

Evoquer une leucodystrophie en IRM. Les bons réflexes.

C Adamsbaum^{1,2}, B Husson², C Sevin³ et P Aubourg^{1,3}

¹ **Université Paris Descartes, Faculté de Médecine - France**

² **Service d'Imagerie Pédiatrique, CHU Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre – France**

³ **Service de Neuropédiatrie, CHU Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre – France**

Les pathologies métaboliques cérébrales congénitales sont des maladies génétiques identifiées par un dosage métabolique et/ou une mutation d'un gène ou, si aucun marqueur n'est connu, par un tableau clinico –IRM évocateur. Le terme « leucodystrophie » sous entend une anomalie de la substance blanche (SB) consécutive à une erreur innée du métabolisme ou de la structure de la myéline et doit être réservé à ce cadre pathologique. On distingue l'atteinte prédominante de la SB (leucodystrophies) ou de la substance grise (poliodystrophies).

L'IRM cérébrale a un rôle central car elle permet de dépister des lésions très discrètes, infracliniques, dans l'optique de traitements efficaces mais agressifs (transplantation médullaire, thérapie génique) dont le succès est conditionné par un diagnostic précoce.

Pour mémoire, la myéline est le constituant essentiel de la SB, mais est aussi présente dans la substance grise (SG). Elle est produite par les oligodendrocytes et les membranes myéliniques sont des prolongements membranaires de ces cellules qui s'enroulent et se compactent autour des axones.

Une anomalie génétique de la myéline peut entraîner une hypomyélinisation due au déficit d'une protéine structurale de la myéline, une dysmyélinisation par altération du processus de myélinisation dans sa séquence (amino acidopathies), une destruction progressive des gaines de myéline (adrénoleucodystrophie). La quasi totalité des pathologies acquises peuvent s'accompagner d'anomalies myéliniques, et constituent autant de diagnostics différentiels.

Réflexe 1 : Connaître le sexe, l'âge de l'enfant, les principaux signes cliniques et leur mode évolutif.

Bien que les circonstances de découverte des maladies génétiques soient très diverses, une symptomatologie progressive est un bon signe d'appel. La découverte peut se faire de la période fœtale à l'âge adulte, car les phénotypes cliniques au sein d'une même maladie, peuvent être différents.

On distingue les maladies dues à des anomalies de synthèse ou de catabolisme comme les maladies peroxysomiales et les maladies lysosomales comportant habituellement une sémiologie neurologique progressive ; les maladies dues à des anomalies du métabolisme intermédiaire comme les amino-acidopathies, les aciduries organiques qui débutent à la période néonatale ou qui peuvent se présenter avec une sémiologie paroxystique, favorisée par des évènements intercurrents (fièvre, jeûne, apport alimentaire...) et les maladies du métabolisme énergétique (anomalies de la beta-oxydation des acides gras, de la chaîne respiratoire, de la néoglycogénèse) pouvant débuter à tout âge et comportant souvent des atteintes viscérales associées en particulier musculaires et cardiaques.

Par exemple, chez l'enfant entre 1 et 4 ans, un syndrome pyramidal doit faire évoquer une leucodystrophie métachromatique (LDM), une détérioration mentale associée à une dysmorphie orientera vers une maladie de surcharge (mucopolysaccharidose). Une anomalie du comportement, un échec scolaire chez un garçon présentant une pigmentation cutanée d'apparition récente doit faire rechercher une adrénoleucodystrophie (ALD).

Réflexe 2 : L'IRM est la seule imagerie utile quel que soit l'âge de l'enfant. Se donner les moyens d'un examen complet et interprétable, avec sédation si besoin.

L'IRM minimum doit combiner dans les trois plans de l'espace une étude anatomique en T1 et une étude du signal en séquence T2 et surtout FLAIR, après l'âge de 1 an (avant cette date, les séquences FLAIR sont difficilement interprétables).

