



Le syndrome CACH/VWM et les leucodystrophies liées à des mutations *EIF2B*

Auteurs : P. Labauge^{1*}, A. Fogli², F. Niel³, D. Rodriguez⁴, O. Boespflug-Tanguy^{2, 5}

¹ Service de Neurologie, CHU de Montpellier-Nîmes, Hôpital Caremeau, 30029 Nîmes Cedex.

² INSERM-Université d'Auvergne UMR 384, Faculté de Médecine, Clermont-Ferrand.

³ Laboratoire de référence « leucodystrophies », UF de biologie Moléculaire, service de Biochimie Médicale, CHU, Clermont-Ferrand.

⁴ Service de Neuropédiatrie, Hôpital Armand Trousseau, AP-HP, Paris, et INSERM U546, Faculté de Médecine Pitié Salpêtrière, Paris, France.

⁵ Centre de référence « leucodystrophies », service de génétique Médicale, CHU de Clermont-Ferrand, 63003 Clermont-Ferrand.

***Correspondance : P. Labauge, Service de Neurologie-CHU de Montpellier-Nîmes, Hôpital Caremeau, 30 029 Nîmes Cedex. E-mail : labauge@yahoo.fr**

Editeur scientifique : Professeur Philippe Chanson

Date de création : Septembre 2007

[Résumé](#)

[Introduction](#)

[Aspects cliniques et évolutifs](#)

[Aspects neuroradiologiques](#)

[Aspects neuropathologiques](#)

[Aspects génétiques](#)

[Diagnostic prénatal, conseil génétique](#)

[Aspects physiopathologiques](#)

[Aspects thérapeutiques](#)

[Références](#)

Résumé

Une nouvelle entité clinico-IRM de leucodystrophie a été individualisée sous les termes de syndrome CACH (Childhood Ataxia with Central nervous system Hypomyelination) puis VWM (Vanishing White Matter). Elle associe classiquement : (1) un début entre l'âge de 2 et 5 ans par un syndrome cérébello-spastique, souvent révélé ou exacerbé par un traumatisme crânien bénin ou une infection virale banale, aboutissant au décès en moyenne après 5 à 10 ans d'évolution, (2) une atteinte diffuse de la substance blanche sus-tentorielle en IRM, d'aspect cavitaire, (3) un mode de transmission récessif autosomique, (4) un aspect neuropathologique de leucodystrophie orthochromatique cavitaire avec augmentation du nombre des oligodendrocytes prenant parfois un aspect spumeux. Un total de 148 cas a été rapporté à ce jour. L'implication dans l'étiologie de ce syndrome des cinq gènes codant chacun une des sous-unités du complexe d'initiation de la traduction eIF2B, dont le rôle est de réguler la synthèse protéique en cas de stress cellulaire, a permis d'en étendre ensuite le phénotype clinique. Au sein de ces pathologies liées aux anomalies du gène eIF2B ont été ainsi décrites des formes de début infantile précoce (leucoencéphalopathie Cree), voire néonatale, associée à des signes extra-neurologiques, rapidement fatales, et de plus en plus fréquemment des formes juvéniles ou adultes (ovarioleucodystrophie), débutant par des troubles cognitifs ou comportementaux d'évolution plus lente. La prévalence de ces maladies est inconnue. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des mutations dont la grande majorité se situe dans le gène EIF2B5. Un trouble de l'activité du facteur eIF2B (activité d'échange de guanine GEF) dans les lymphoblastes de patients semble avoir une valeur diagnostique. La physiopathologie ferait intervenir un trouble de la maturation des astrocytes responsable d'une susceptibilité accrue de la substance blanche au stress cellulaire. Il n'existe pas de traitement spécifique en dehors de la « prévention » du stress cellulaire. Les corticoïdes se sont avérés parfois utiles en phase aiguë. Le pronostic par rapport au niveau du handicap semble corrélé à l'âge de début de la maladie, les formes les plus précoces étant les plus sévères.



Mots-clés : CACH • VWM • Leucodystrophie orthochromatique • Leucoencéphalopathie Cree • Ovarioleucodystrophie • eIF2B

Introduction

Au début des années 1990, une nouvelle entité correspondant à une leucodystrophie de cause indéterminée a été individualisée sous le terme de Myelinopathia Centralis Diffusa (MCD) par Hanefeld *et al.* (1993), puis sous l'acronyme de CACH syndrome pour *Childhood Ataxia with Central nervous system Hypomyelination* par Schiffmann *et al.* (1994). En 1997, van der Knaap *et al.* décrivent le même syndrome sous le terme de *Vanishing White Matter* (VWM), insistant sur les spécificités en imagerie de RMN (IRM) de ce syndrome. Un total de 148 cas a été publié à ce jour (Fogli et Boespflug-Tanguy, 2006).

