

L'adrénoleucodystrophie liée à l'X ou le piège de la banalisation des troubles psycho-cognitifs de l'enfant

X-linked adrenoleukodystrophy or the trap of making commonplace of child's psycho-cognitive disorders

V. Dupont, M. Gierche, D. Roland, L. Joachim et C. Vanhelleputte

Service de Pédiatrie, C.H.U. Tivoli

RESUME

Un garçon de 10 ans est référé au service de pédiatrie pour régression des performances scolaires et troubles du comportement. La clinique évolue depuis deux ans dans un contexte de séparation des parents. Vu la dégradation clinique, le patient est adressé au pédopsychiatre. Un bilan somatique est réalisé et met en évidence des lésions de la substance blanche évoquant le diagnostic d'une adrénoleucodystrophie liée à l'X (X-ALD), confirmé par le bilan métabolique. Aucun traitement curatif ne sera proposé vu le stade de la maladie ; le patient décède moins de deux ans plus tard.

L'X-ALD est une maladie dégénérative de la substance blanche d'une prévalence estimée à 1/20.000 cas dans le monde. Le gène muté, situé sur le bras long du chromosome X, code pour une protéine transmembranaire peroxysomiale. Plus de 500 mutations sont connues et entraînent un trouble de la β -oxydation des acides gras. Plusieurs phénotypes existent sans relation phénotype-génotype.

Le diagnostic d'X-ALD repose principalement sur l'IRM cérébrale, et le dosage sanguin des acides gras à très longue chaîne.

La greffe allogénique de moelle osseuse, seul traitement curatif connu, ne peut être réalisé qu'au stade asymptomatique (via les dépistages) ou précoce. Sans traitement, le pronostic de survie au moment du diagnostic est en moyenne de 3 ans. Le conseil génétique et les différents dépistages (prénatal, néo-natal et familial) sont donc indispensables pour améliorer ce pronostic. La vigilance reste cruciale face aux troubles psycho-cognitifs de l'enfant.

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 46-51

ABSTRACT

A 10-year old boy is referred to the pediatric ward for regression of school performance and behavior problems. The clinic has been evolving for two years in a context of parental separation. Given the clinical deterioration, the patient is sent to child psychiatrist. A complete somatic check-up is achieved, he reveals white matter lesions suggesting the diagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) confirmed by the metabolic assay. No curative treatment will be offered given the stage of the disease ; the patient dies within two years.

The X-ALD is a degenerative disease of the white matter having a prevalence estimated at 1/20.000 cases worldwide. The mutated gene, located on the long arm of chromosome X, encodes a peroxisomal membrane protein. Over 500 mutations are known and cause a disorder of fatty acids β -oxidation. Several phenotypes exist without phenotype-genotype relationship.

The diagnosis of X-ALD is mainly based on brain magnetic resonance and blood very long chain fatty acids (VLCFA) blood level.

Allogenic hematopoietic stem cell transplantation, only known cure can be achieved in patients with asymptomatic (from screening) or early stage. Without treatment, the survival prognosis at diagnosis is an average of 3 years. Genetic counseling and screenings (pre-natal, neo-natal and family) are essentials to improve this diagnosis.

Vigilance is crucial when dealing with child's psycho-cognitive disorders.

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 46-51

Key words : adrenoleukodystrophy, psycho-cognitive, demyelination, behavior

CAS CLINIQUE

Un jeune garçon de 10 ans est référé au service de pédiatrie par le pédopsychiatre pour mise au point de troubles du comportement et de régression psychocognitive.

Les antécédents du patient sont sans particularité, hormis une appendicectomie en juillet 2002. Il est l'enfant unique de parents en bonne santé. Il n'y a pas de pathologies psychiatriques ou neurologiques dans son histoire familiale.