Les séquences ultrarapides, utiles pour étudier la morphologie de l'encéphale en s'affranchissant des artefacts de mouvements, sont trompeuses pour l'étude du signal. L'injection de produit de contraste (5 à 10mn avant la réalisation de la séquence afin que celui-ci puisse diffuser dans les lésions) est parfois requise pour le diagnostic différentiel ou pour surveiller l'efficacité des traitements. Les séquences de diffusion peuvent aider au diagnostic différentiel. La plupart des machines permettent actuellement d'effectuer en routine des études en spectroscopie, dont la lecture semiquantitative est simple. Il est nécessaire d'effectuer une étude à TE court et une étude à TE long. Il est fréquent d'observer lors d'un processus actif de démyélinisation une réaction gliale non spécifique, avec augmentation du myo-inositol et de la choline au début et baisse du NAA. La présence de lactates (TE long) en

début d'évolution marque une anomalie du métabolisme énergétique et constitue un excellent argument diagnostique pour une mitochondriopathie.

Réflexe 3 : Reconnaître les variantes de la normale, à tout âge.

La connaissance du processus de myélinisation normal en IRM est indispensable pour poser le diagnostic de maladie métabolique dès les premiers jours de vie. Ainsi, l'absence de marqueurs de la myélinisation normale doit faire évoquer, en l'absence de contexte d'anoxo ischémie néonatale une maladie de Pelizaeus, anomalie du gène codant pour une protéine structurale de la myéline (protéine proteolipide ou PLP), liée à l'X. La maladie se manifeste habituellement dès la période néonatale par un nystagmus et une hypotonie.

Avant l'âge de deux ans, il peut être nécessaire de réitérer l'IRM pour évaluer le processus de myélinisation.

Certaines variantes de la normale comme les hypersignaux, situés en arrière des carrefours ventriculaires, correspondant aux zones terminales de myélinisation et/ou aux espaces de Virchow Robin doivent être reconnues.

Il n'est pas rare d'observer un « retard de myélinisation » non spécifique chez des enfants atteints de retard mental quel qu'en soit le diagnostic étiologique.

Réflexe 4 : Commencer par une analyse méthodique des anomalies de signal

Cette analyse doit être à la fois topographique (où sont situées les anomalies ?) et qualitative (comment est le signal ?).

Les anomalies de signal sont souvent non spécifiques, marquées par un hyposignal T1 et surtout un hypersignal T2 et FLAIR traduisant la diminution du contenu myélinique et l'augmentation de la teneur en protons liée à l'œdème, l'inflammation et l'accumulation de substances anormales. Certaines pathologies métaboliques s'accompagnent d'emblée d'un signal évocateur : aspect en « œil de tigre » des noyaux gris dans le syndrome PKAN (Pantheate Kinase Associated Neurodegeneration anciennement maladie de Hallervorden Spatz), cavitations du syndrome CACH (Childhood Ataxia with Central nervous system Hypomyelination), aspect « strié » des plages d'hypersignal T2 dans les maladies lysosomales, en particulier la leucodystrophie métachromatique (déficit enzymatique arylsulfatase A).

La topographie des anomalies de signal doit être détaillée : SB et/ou SG ? Quelle zones anatomiques? SB périventriculaire, fibres en U, corps calleux, SB sous tentorielle, faisceaux

particuliers (cortico-spinaux, auditifs ...); Quelle SG ? Noyaux gris sus ou sous tentoriels, cortex

Une atteinte anatomique, d'allure non aléatoire, est un élément fondamental pour évoquer le diagnostic de maladie métabolique.