Aspects cliniques et évolutifs

Les premières descriptions concernaient des enfants présentant un développement initial normal, chez qui s'installaient de manière progressive entre l'âge de 2 et 5 ans, des troubles de la marche de type cérébello-spastique, contrastant avec une relative conservation des capacités cognitives. Dans un grand nombre de cas, le début de la maladie était en apparence aigu, avec déficit neurologique, confusion et parfois crises convulsives dans un contexte d'infection virale fébrile banale, prenant un aspect « pseudo-encéphalitique » ou dans les suites d'un traumatisme crânien minime, faisant craindre une urgence neurochirurgicale. L'atteinte diffuse de la substance blanche à l'IRM cérébrale faisait évoquer le diagnostic de leucoencéphalopathie. Au cours de l'évolution, une récupération partielle, parfois totale, était observée en quelques semaines ou mois, suivie de nouveaux épisodes de détérioration plus ou moins rapide, aboutissant au décès par dysfonctionnement du tronc cérébral dans un délai de 5 à 10 ans après le début de la maladie.

L'existence de formes plus lentement évolutives (Fogli *et al.*, 2003a) ou au contraire foudroyantes débutant avant l'âge de 1 an avec décès en quelques mois (Francalanci *et al.*, 2001) ont été ensuite rapportées.

L'identification des gènes en cause (cf chapitre génétique) a permis de rapporter à la même entité deux formes cliniques précoces particulières : (1) des formes infantiles fatales dont une leucoencéphalopathie décrite chez les indiens Cree du Canada, caractérisée par un début entre 3 et 6 mois avec décès en quelques jours ou semaines lors des premières infections virales (Black *et al.*, 1988 ; Fogli *et al.*, 2002a ; Fogli *et al.*, 2002b), (2) des formes congénitales rapidement léthales associées à des anomalies du développement (retard de croissance intra-utérin avec oligammios, syndrome arthrogryposique, hypoplasie rénale, cataracte/ glaucome congénitaux, dysmorphie faciale, dystrophie ovarienne), parfois à une atteinte hépatique et pancréatique (van der Knaap *et al.*, 2003) et plus récemment une neuropathie périphérique démyélinisante (Federico *et al.*, 2006).

Les formes de début plus tardif à l'adolescence ou à l'âge adulte (le plus souvent dans la deuxième décennie mais parfois au-delà) sont de connaissance plus récente (Biancheri *et al.*, 2003 ; Fogli *et al.*, 2003a ; van der Knaap *et al.*, 2004 ; Ohtake *et al.*, 2004). Leur début est souvent plus insidieux avec des troubles cognitifs ou du comportement non reconnus, jusqu'à l'apparition de signes cérébello-spastiques, ou d'épisodes aigus, en particulier des troubles de la conscience ou des crises d'épilepsie. Comme dans les formes infantiles, des facteurs environnementaux peuvent aggraver ou révéler la maladie (Fogli *et al.*, 2004a). Ces exacerbations induites par des facteurs environnementaux (infections, traumatismes crâniens, frayer, exposition au soleil...) sont résolutive en quelques heures ou jours (Vermeulen *et al.*, 2005). Des formes psychiatriques pures, démentielles isolées, sans autre symptôme de focalisation, suggérant un diagnostic de démence sénile, ont été rapportées plus récemment (Ohtake *et al.*, 2004). Des formes pauci-symptomatiques, asymptomatiques, ou encore révélées par des symptômes non neurologiques, ont été également décrites (Fogli *et al.*, 2003a ; Biancheri *et al.*, 2003 ; van der Knaap *et al.*, 2004).



Le syndrome d'ovarioleucodystrophie défini par l'association d'une leucodystrophie lentement évolutive et d'une insuffisance ovarienne par Schiffmann *et al.* (1997) a pu être rattaché à cette dernière entité grâce aux études moléculaires (Fogli *et al.*, 2003a). L'insuffisance ovarienne est souvent révélatrice de la maladie, sous forme d'une aménorrhée primaire ou secondaire avec augmentation du taux sérique de FSH/LH, et diminution de celui de l'oestradiol et de la progestérone. Les examens morphologiques peuvent mettre en évidence une atrophie ovarienne. L'atteinte neurologique est souvent au second plan sous forme de céphalées rebelles ou de troubles cognitifs ou comportementaux. Une corrélation existe entre la sévérité de l'insuffisance ovarienne et les troubles neurologiques, en particulier cognitifs précoces.