Les troubles du comportement, caractérisés en partie par de l'agressivité et associés à un isolement social, ont débuté deux ans avant l'admission et surviennent dans un contexte de séparation des parents. La régression des performances scolaires s'est installée l'année suivante. Un suivi paramédical est instauré. Le psychologue consulté a posé le diagnostic de dépression secondaire aux difficultés familiales. En une année, le QI total du patient a chuté de 102 à 46 (QI verbal 53, performance 48). Cette régression spectaculaire des acquis et la majoration des troubles du comportement conduisent à la prise d'un avis pédopsychiatrique et à une mise au point organique.

A l'admission, les céphalées récurrentes entreprenant l'ensemble du crâne constituaient l'unique plainte. Les signes de dégradation psychocognitive sont évidents. Le patient présente des bouffées agressives, de la soliloquie, de la boulimie et des hallucinations (auditives, tactiles et visuelles). Son discours est déstructuré, délirant, et parasité par l'émission de sons variés (par exemple : cris d'animaux).

L'examen physique est caractérisé par une obésité tronculaire. L'examen neurologique met en évidence des mouvements stéréotypés. Les pupilles sont isocores. La force motrice est conservée, avec des réflexes ostéotendineux normaux et symétriques et des réflexes cutanéoplantaires indifférents. Il n'y a pas d'instabilité à la marche ou en station debout, ni d'adiadococinésie. L'évaluation ne peut pas être plus approfondie car les tests nécessitant une compréhension des consignes sont irréalisables dans ce contexte clinique.

Les premières analyses sanguines ont révélé un syndrome inflammatoire (globules blancs : 16.430 /mm³ dont 76 % de neutrophiles ; vitesse de sédimentation : 67 mm/h ; CRP : 7,6 mg/dl) associé à des sérologies infectieuses négatives. L'EEG a mis en évidence une souffrance cérébrale généralisée et les images de tomodensitométrie cérébrale sans contraste évoquent une leucodystrophie. L'analyse du liquide céphalo-rachidien a décelé une protéinorachie élevée (51 mg/dl) associée à une formule cytologique normale (éléments nucléés : 2,8/mm³ ; hématies : 0/mm³). Les cultures aérobie, anaérobie et virale resteront négatives.

Les résultats tomodensitométriques sont alors complétés par une résonance magnétique cérébrale. Des images de type hypersignal en pondération T2 sont observées dans la substance blanche profonde et sous-corticale de l'étage supra-tentorial jusqu'au splénium du corps calleux et aux capsules internes, tandis que la partie haute des lobes frontaux est épargnée. Ces images de leucopathie évoquent en premier lieu une adrénoleucodystrophie cérébrale (figure).