Bien que les phénotypes soient variables, certains aspects sont d'emblée évocateurs : Une anomalie de signal du corps calleux chez un garçon, parfois sans aucune traduction clinique, surtout au niveau du splénium et du genou est d'emblée évocatrice d'adrénoleucodystrophie (ALD), maladie peroxysomiale fréquente (1/20000 garçons), liée à l'X, marquée par l'accumulation des acides gras à très longue chaîne dans le plasma et une insuffisance surrénale clinique ou biologique chez plus de 80% des patients. Les lésions s'étendent ensuite progressivement, souvent de façon symétrique, dans la SB périventriculaire adjacente pariéto-occipitale (radiations optiques), puis temporale et frontale. Si les lésions initiales débutent dans le genou, elles s'étendent d'abord à la SB frontale. L'atteinte fasciculaire, au niveau des voies corticospinales et /ou auditives, est aussi très caractéristique.

Réflexe 5 : Analyser le volume des structures (atrophie, mégalencéphalie), en connaissance du périmètre crânien ; les ventricules, le cortex et la fosse postérieure.

Par exemple, une mégalencéphalie oriente vers des pathologies métaboliques particulières, comme une mutation GFAP (Maladie d'Alexander) ou une rare maladie de Canavan, avec pic anormalement élevé de NAA en spectroscopie.

Certaines maladies métaboliques peuvent s'accompagner de malformations corticales (syndrome de Zellweger) ou d'agénésie du corps calleux (déficit en pyruvate déshydrogénase).

Réflexe 6 : Une atteinte prédominante des noyaux lenticulaires oriente vers une maladie mitochondriale.

Il s'agit de déficits enzymatiques divers (néoglucogénèse, pyruvate déshydrogénase, chaîne respiratoire...) entraînant une hyperlactacidémie, une hyperlactacidorachie et une augmentation du pic de lactates en spectroscopie. Les phénotypes sont variés. Le syndrome de Leigh débute chez le nourrisson par des troubles respiratoires, de l'oculomotricité (nystagmus), et un syndrome extra pyramidal évoluant par poussées souvent déclenchées par des épisodes infectieux. En IRM, la présence d'un hypersignal en T2 des putamen, des pallidum, des noyaux caudés et des formations grises du tronc cérébral est évocatrice. Les thalamus peuvent être atteints ainsi que la substance blanche sus et sous tentorielle.

Réflexe 7 : Garder à l'esprit qu'il existe des présentations atypiques en IRM d'authentiques leucodystrophies.

L'exemple le plus typique est celui de la maladie d'Alexander ou mutation du gène GFAP (glial fibrillary acidic protein, neurofilament exprimé dans les astrocytes). Classiquement, il s'agit d'un retard mental précoce fréquemment associé à une macrocéphalie chez un jeune enfant. A côté des critères classiques (anomalies de signal de la SB à début frontal et sous cortical, anneau périventriculaire d'hyposignal T2, anomalies de signal des noyaux gris et des thalamus et du tronc cérébral, avec prises de contraste anormales sus ou soustentorielles), des formes très atypiques ont été rapportées : formes juvéniles et adultes, sans macrocéphalie, sans déficit cognitif, avec atteinte de la SB frontale unilatérale ou postérieure, ou même aspect de pseudo-tumeur du tronc cérébral.

Réflexe 8: Envisager tous les diagnostics différentiels.

Toutes les pathologies acquises peuvent être responsables d'anomalies de signal, qu'elles soient d'origine anoxo ischémique (leucomalacie périventriculaire), inflammatoire ou infectieuse, post traumatique, toxique, voire tumorale. Il existe des pathologies acquises qui peuvent s'exprimer par des lésions symétriques, telles que la leucomalacie périventriculaire du prématuré, qui s'accompagne d'une atrophie des carrefours ventriculaires « mis au carré »; inversement, une atteinte asymétrique ne permet pas d'exclure complètement l'hypothèse d'une maladie métabolique héréditaire.

En pratique, le principal diagnostic différentiel est l'atteinte inflammatoire ou post infectieuse de la substance blanche. Une atteinte de la substance blanche plurifocale, discontinue, en plaques ou en mottes, de siège aléatoire, asymétrique, fait évoquer surtout une sclérose en plaques ou une encéphalomyélite aiguë disséminée post infectieuse. Le contexte clinique, l'évolution, une éventuelle atteinte médullaire associée, sont les principaux éléments qui aident pour ce diagnostic différentiel.