Un véritable *continuum* clinique semble donc exister entre les formes foudroyantes à révélation néonatale et les formes pauci-symptomatiques, très lentement évolutives, de début tardif au-delà de la 3^e décennie (Fogli *et al.*, 2004a).

L'étude du niveau de handicap dans une cohorte de 83 patients atteints (Fogli *et al.*, 2004a) a permis de démontrer une corrélation entre l'âge de début et la sévérité de la maladie. Trois groupes d'évolutivité ont pu être définis (*Tableau I*). Le groupe 1, infantile précoce (18 p. 100 des cas), correspond à un début avant l'âge de 2 ans, aigu dans 60 p. 100 des cas, avec phases récurrentes de détérioration dans 35 p. 100 des cas. Quarante-vingt-dix pour cent des patients de ce groupe 1 seront décédés ou grabataires après une évolution de 10 ans. Le groupe 2, infantile tardif (41 p. 100 des cas) caractérisé par un début des symptômes entre 2 et 5 ans correspond à la forme classique du syndrome CACH/VWM dont 43 p. 100 ont un début aigu, 23 p. 100 des épisodes récurrents de détérioration, et une courbe de survie avec 95 p. 100 des patients décédés ou grabataires après une évolution de 20 ans. Le groupe 3, juvénile et adulte (22 p. 100 des cas), est plus hétérogène. Il est caractérisé par un début après 5 ans, avec une atteinte très lentement progressive dans 62 p. 100 des cas, des épisodes de détérioration dans 19 p. 100 des cas et une survie sans handicap sévère pour 80 p. 100 des patients après 14 ans d'évolution, diminuant à 25 p. 100 après 16 ans d'évolution. Dans ce dernier groupe, de nombreux facteurs environnementaux et génétiques encore mal définis semblent cependant jouer un rôle important dans l'évolutivité de la maladie.

Tableau I. – Principales caractéristiques en fonction de l'âge de début.

Âge de début	Formes cliniques	Tableau clinique	Évolution
À la naissance	Forme congénitale	Anomalies du développement Atteinte hépatique Atteinte pancréatique Neuropathie périphérique démyélinisante	Rapidement létale
< 2 ans	Forme infantile (dont leucoencéphalopathie Cree)	Confusion mentale Convulsions Déficit aigu	Décès ou grabataires après 10 ans d'évolution
2-5 ans	Forme infantile tardive : syndrome CACH/VWM classique	Ataxie cérébello-spastique Confusion mentale Convulsions Déficit aigu	Évolution par épisodes de détérioration. Décès ou grabataires après 20 ans d'évolution
> 5 ans et adolescence	Forme juvénile	Ataxie Troubles cognitifs	Formes lentement progressives
Âge adulte	Forme tardive (dont ovarioleucodystrophie, formes pauci-symptomatiques et formes psychiatriques pures)	Ataxie Paraparésie spastique	Survie sans handicap à 14 ans (80 p. 100 des cas) et à 16 ans (25 p. 100 des cas)

Aspects neuroradiologiques

L'atteinte de la substance blanche est diffuse, bilatérale et symétrique. Elle apparaît de façon anormalement hypodense sur l'examen tomодensitométrique du cerveau. L'IRM est caractéristique avec une substance blanche de signal proche de celui du LCR : hyposignal T1, hypersignal T2, absence de rehaussement par le produit de contraste (*Fig. 1 et 2*). L'atteinte sustentoriale est prédominante avec un respect des fibres en U et en sous tentorial des faisceaux corticospinaux, du cervelet et de la

moelle épinière. Sur les séquences Flair (ou densité de protons), au sein de l'hyper-signal anormal de la substance blanche, il existe de vastes zones en hyposignal attestant du caractère cavitaire de cette leucodystrophie. Les zones cavitaires sont préférentiellement dans les régions périventriculaires de la substance blanche frontale ou parfois occipitale. Le caractère extensif de la cavitation de la substance blanche dans les formes infantiles explique le terme de *Vanishing White Matter* (substance blanche disparaissante), donné à ce syndrome. Dans les formes juvéniles/adultes, les cavitations peuvent être absentes (Fogli *et al.*, 2003a) ou apparaître plus tardivement (van der Knaap *et al.*, 2004 ; Mascalchi *et*

