

Céroïde-Lipofuscinose

Auteur : Professeur Brigitte Chabrol¹

Date de création : septembre 1997

Mise à jour : février 2000

Editeur scientifique : Professeur Philippe Evrard

¹Consultation multidisciplinaire maladies neuromusculaires (enfants), Unité de médecine infantile, Hôpital d'enfants de la Timone, 264 Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 5, France. bchabrol@mail.ap-hm.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Introduction](#)

[Aspects pathogéniques](#)

[Formes cliniques](#)

[Traitement](#)

[Référence](#)

Résumé

Le terme « céroïde-lipofuscinose » désigne un ensemble de maladies neurodégénératives, caractérisées par une accumulation principalement neuronale de lipopigments autofluorescents. Quatre types principaux ont été définis sur des critères cliniques, électrophysiologiques, neuropathologiques : la forme infantile précoce, la forme infantile tardive, la forme juvénile et la forme adulte. Ces maladies se transmettent sur le mode récessif autosomique ; il n'existe pas de variations intra familiales. Les avancées en biochimie et en biologie moléculaire ont confirmé l'individualisation génétique de ces formes cliniques. L'incidence globale en France serait de 1/100 000 naissances ; cependant, elle est certainement sous-estimée. Elle est de 1/20 000 en Finlande (pour la forme infantile précoce et la forme juvénile). Une enquête française récente a permis de colliger 56 cas dont 80% de forme infantile tardive et 9% de forme infantile précoce. Cette répartition correspond à celle retrouvée dans les pays d'Europe du Sud.

Mots-clés

céroïde-lipofuscinose, lipopigments, maladies neurodégénérative

Introduction

Sous le terme de céroïde-lipofuscinose, on désigne un ensemble de maladies neurodégénératives, caractérisées par une accumulation principalement neuronale de lipopigments autofluorescents.

Quatre types principaux ont en été définis sur des critères cliniques, électrophysiologiques, neuropathologiques : la forme infantile précoce, la forme infantile tardive, la forme juvénile et la forme de l'adulte. Il s'agit de maladies d'hérédité récessive autosomique, il n'existe pas de variations intra familiales. Les avancées en biochimie et en biologie moléculaire ont confirmé l'individualisation génétique de ces formes cliniques. L'incidence globale en France serait de 1/100 000 naissances, mais elle est

certainement sous-estimée. Elle est de 1/20 000 en Finlande (pour la forme infantile précoce et la forme juvénile). Une enquête française récente a permis de colliger 56 cas dont 80% de forme infantile tardive et 9% de forme infantile précoce. Cette répartition correspond à celle retrouvée dans les pays d'Europe du Sud.

Aspects pathogéniques

Le terme de céroïde-lipofuscinose fait référence aux affinités tinctoriales du lipopigment d'accumulation avec la céroïde et la lipofuscine. Il existe une atrophie corticale et cérébelleuse avec perte des neurones pyramidaux et des cellules de Purkinje associée à une gliose astrocytaire réactionnelle très importante. L'atteinte prédomine au niveau des neurones

pyramidaux situés entre la couche III et V du cortex cérébral, la couche IV représentant la zone réceptrice majeure des stimuli excitateurs provenant des relais sensorimoteurs thalamiques. La mort neuronale pourrait être reliée à des phénomènes d'excitotoxicité et à l'atteinte des neurones inhibiteurs gaba-ergiques. D'autre part, du matériel de surcharge a été retrouvé au niveau des astrocytes des fibres moussues de l'hippocampe dont on connaît le rôle particulier dans l'épileptogénèse. Dans la forme juvénile, une perte neuronale est observée avec prédilection dans les noyaux gris. L'analyse du matériel accumulé montre qu'il est constitué de 30% de lipides (en particulier du dolichol, cofacteur essentiel pour la N-glycosylation des protéines membranaires) et de 70% de protéines. Cette augmentation de dolichol ne serait que secondaire à l'accumulation de lipides lysosomaux qui perturberaient le turn over des dolichols au niveau du complexe reticulum endoplasmique-appareil de Golgi. Très récemment, dans la forme infantile précoce, il a été mis en évidence dans le matériel de surcharge des protéines activatrices des sphingolipides A et D dont le rôle pathogénique exact, en particulier dans la mort neuronale, est encore mal précisé. Par ailleurs, une protéine particulière : la sous-unité C de l'ATPase mitochondriale constitue 85% des protéines accumulées dans les formes infantiles tardives et 20% dans les formes juvéniles, mais elle ne se retrouve jamais dans la forme infantile précoce. La présence de cette protéine mitochondriale n'est pas élucidée : elle pourrait traduire une perturbation de la dégradation de la sous-unité C après sa synthèse et son incorporation dans le complexe ATPsynthase dans la membrane interne mitochondriale. Le dosage de la sous-unité C de l'ATP mitochondrial dans les urines a été proposé avec des résultats positifs dans tous les cas de formes infantiles tardives, dans quelques cas de forme juvénile, et jamais dans le cas de forme infantile précoce. Ce test facilement réalisable, non traumatique permettrait un dépistage rapide de la forme infantile tardive.