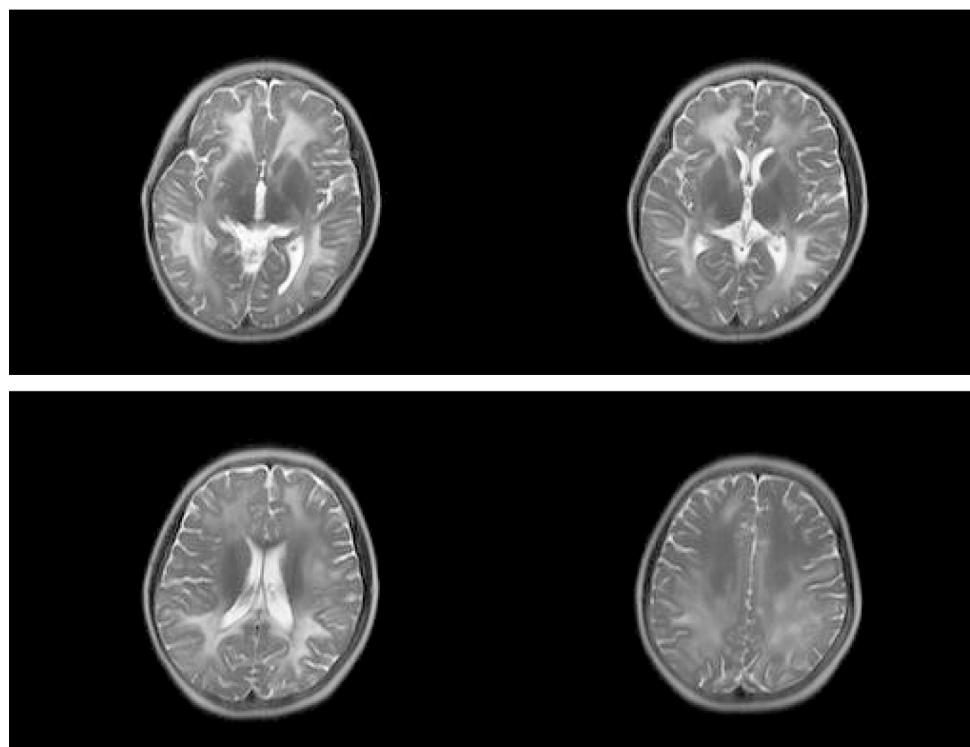


Figure : Plages hypersignales en séquence T2 de la substance blanche profonde et sous-corticale de l'étage supra-tentorial, atteignant le splénium du corps calleux et les capsules internes.

Pour étayer le diagnostic, un dosage des acides gras à très longues chaînes plasmatiques (AGTLCs) a été réalisé. De plus, l'analyse de l'activité de l'arylsulfatase A leucocytaire a été demandée, afin d'éclairer le diagnostic différentiel entre l'adréno-leucodystrophie liée à l'X et la leucodystrophie métachromatique. L'activité de l'arylsulfatase A se révèle normale, excluant cette dernière hypothèse. Par contre, les AGTLCs plasmatiques sont élevés, et en particulier les chaînes C26 ainsi que les ratios C26/C22 et C24/C22. Le diagnostic d'adrénoleucodystrophie liée à l'X est donc posé.

Des dosages plasmatiques de cuivre, de céruloplasmine et de plomb ont également fait partie du bilan, en vue d'éliminer la maladie de Wilson ou une intoxication au plomb. Bien que la maladie de Wilson puisse se déclarer dans sa forme neuropsychiatrique par des symptômes comportementaux et/ou psychiatriques subtils avec régression des performances scolaires, les lésions cérébrales concernent essentiellement la substance grise. L'intoxication au plomb quant à elle provoque une encéphalopathie dont la clinique (vomissements, épilepsie, altération de l'état de conscience) et l'imagerie (atteinte de la substance grise et de la substance blanche sous-corticale) sont incompatibles avec le tableau de notre patient. Néanmoins une étude récente a mis en évidence chez un nourrisson une atteinte limitée à la substance blanche dans un contexte d'intoxication chronique au plomb¹. Enfin, l'évaluation clinique a été complétée par un test de stimulation surrénalienne à l'ACTH, un examen ophtalmologique, des potentiels évoqués auditifs (BERA) et des potentiels évoqués visuels (PEV). Une acuité visuelle diminuée et des temps de latence de PEV allongés seront les seuls résultats positifs.

Le stade avancé de la maladie au moment du diagnostic n'a pas permis de proposer au patient une greffe allogénique de moelle osseuse, qui est le seul traitement curatif.

Après trois mois d'évolution, les premiers signes d'atteintes motrices se sont ajoutés au tableau clinique (hyporéflexie des membres inférieurs et faiblesse à la marche). Il faut souligner que la fonction surrénalienne est restée intacte.

Une tétraparésie spastique s'est installée progressivement, associée à des troubles de la déglutition et à de l'incontinence anale et mictionnelle. Cet état grabataire a conduit à des infections respiratoires à répétition. Le patient a reçu un traitement de confort (relaxants musculaires et neuroleptiques) associé à des soins palliatifs à domicile. En parallèle, un soutien psychologique a été proposé à la famille. Le jeune patient est décédé d'insuffisance respiratoire, seize mois à partir du diagnostic.

Le dépistage familial de la maladie mettra en évidence des taux élevés d'acides gras à très longues chaînes chez la maman et normaux chez la tante

maternelle. Cette dernière refusera de réaliser le *screening* chez son fils âgé alors de 8 ans.