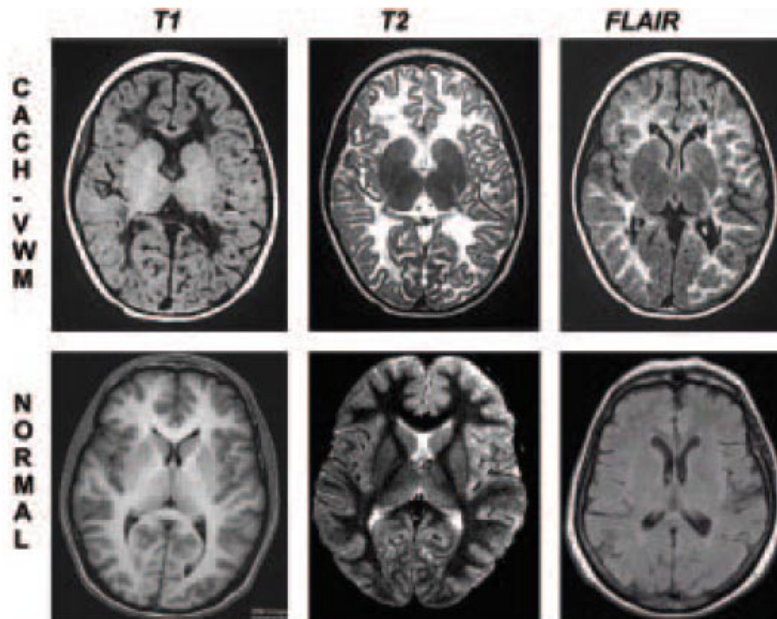
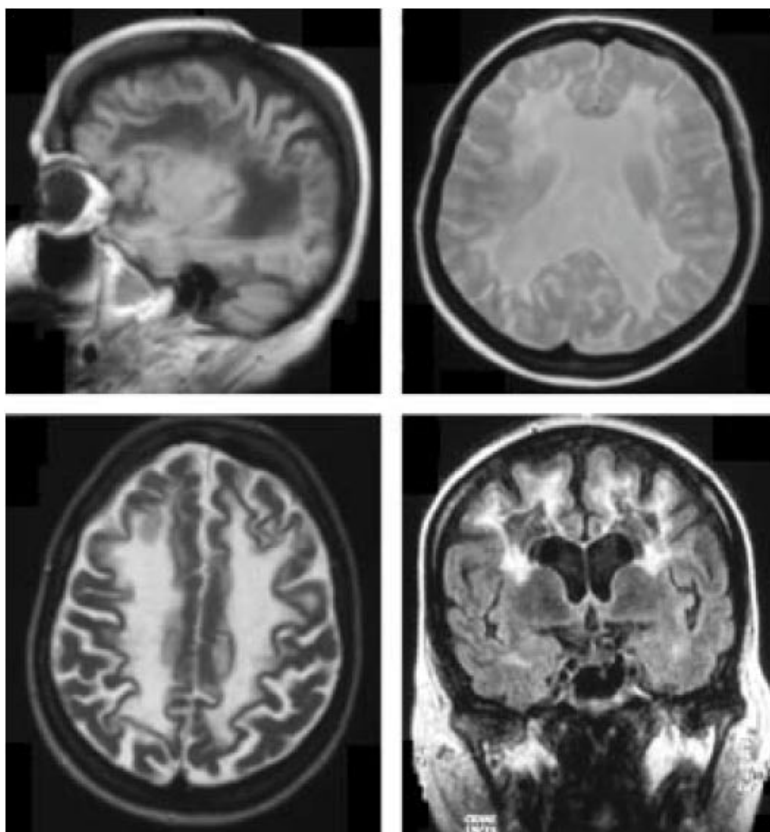


Fig. 1. – Aspects IRM de la substance blanche d'un patient CACH/VWM âgé de 5 ans en comparaison avec un sujet normal de même âge. La substance blanche a un signal proche du LCR sur les séquences pondérées T1 et T2. Des zones cavitaires apparaissent dans la substance blanche frontale en FLAIR.



a	b
c	d

Fig. 2. – IRM d'un patient atteint d'une forme adulte de CACH/VWM en séquences pondérées T1 (a) ; T2 : 1^{er} écho (b), 2^e écho (c), FLAIR (d). Les anomalies diffuses de la substance blanche sont visibles sous la forme d'un hyposignal en T1 (a), hypersignal sur le T2 1^{er} et 2^e écho. Aspect cavitaire de la substance blanche sur les séquences T2 FLAIR (d).



al., 2006). Une dilatation ventriculaire massive est parfois observée dans les formes infantiles précoces, en particulier congénitales. Dans les formes adultes lentement évolutives, la dilatation est tardive, secondaire au développement d'une atrophie sous-corticale.