Les leucoencéphalopathies d'origine toxique peuvent être liées à de nombreux agents parmi lesquels la radiothérapie, diverses chimiothérapies et toxines environnementales. Les anomalies tardives de la SB peuvent être difficiles à rapporter au contexte. Les solvants comme le toluène peuvent entraîner des lésions proches de celles observées dans l'ALD.

L'alcool, les drogues (cocaïne, héroïne, champignons hallucinogènes), l'intoxication au monoxyde de carbone peuvent aussi entraîner des lésions de la substance blanche.

Réflexe 9 : Chercher des calcifications au scanner dans les cas difficiles

Dans la maladie de Krabbe (maladie lysosomiale autosomique récessive avec déficit en galactocérébrosidase), par exemple, l'association d'anomalie de signal de la SB périventriculaire, cérébelleuse et au niveau des capsules internes, à des calcifications thalamiques visibles au scanner, est très évocatrice.

Réflexe 10 : Utiliser le terme de « leucodystrophie » à bon escient dans un compte rendu

En conclusion, un diagnostic étiologique précis peut souvent être évoqué à partir du contexte clinique et de l'analyse systématique des anomalies en IRM. Il arrive cependant qu'à partir d'un point d'appel clinique (retard d'acquisitions intellectuelles, épilepsie), les anomalies ne permettent pas de porter un diagnostic précis, et posent le problème d'une maladie génétique, donc possiblement évolutive (leucodystrophie). La répétition de l'IRM est alors essentielle pour affirmer ou infirmer cette hypothèse, surtout si l'enfant est jeune. Le diagnostic différentiel avec une pathologie inflammatoire nécessite une exploration médullaire, qui n'aura de valeur que positive.

Bibliographie

1. Adamsbaum C, Kalifa G, Aubourg P. Principales pathologies métaboliques cérébrales congénitales. In : C Adamsbaum. Imagerie Pédiatrique et Fœtale. Paris, Médecine Sciences –Flammarion, 2007 : 106-114.
2. Barkovich A. Toxic and metabolic brain disorders. In : A Barkovich. Pediatric Neuroimaging. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000 : 71-156
3. Eichler F, Grodd W, Grant E, et al. Metachromatic leukodystrophy : a scoring system for brain MR imaging observations. AJNR, 2009, 30:1893-1897.
4. Loes DJ, Hite S, Moser H et al. Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observations. AJNR, 1994, 15:1761-1766.

5. Martin A, Sevin C, Lazarus C, Bellesme C, Aubourg P, Adamsbaum C. Metachromatic leuodystrophy (MLD) in children: white or grey matter disease? *AJNR*, soumis, 2011.
6. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 2011, 69:292-302.
7. Ponsot G, Chabrol B. Maladies métaboliques et héréditaires dégénératives. *In* : G Ponsot, M Arthuis, N Pinsard, O Dulac, J Mancini. Neurologie pédiatrique. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1998 : 643-793.
8. van der Knaap MS, Salomons GS, Li R, Franzoni E, et al. Unusual variants of Alexander's disease. *Ann Neurol*, 2005, 57:327-338.
9. van der Knaap MS, Valk J, Barth PG et al. Leukoencephalopathy with swelling in children and adolescents: MRI patterns and differential diagnosis. *Neuroradiology*, 1995, 37:679-86.
10. van der Voorn JP, Pouwels PJ, Kamphorst W et al. Histopathologic correlates of radial stripes on MR images in lysosomal storage disorders. *AJNR*, 2005, 26:442-446.
11. Yool DA, Edgar JM, Montague P, Malcolm S. The proteolipid protein gene and myelin disorders in man and animal models. *Hum Mol Genet*, 2000, 9:987-992.