Formes cliniques

A côté des critères déjà classiques (cliniques et électrophysiologiques, neuropathologiques), l'apport de nouvelles techniques (IRM, SRM, SPECT, biochimie, biologie moléculaire) a permis de mieux définir les différentes formes.

CLN 1 ou forme infantile précoce (encore appelée maladie de Santavuori-Haltia)

Le début a lieu entre 3 et 18 mois et est marqué par une hypotonie. Une microcéphalie est

constante, sévère et acquise. Des manifestations épileptiques apparaissent rapidement à type de secousses myocloniques, puis de crises généralisées. Il peut exister des stéréotypies des mains. L'atteinte visuelle est rapide avec une atrophie optique précoce et une dégénérescence maculaire. Très rapidement le tableau se complète par une tétraplégie spastique, une cécité, une microcéphalie majeure, des manifestations épileptiques résistantes aux thérapeutiques. Le décès survient généralement au cours de la première décennie. A l'EEG, la disparition de la réactivité occipitale à l'ouverture et à la fermeture des yeux constitue l'un des premiers signes, puis on note la disparition des "spindles" sur les tracés de sommeil lors du stade II. Les tracés deviennent pratiquement plats isoélectriques ("vanishing" EEG). L'électrorétinogramme (ERG) est pratiquement toujours aboli avant onze mois. Les potentiels évoqués visuels (PEV) sont éteints avant 40 mois. L'IRM montre une atrophie cérébrale et cérébelleuse sévère et précoce et un hyposignal très particulier des thalamus et des noyaux gris. L'atteinte de la substance blanche, visualisée en T2 sous forme d'hypersignal, est tout d'abord périventriculaire, puis s'étend en périphérie. La spectroscopie de résonance magnétique du proton réalisée dans les suites immédiates de l'IRM permet de mettre en évidence la perte neuronale, objectivée par la diminution très importante du NAA et, d'autre part, elle révèle un pic de N-acetyl-glucosamine qui témoignerait de l'augmentation du dolichol intracérébral. En SPECT, il existe une hypoperfusion nette corticale d'abord fronto-occipitale qui apparaît avant les images IRM.

Diagnostic

Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence de corps granuleux osmiophiles (GRODS: granular osmiophil deposits), par l'étude en biologie moléculaire, et par le dosage protéique. En effet, le gène de la forme infantile précoce est identifié, il est situé en 1p32 et code pour une glycoprotéine de 37 kDa : la protéine palmytoyl thioestérase qui est d'origine lysosomale. Cette protéine est impliquée dans les processus de palmytoylation protéique. La mutation Arg122Trp est la plus souvent retrouvée.

Diagnostic prénatal

Jusqu'alors, la réalisation du diagnostic prénatal reposait sur la recherche de l'accumulation caractéristique sur des cellules provenant des villosités chorales. Dans la forme infantile précoce, la biologie moléculaire permet un diagnostic prénatal très fiable. Les résultats

obtenus ont toujours été en bonne corrélation avec l'étude ultrastructurale.