La spectroscopie de RMN du proton n'a pas de caractère spécifique, montrant une diminution de l'ensemble des métabolites de la substance blanche, contrastant avec la normalité des spectres effectués dans la substance grise. Une étude menée sur 9 patients en spectroscopie du phosphore suggère une altération de l'état énergétique ainsi que de la synthèse ou du transport des membranes myéliniques (Bluml *et al.*, 2003).

Aspects neuropathologiques

Les études neuropathologiques (Schiffmann *et al.*, 1994 ; van der Knaap *et al.*, 1997) effectuées dans les formes infantiles comme adultes, montrent qu'il s'agit d'une leucodystrophie cavitaire de type orthochromatique caractérisée par : (1) une atteinte démyélinisante spongiforme strictement limitée à la substance blanche cérébrale avec respect de la moelle et des racines donnant un gradient rostrocaudal, (2) une relative préservation des axones, (3) une augmentation du nombre des oligodendrocytes (Rodriguez *et al.*, 1999) qui prennent parfois un aspect spumeux avec présence de matériel riche en glycoprotéines (Wong *et al.*, 2000), (4) sans aucune réaction microgliale, macrophagique évoquant un processus inflammatoire, (5) une absence de gliose, mais présence fréquente d'une hyperplasie des astrocytes (Francalanci *et al.*, 2001 ; Labauge *et al.*, 2006).

Parmi les leucodystrophies orthochromatiques, celles décrites sous le terme de leucodystrophies pigmentaires présentent des similitudes avec le syndrome CACH/VWM. Ce d'autant que la présence de lésions pigmentaires n'est pas constante dans les formes familiales de leucodystrophies pigmentaires (Letournel *et al.*, 2003), et que certaines leucodystrophies pigmentaires s'associent à une insuffisance ovarienne (Verghese *et al.*, 2002). De ce fait, certains arguments sont en faveur d'une unicité de pathologies entre ces deux phénotypes, sans que cela ne soit formellement prouvé à l'heure actuelle.

Aspects génétiques

Il s'agit d'un syndrome de transmission autosomique récessive décrit dans un grand nombre d'ethnies. Dans les populations du bassin méditerranéen avec un fort taux de consanguinité, la fréquence du syndrome CACH/VWM est la même que dans le nord de l'Europe, à l'opposé d'une autre leucodystrophie cavitaire récessive autosomique, la leucodystrophie avec mégalencéphalie et kystes (MLC), très rare dans les populations d'Europe du Nord.

La mise en évidence du premier locus en 3q27 impliqué dans ce syndrome s'est d'ailleurs faite à partir d'un isolat génétique du nord des Pays-Bas (Leegwater *et al.*, 1999). Elle a permis ensuite l'identification de mutations dans le gène codant pour la sous-unité epsilon d'un facteur d'initiation de la traduction (*EIF2B5*) puis dans les quatre gènes *EIF2B1*, 2, 3, 4 codant pour les quatre autres sous-unités du facteur eIF2B, alpha, bêta, gamma et delta (Leegwater *et al.*, 2001 ; van der Knaap *et al.*, 2002) confirmant l'hétérogénéité génétique du syndrome. L'analyse de 148 patients a révélé une grande diversité allélique (77 mutations). Les mutations touchent dans 68 p. 100 des cas la sous-unité epsilon (*EIF2B5*), 19 p. 100 la bêta (*EIF2B2*), 12 p. 100 la delta (*EIF2B4*), 4 p. 100 la gamma (*EIF2B3*) et 2 p. 100 l'alpha (*EIF2B1*). Aucun patient double hétérozygote pour des mutations situées sur deux gènes différents n'a été identifié à ce jour. Les patients hétérozygotes pour ces mutations n'ont aucun signe clinique ni neuroradiologique. Deux mutations récurrentes, p.R113H (*EIF2B5*) et p.E213G (*EIF2B2*) sont retrouvées à l'état homozygote ou hétérozygote chez 51 p. 100 des patients. Elle est en revanche mise en évidence chez 90 p. 100 des patients présentant une forme juvénile ou adulte. Les formes sévères impliquent le plus souvent le gène *EIF2B5*, mais également les gènes *EIF2B2* et *EIF2B4* (van der Knaap *et al.*, 2003).



