5).

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. Les mucopolysaccharidoses, les gangliosidoses de type 2 et les dystrophies musculaires congénitales avec déficit en mérosine peuvent aussi présenter cette association. Toutefois, dans ces maladies les manifestations cliniques et radiologiques diffèrent considérablement de celles observées dans la LMC (4, 6, 8).

La maladie de Canavan est caractérisée par une excrétion excessive de N-acétylaspartate (NAA) dans les urines et le liquide cébrospinal. L'IRM cérébrale montre une atteinte diffuse de la substance blanche, du thalamus et du pallidum. L'étude spectroscopique montre un pic particulièrement élevé du NAA, spécifique de la maladie, avec augmentation des rapports NAA/créatinine et NAA/choline (6, 13).

La maladie d'Alexander donne une atteinte de la substance blanche fronto-temporale, des noyaux gris centraux, du tronc cérébral et du cervelet. Un rehaussement de la substance blanche et des noyaux gris centraux après injection de produit de contraste peut se voir (6, 8). La spectroscopie par résonance magnétique montre une augmentation du Myo-Inositol avec diminution du NAA, la choline est augmentée ou normale. Le diagnostic est confirmé par l'étude de gène GFAP (5, 10, 13).

L'acidurie glutarique type I est caractérisée par des accès encéphalopathiques aigus avec dyskinésie et spasticité. L'IRM cérébrale montre une hypoplasie des lobes temporaux, un élargissement des vallées sylviennes et une atteinte des noyaux gris centraux. L'atteinte de la substance blanche est modérée (4, 14).

Le traitement de la maladie de Van der Knaap est symptomatique. La recherche de la mutation a un intérêt pour le diagnostic anténatal (3, 8).

Conclusion

La LMC est une maladie rare à transmission autosomique récessive. Elle associe une macrocéphalie, une épilepsie et un syndrome

cerebello-spastique d'évolution lente et progressive. L'IRM, trouve tout son intérêt dans cette maladie en montrant des signes pathognomoniques : atteinte diffuse et isolée de la substance blanche avec présence de kystes sous corticaux temporo-polaires et frontaux.

Références

1. Rajagopal KV, Ramakrishnaiah RH, Avinash KR, Lakhkar BN. Van der Knaap Disease, a megalencephalic leukoencephalopathy. *Ind J Radiol Imag* 2006;16:733-34.
2. Kiriya T, Tanizawa E, Hirano M, Shinkai T, Asai H, et al. SPECT revealed cortical dysfunction in a patient who had genetically definite mega encephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109: 526-30.
3. Sethi PK, Sethi NK. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Indian J Pediatr* 2004;71:473-5.
4. Koussa S, Roukoz H, Rizk T, Mégarbané A. La leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux : étude d'une famille libanaise et revue de la littérature. *Rev Neurol (Paris)* 2005;161: 183-91.
5. Morita H, Imamura A, Matsuo N, Tatebayashi K, Omoya K, et al. MR imaging and ¹H-MR spectroscopy of a case of van der Knaap disease. *Brain Dev* 2006;28: 466-9.
6. Hari Krishnan K, Leema Pauline C, Kumaresan G, Vasantha Mallika TK. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Indian Pediatr* 2005; 42:60-3.
7. Jovic-Jakubi B, Martinović Z, Kozić D. Epileptic encephalopathy with bilateral continuous spike-waves during slow sleep in a child with vacuolating megalencephalic leukoencephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11:181-4.
8. Chandrashekar HS, Guruprasad AS, Jayakumar PN, Srikanth SG, Taly AB. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts: MRI and proton spectroscopic features. *Neurol India* 2003;51: 525-7.
9. Anand KS, Garg J, Valecha Y, Makar RS. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cyst. *J Indian Acad Clin Med* 2007;8:250-2.
10. Panicker J, Sinha S, Taly AB, Mahadevan A, Sagar C, et al. Dysmyelinating neuropathy in benign form of megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts: A novel observation from south India. *Neurology India* 2007;55: 399-402.
11. Teijido O, Martínez A, Pusch M, Zorzano A, Soriano E, et al. Localization and functional analyses of the MLC1 protein involved in megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Hum Mol Genet* 2004;13:2581-94.
12. Teijido O, Casaroli-Marano R, Kharkovets T, Aguado F, et al. Expression patterns of MLC1 protein in the central and peripheral nervous systems. *Neurobiol Dis* 2007;26:532-45.
13. Cheon JE, Kim IO, Hwang YS, Kim KJ, Wang KC, et al. Leukodystrophy in Children: A Pictorial Review of MR Imaging features. *Radiographics* 2002;22: 461-76.
14. Neumaier-Probst E, Harting I, Seitz A, Ding C, Kolker S. Neuroradiological findings in glutaric aciduria type I (glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency). *J Inher Metab Dis* 2004;27:869-76.