Forme congénitale

On a décrit une forme congénitale avec microcéphalie évidente dès la naissance, absence d'acquisitions psychomotrices et décès rapide. L'individualité génétique de cette forme reste à définir.

CLN 2 ou Forme infantile tardive ou maladie de Janski-Bielschowsky

Le début se situe entre 2 et 3 ans avec apparition de crises épileptiques généralisées, de myoclonies et/ou d'absences atypiques. Puis apparaît une régression psychomotrice avec ataxie, hypotonie. La perte de la vision est rapide et totale avec amincissement des vaisseaux rétinien et pâleur de la macula associée à une atrophie du nerf optique vers l'âge de 4-5 ans. Une détérioration neurologique en quelques mois est notée, et après un stade grabataire le décès a lieu entre 10 et 15 ans. A l'EEG, il existe une réponse très particulière à la SLI (aux fréquences lentes) avec des complexes polyphasiques constitués d'une pointe suivie d'une onde lente, d'amplitude maximale sur les régions postérieures synchrones aux éclairs lumineux qui correspondent aux réponses géantes obtenues sur les PEV. En effet, les PEV ont une amplitude et une morphologie caractéristique : ils sont constitués d'une pointe suivie d'une onde lente de très grande amplitude (réponses géantes). L'ERG montre tout d'abord des temps de latence tardifs, puis une amplitude diminuée et enfin une extinction à l'âge de 3-4 ans. L'amplitude des potentiels évoqués somesthésiques corticaux est également très augmentée. L'IRM montre dès l'âge de 4 ans une atrophie cérébelleuse, plus précoce que l'atrophie corticale. Il existe un hypersignal en T2 de la substance blanche périventriculaire.

Diagnostic

Dans cette forme, le diagnostic est confirmé par la mise en évidence de corps curvilinéaires sous formes de piles de lamelles courbes avec alternance de zones claires et de zones foncées à l'examen ultrastructural, par l'étude en biologie moléculaire et par le dosage protéique. En effet, le gène de la forme infantile tardive vient d'être identifié. Il est situé en 11p15 et code pour une peptidase lysosomale (lysosomal pepsatin-insensitive peptidase).

Diagnostic prénatal

Jusqu'alors, la réalisation du diagnostic prénatal reposait sur la recherche de l'accumulation

caractéristique sur des cellules provenant des villosités chorales. Cette technique pouvait cependant être mise en défaut avec des faux négatifs. Dorénavant, la biologie moléculaire va permettre un diagnostic prénatal fiable.

Forme infantile tardive

Un autre gène est impliqué dans l'apparition de la forme infantile tardive appelée variant indoeuropéen (CLN 6) localisé en 15q21-23. Une forme CLN 7 vient d'être rapportée chez des patients d'origine turque.

CLN5 : La forme appelée variant Janski-Bielchowsky ou forme de Lake et Cavanagh ou forme juvénile précoce

Elle vient d'être individualisée au point de vue génétique et ce, malgré des critères cliniques très similaires. Elle débute entre 4 et 5 ans et se manifeste par une atteinte mentale et motrice modérée ; puis apparaissent des myoclonies, une épilepsie, une atteinte visuelle avant l'âge de 10 ans. Les PEV, l'ERG, les PES montrent les mêmes anomalies que dans la forme infantile tardive. Les hypersignaux en T2 visualisés en IRM apparaissent vers l'âge de 6 ans. L'évolution dans cette forme est plus longue avec un décès après 20 ans. La microscopie électronique révèle des corps curvilinéaires pouvant être associés à des profils en empreintes digitiformes. Le gène est localisé en 13q22, il code pour une protéine transmembranaire de fonction inconnue.