Diagnostic prénatal, conseil génétique

La mise en évidence des allèles mutés permet de proposer un diagnostic prénatal en cas de grossesse ultérieure pour les parents d'un sujet atteint. Le dépistage systématique des hétérozygotes pour l'allèle muté dans la fratrie de sujets atteints dans un but de conseil génétique n'est pas faite de façon systématique, du fait de la rareté des hétérozygotes porteurs de ces mutations dans la population générale. L'expressivité intrafamiliale plus variable dans les formes juvéniles ou adultes doit rendre particulièrement prudent par rapport à la possibilité de formes encore asymptomatiques dans la fratrie. Aucun diagnostic présymptomatique IRM ou moléculaire n'est actuellement conseillé, compte tenu de l'absence de traitement préventif efficace (cf chapitre thérapeutique).

Aucune mutation n'est retrouvée par séquençage systématique des régions codantes de ces cinq gènes dans 10 à 20 p. 100 des patients présentant un tableau clinique et neuroradiologique de CACH/VWM. Une forme dominante de début adulte avec un tableau typique de syndrome CACH/VWM chez un homme et sa mère sans mutation identifiée dans les régions codantes des cinq gènes *EIF2B* a été récemment rapportée (Labauge *et al.*, 2005).

Aspects physiopathologiques

eIF2B est un facteur ubiquitaire et hautement conservé entre les espèces. Présent dans toutes les cellules de l'organisme, il intervient dans l'activation d'un autre facteur d'initiation de la traduction protéique constitutif du complexe de pré-initiation de la traduction : eIF2. Le facteur eIF2 est activé grâce à l'activité intrinsèque du facteur eIF2B qui permet d'échanger une molécule de GDP par une molécule de GTP (activité Guanine Exchange Factor (GEF) d'eIF2B) (Fogli *et al.*, 2003b). Une diminution de l'activité GEF du facteur eIF2B a été mise en évidence dans les lymphoblastes des patients CACH/VWM mutés pour un des gènes *EIF2B* (Fogli *et al.*, 2004b ; van der Knaap *et al.* ; van Kollenburg *et al.*, 2006a). Cette diminution est corrélée à la sévérité du phénotype clinique et pourrait servir de test biochimique des formes liées à des mutations eIF2B (Fogli *et al.*, 2004b). L'implication du facteur eIF2B dans la régulation de l'initiation de la traduction protéique au cours d'un stress cellulaire pourrait expliquer le rôle déclenchant et aggravant de facteurs environnementaux comme les infections virales ou les traumatismes crâniens. Les mutations du facteur eIF2B pourrait contrer le mécanisme protecteur visant à diminuer, lors du stress cellulaire, la synthèse de protéines dénaturées. L'accumulation de telles protéines perpétue le stress cellulaire, aboutissant à la mise en place d'un véritable cercle vicieux.

Dans ce syndrome, l'atteinte préférentielle de la substance blanche pourrait être liée à une susceptibilité particulière de la substance blanche au stress cellulaire. En effet, de récentes études ont montré que la réponse dite UPR (*Unfolded Protein Response*), déclenchée en cas de stress et visant à éviter les surcharges de protéines dénaturées au niveau du *reticulum* endoplasmique, était activée de façon anormale exclusivement dans la substance blanche de cerveaux de patients CACH/VWM et de manière prédominante dans les oligodendrocytes et les astrocytes (van der Voorn *et al.*, 2005 ; van Kollenburg *et al.*, 2006b). L'atteinte de la substance blanche pourrait également s'expliquer par un effet délétère des mutations eIF2B (par des mécanismes encore inconnus) sur le développement anténatal de la substance blanche mais aussi d'autres organes tel que les ovaires, la chambre antérieure de l'œil, le rein. Une étude portant sur la maturation des cellules souches cérébrales obtenues lors de l'autopsie d'un sujet décédé de forme infantile tardive de CACH/VWM en comparaison à un sujet « contrôle » suggère également une perturbation de la maturation des astrocytes (Dietrich *et al.*, 2005). L'analyse protéomique du LCR de patients CACH/VWM a également montré une anomalie du profil de glycosylation de la transferrine spécifiquement produite par les plexus choroïdes et les oligodendrocytes dans le LCR (Vanderver *et al.*, 2005).