DISCUSSION

L'adrénoleucodystrophie est une maladie peroxysomiale neurodégénérative liée à l'X. Elle affecte les systèmes nerveux central et périphérique ainsi que les fonctions surrénalienne et testiculaire. Son incidence est estimée à environ 1/20.000 naissances (1/17.000 à 1/21.000) en incluant les hémizygotés et les formes symptomatiques chez les femmes hétérozygotés²⁻⁴.

Le gène muté (ABCD1) situé sur le bras long du chromosome X (q28) code pour une protéine peroxysomiale appelée ALD (AdrenoLeucoDystrophy Protein). Plus de 500 mutations différentes ont été décrites sans qu'il y ait de relations entre phénotype et génotype. Plusieurs formes cliniques sont retrouvées chez des patients porteurs de la même mutation et ayant un lien de parenté⁵.

La protéine ALD est un hémitransporteur de la paroi peroxysomiale : sa mutation entraîne une altération de la bêta-oxydation des acides gras, et l'accumulation cellulaire et extracellulaire d'acides gras à très longues chaînes (VLCFA/AGTLC). Le mécanisme physiopathologique liant l'accumulation des AGTLCs et la destruction cellulaire n'est pas élucidé²⁻³.

Il existe plusieurs phénotypes d'X-ALD, leur classification est basée sur la clinique et varie selon les auteurs. Sept formes cliniques sont décrites : l'ALD cérébrale de l'enfant (5-10 ans ; 31-35 % des cas), l'ALD de l'adolescent (aussi dite non inflammatoire ; 10-15 ans ; 4 à 7 %), l'ALD cérébrale de l'adulte (2 % des cas), l'adrénomyélongueuropathie avec atteinte cérébrale démyélinisante (20-45 ans ; 10-12 % des cas), l'adrénomyélongueuropathie simple (20-60 ans ; 25-30 %), l'insuffisance surrénalienne isolée (maladie d'Addison, 5-40 ans) et l'insuffisance gonadotrope (> 20 ans)²⁻⁶.

Certaines patientes hémizygotés présentent des symptômes d'adrénomyélongueuropathie de sévérité variable mais sans atteinte cérébrale ou surrénalienne².

L'adrénoleucodystrophie cérébrale de l'enfant consiste en une atteinte centrale avec altération des fonctions cognitives, sensorielles et motrices. Plusieurs formes cliniques sont décrites sur base des premières régions cérébrales atteintes.

La forme pariéto-occipitale (2 cas/3) se déclare cliniquement à un âge moyen de 7 ans mais les lésions cérébrales apparaissent environ deux ans plus tôt au niveau du splénium du corps calleux⁶. Les premiers symptômes sont cognitifs, comportementaux et psychiatriques⁷. Dans un deuxième temps s'ajoute la détérioration des fonctions visuelle, auditive et motrice conduisant à un état grabataire pouvant perdurer 2 à 3 ans. En cas de forme frontale (1 cas/5), d'apparition plus tardive et d'évolution plus lente, les troubles de

l'attention et des fonctions exécutives précèdent l'atteinte motrice unilatérale. Les deux dernières formes consistent pour l'une en une atteinte pyramidale uni- ou bilatérale, longtemps asymptomatique et pour l'autre en une atteinte initiale des voies auditives. Cette dernière n'est symptomatique qu'à l'apparition des lésions occipitales ou frontales². L'insuffisance surrénalienne fait partie du tableau clinique dans la plupart des cas (90 % minimum)^{2-4,6}.