CLN3 ou Forme juvénile (maladie de Spielmeyer-Vogt ou maladie de Batten infantile)

Le début a lieu entre 4 et 9 ans. Il est souvent insidieux avec une baisse modérée et isolée de l'acuité visuelle et une rétinopathie pigmentaire diffuse avec dégénérescence tapéto-rétinienne. Puis apparaissent des troubles neuropsychologiques consistant essentiellement en une perturbation des tests de mémoire, des troubles du comportement, une baisse du rendement scolaire. Après 2 à 5 ans d'évolution, apparaissent des crises convulsives généralisées, partielles, complexes, plus rarement myocloniques. Des troubles du comportement de type psychiatrique avec automutilation, crises de violence, agitation, sont souvent rapportés associés à des signes pyramidaux, cérébelleux mais surtout extrapyramidaux. Après 10 ans, des agrégats de pigments au niveau de la rétine et de la macula sont notés. Ce qui est particulièrement caractéristique de cette forme est l'atteinte visuelle précoce et la longueur d'évolution qui l'a fait appeler pour certains « forme juvénile

chronique ». L'EEG est altéré de façon variable et non spécifique, les PEV ont une amplitude diminuée au début puis ils sont abolis vers l'âge de 10 ans. L'ERG a une amplitude également diminuée, avant une abolition totale. L'IRM montre une atteinte corticale vers l'âge de 9 ans, puis une atteinte cérébelleuse vers 13 ans. Il existe un hyposignal des thalamus et des noyaux gris en T1 et en T2. Le SPECT révèle un pattern d'hypoperfusion prédominant dans les régions cérébrales postérieures qui diffère de celui observé dans la forme infantile précoce. Dans cette forme, les anomalies ultrastructurales consistent en des profils en empreintes digitiformes constitués de paires de lignes denses parallèles, chaque paire de lignes étant séparée par un mince espace clair, mais aussi des corps curvilinéaires.

Le gène de la forme juvénile est également identifié. Il est situé en 16p et code pour une protéine transmembranaire lysosomale de 438 acides aminés dont la fonction exacte est encore inconnue. La mutation retrouvée dans plus de 80% des cas est une délétion de 1.02 kb.

Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal est possible par l'étude en biologie moléculaire.

Une variante de la forme juvénile a été rapportée, caractérisée par la présence de GRODS à l'examen ultrastructural et la mise en évidence de la mutation *CLN1*.

CLN 4 ou forme de l'adulte ou maladie de Kufs

Le début se fait vers 30 ans, le plus souvent marqué par l'apparition d'une épilepsie de type myoclonique, associée à une démence progressive. Une ataxie, des mouvements extrapyramidaux sont également décrits. L'évolution se fait vers un état grabataire et le décès survient en moyenne dans les 10 ans après le début des signes.

Le gène n'est pas localisé.

Forme appelée CLN 8

Il a été décrit très récemment une nouvelle forme appelée CLN 8 associant un retard mental et une épilepsie. Le début se fait dans la petite enfance, l'évolution est prolongée jusqu'à l'âge adulte. Tous les patients rapportés sont originaire du nord-est de la Finlande. Le gène *CLN 8* est localisé en 8 p 23.

Traitement

Des greffes de moelle osseuse ont été réalisées dans un cas de forme infantile tardive et un cas de forme juvénile, le recul est insuffisant pour juger d'une éventuelle efficacité. Certains auteurs ont proposé l'utilisation d'antioxydants (vitamine E, Sélénium...) se basant sur les hypothèses d'anomalies de la peroxydation, mais ces thérapeutiques n'ont pas eu de résultats évidents. Plus récemment a été proposée une supplémentation en acides gras poly-insaturés. Pour le traitement des myoclonies, la préférence va aux diazépines (Valium®, Urbanyl®, Rivotril®) ou au Valproate. La Lamotrigine semble être une thérapeutique particulièrement prometteuse dans ce type de maladie, par contre le Tégrétol®, le Dihydan®, et le Sabril® aggravent souvent la symptomatologie. Dans la forme juvénile avec des manifestations psychotiques, de petites doses de neuroleptiques (Haldol®) peuvent être utilisées. L'importance du nursing est considérable, une gastrostomie dans les formes évoluées permet d'assurer un état nutritionnel correct. L'importance des douleurs secondaires aux rétractions ne doit pas être sous-estimée ; ces douleurs peuvent être traitées de façon efficace en particulier dans la forme infantile précoce.

Référence

The Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (Batten Disease) eds : Goebbels HH, Mole SE, Lake BD, IOS press , Amsterdam, Netherlands (1999)