Deux processus interviendraient donc dans l'expressivité des pathologies liées aux anomalies du gène *eIF2B* : d'une part un trouble du développement dont la sévérité serait corrélée à l'âge de début de la maladie et à l'altération de l'activité GEF d'eIF2B, et d'autre part une susceptibilité au stress cellulaire faisant intervenir des facteurs d'environnement mais aussi d'autres gènes impliqués dans la lutte contre le stress cellulaire pouvant expliquer la variabilité d'expression des formes adultes.



Aspects thérapeutiques

Aucun traitement spécifique n'existe actuellement. La lutte contre le stress cellulaire par la prévention des infections virales grâce à la vaccination et l'éviction de risques de traumatismes crâniens est proposée. Une vigilance particulière en milieu spécialisé doit être assurée dans les 8-10 jours après un événement susceptible de représenter un stress cellulaire, en particulier interventions chirurgicales, traumatismes crâniens même minimes. Une prise en charge multidisciplinaire (neurologue, rééducateur, gastro-entérologue, anesthésiste, ergothérapeute,...) est le plus souvent nécessaire en raison de l'atteinte multifocale et de la possibilité d'aggravation en raison de facteurs externes, notamment anesthésies générales.

En phase aiguë, l'utilisation de corticoïdes s'est montré parfois efficace. Cette thérapeutique n'a cependant aucune efficacité à long terme pour prévenir les épisodes de dégradation.

Dans ce but des activateurs de l'énergétique cellulaire peuvent se discuter. L'acetolozamide (Diamox®) a parfois une efficacité sur les céphalées chroniques, invalidantes.

Références

- Biancheri R, Rossi A, Di Rocco M *et al.* (2003). Leukoencephalopathy with vanishing white matter: an adult onset case. *Neurology*, 61: 1818-1819.
- Bluml S, Philippart M, Schiffmann R *et al.* (2003). Membrane phospholipids and high-energy metabolites in childhood ataxia with CNS hypomyelination. *Neurology*, 61: 648-654.
- Black DN, Booth F, Watters GV *et al.* (1988). Leukoencephalopathy among native Indian infants in northern Quebec and Manitoba. *Ann Neurol*, 24: 490-496.
- Dietrich J, Lacagnina M, Gass D *et al.* (2005). EIF2B5 mutations compromise GFAP+ astrocyte generation in vanishing white matter leukodystrophy. *Nat Med*, 11: 277-283.
- Federico A, Scali O, Stromillo ML *et al.* (2006). Peripheral neuropathy in vanishing white matter disease with a novel EIF2B5 mutation. *Neurology*, 67: 353-355.
- Fogli A, Boespflug-Tanguy O. (2006). The large spectrum of eIF2B related diseases. *Biochem. Soc. Trans*, 34: 22-29.
- Fogli A, Dionisi-Vici C, F. Deodato F *et al.* (2002a). A severe variant of CACH/VWM leukoencephalopathy related to EIF2B5 mutation. *Neurology*, 59: 1966-68.
- Fogli A, Wong K, Eymard-Pierre E *et al.* (2002b). Cree Leukoencephalopathy and Vanishing White Matter Disease are Allelic at the Eucaryotic Translation Initiation Factor 2B5 Locus. *Ann Neurol*, 52: 506-10.
- Fogli A, Rodriguez D, Eymard-Pierre E *et al.* (2003a). Ovarian Failure related to eukaryotic initiation factor 2B mutations. *Am J Hum Genet*, 72: 1544-1550.
- Fogli A, Rodriguez D, Eymard-Pierre E, Boespflug-Tanguy O. (2003b). eIF2B, un facteur d'initiation de la traduction impliqué dans les pathologies de la substance blanche cérébrale. *Medecine Sciences*, 19: 1-3.
- Fogli A, Schiffmann R, Bertini E *et al.* (2004a). The Effect of Genotype on the Natural History of eIF2B-Related Leukodystrophies. *Neurology*, 62: 1509-1517.
- Fogli A, Schiffmann R, Hugendubler L *et al.* (2004b). Decreased Guanine Nucleotide Exchange Factor activity in eIF2B-mutated patients. *European Journal Human Genetics*, 12: 561-566.
- Francalanci P, Eymard-Pierre E, Dionisi-Vici C *et al.* (2001). Fatal infantile leukodystrophy: a severe variant of CACH/VWM syndrome, allelic to chromosome 3q27. *Neurology*, 57: 265-70.
- Hanefeld F, Holzbach U, Kruse B *et al.* (1993). Diffuse white matter disease in three children: an encephalopathy with unique features on magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuropediatrics*, 24: 244-8.



Labauge P, Gelot A, Fogli A *et al.* (2006). Autosomal dominant leukodystrophy and childhood ataxia with central hypomyelination syndrome. *Ann Neurol*, in press.

Labauge P, Fogli A, Castelnovo G *et al.* (2005). Dominant form of vanishing white matter-like leukoencephalopathy. *Ann Neurol*, 58: 634-639.

Leegwater PA, Konst AA, Kuyt B *et al.* (1999). The gene for leukoencephalopathy with vanishing white matter is located on chromosome 3q27. *Am J Hum Genet*, 65: 728-34.

Leegwater PA, Vermeulen G, Konst AA *et al.* (2001). Subunits of the translation initiation factor eIF2B are mutant in leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Nat Genet*, 29: 383-8.

Letournel F, Etcharry-Bouyx F, Verny C *et al.* (2003). Two clinico-pathological cases of a dominantly inherited, adult onset orthochromatic leucodystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74: 671-673.

Mascalchi M, De Grandus D, Ginestroni A *et al.* (2006). Early MR imaging and spectroscopy appearance of eIF2B-related leukoencephalopathy. *Neurology*, 67: 537-538.

Ohtake H, Shimohata T, Terajima K *et al.* (2004). Adult-onset leukoencephalopathy with vanishing white matter with a missense mutation in EIF2B5. *Neurology*, 62: 1601-1603.

Rodriguez D, Gelot A, della Gaspera B *et al.* (1999). Increased density of oligodendrocytes in childhood ataxia with diffuse central hypomyelination (CACH) syndrome: neuropathological and biochemical study of two cases. *Acta Neuropathol (Berl)*, 97: 469-80.

Schiffmann R, Moller JR, Trapp BD *et al.* (1994). Childhood ataxia with diffuse central nervous system hypomyelination. *Ann Neurol*, 35: 331-40.

Schiffmann R, Tedeschi G, Kinkel RP *et al.* (1997). Leukodystrophy in patients with ovarian dysgenesis. *Ann Neurol*, 41: 654-661.

van der Knaap MS, Barth PG, Gabreels FJ *et al.* (1997). A new leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology*, 48: 845-55.

van Der Knaap MS, Leegwater PA, Konst AA *et al.* (2002). Mutations in each of the five subunits of translation initiation factor eIF2B can cause leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Ann Neurol*, 51: 264-270.

van der Knaap MS, Leegwater PA, van Berkel *et al.* (2004). Arg113His mutation in eIF2Bepsilon as cause of leukoencephalopathy in adults. *Neurology*, 62: 1598-1600.

van der Knaap MS, van Berkel CG, Herms J *et al.* (2003). eIF2B-Related Disorders: Antenatal Onset and Involvement of Multiple Organs. *Am J Hum Genet*, 73: 1199-1207.

van der Voorn JP, van Kollenburg B, Bertrand G *et al.* (2005). The unfolded protein response in vanishing white matter disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 64: 770-775.

Vanderver A, Schiffmann R, Timmons M *et al.* (2005). Decreased asialotransferrin in cerebrospinal fluid of patients with childhood-onset ataxia and central nervous system hypomyelination/ vanishing white matter disease. *Clin Chem*, 51: 2031-2042.

van Kollenburg B, Thomas AA, Vermeulen G *et al.* (2006a). Regulation of protein synthesis in lymphoblasts from vanishing white matter patients. *Neurobiol Dis*, 21: 496-504.

van Kollenburg B, van Dijk J, Garbern J *et al.* (2006b). Glia-specific activation of all pathways of the unfolded protein response in vanishing white matter disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 65: 707-715.

Verghese J, Weidenheim K, Malik S, Rapin I. (2002). Adult onset pigmentary leukodystrophy with ovarian dysgenesis. *Eur J Neurol*, 9: 663-670.

Vermeulen G, Seidl R, Mercimek-Mahmutoglu S *et al.* (2005). Frights is a provoking factor in vanishing white matter disease. *Ann Neurol*, 57: 560-563.

Wong K, Armstrong RC, Gyure KA *et al.* (2000). Foamy cells with oligodendroglial phenotype in childhood ataxia with diffuse central nervous system hypomyelination syndrome. *Acta Neuropathol (Berl)*,



100: 635-46.

Rev Neurol (Paris) 2007 ; 163 : 8-9, 793-799