Le diagnostic repose principalement sur le dosage plasmatique des AGTLCs et sur la résonance magnétique cérébrale (la tomographie par émission de positons étant moins sensible aux stades précoces de la maladie). La sensibilité du dosage des AGTLCs chez les patients mâles porteurs d'une mutation du gène ABCD1 est de 100 %²⁻⁷. La résonance magnétique cérébrale met en évidence des zones hyperintenses en signal Flair et T2 intéressant uniquement la substance blanche³⁻⁸. L'IRM est également utile dans le suivi des patients asymptomatiques. Les choix thérapeutiques se basent en partie sur une évaluation radiologique de 34 *items* (Loes score)⁴. L'ampleur de l'atteinte est également évaluée par des tests neurophysiologiques et neuropsychologiques. Les PEV constituent un outil supplémentaire dans la décision thérapeutique. Un allongement du temps de latence du p100 (onde positive à 100 msec) est présent au stade précoce de la maladie. Dans la littérature, d'autres altérations du tracé, spécifiques à la période asymptomatique, ont été signalées⁹. Sur le plan neuropsychologique, le QI de performance diminue alors que le QI verbal est conservé au stade asymptomatique. Une évaluation psycho-cognitive régulière s'intègre dans le suivi de base des patients¹⁰.

Ce tableau clinique très évocateur par la clinique et les résultats de l'imagerie ne compte pas de véritable diagnostic différentiel. Avant l'apparition des symptômes purement neurologiques, le tableau peut orienter le diagnostic vers le syndrome d'hyperactivité. Ce diagnostic sera écarté dès la mise en évidence de lésions cérébrales à l'imagerie. L'atteinte de la substance blanche quant à elle pourrait évoquer une ADEM (encéphalomyélite disséminée aiguë) mais pas la clinique. En effet, l'ADEM est caractérisée par une apparition aiguë ou subaiguë des symptômes et la présence d'emblée de signes d'atteinte neurologique.

La plupart des autres leucodystrophies se déclarent dans les premières années de vie (par exemple : Syndrome d'Aicardi-Gouttières, Maladie de Krabbe, maladie de Pelizaeus Mezbacher *like*, maladie de Canavan, maladie d'Alexander, mégalencéphalie-leucodystrophie kyste). La maladie de Refsum se déclare plus tard (adolescence) mais les signes de neuropathie périphérique prédominent le tableau clinique inaugural. Dans la maladie d'Alexander, les fonctions cognitives sont préservées. La forme juvénile de la leucodystrophie métachromatique, due à un déficit enzymatique en arylsulfatase A (enzyme impliquée dans le métabolisme des cérebrosides sulfates), présente des similitudes cliniques avec l'X-ALD. Les

premiers symptômes sont d'ordre cognitif, ils précèdent l'atteinte motrice et débutent vers l'âge de 5 ans. L'analyse de l'activité de l'enzyme déficiente (l'arylsulfatase A) permet de faire le diagnostic différentiel. Dans la maladie de Zellweger, due à un trouble de la bêta-oxydation des acides gras, les AGTLCs plasmatiques sont également augmentés. Néanmoins, cette pathologie n'entre pas dans le diagnostic différentiel par sa clinique (dysmorphisme, trouble oculaire, atteintes hépatique et rénale, polymicrogyrie à l'IRM).

Traitement

L'unique traitement curatif de l'X-ALD est la greffe allogénique de moelle osseuse. L'huile de Lorenzo (riche en acides érucique et oléique), associée à une éviction totale des AGTLCs du régime alimentaire, permet une réduction du taux d'AGTLCs plasmatiques sans pour autant arrêter l'évolution des lésions cérébrales². Certains auteurs proposent de l'utiliser à titre préventif chez les patients asymptomatiques bien qu'aucun consensus ne soit établi¹¹.

La greffe de moelle osseuse ne peut être proposée à tous les patients. En effet, l'X-ALD une fois symptomatique est rapidement évolutive et les effets de la greffe non immédiats. Ce temps de latence s'accompagne d'une dégradation clinique trop importante dans les stades avancés de la maladie⁶. La balance risques-bénéfices n'est favorable que dans les stades précoces de la maladie. Les patients sont sélectionnés à partir de critères cliniques et radiologiques⁴. Une échelle basée sur le degré des symptômes et l'ampleur de leur répercussion sur l'autonomie du patient (*X-linked adrenoleukodystrophy-disability rating scale* ou ALD-DRS), mise au point aux USA, permet également d'orienter la décision thérapeutique⁶. Un taux de remplacement cellulaire de 80 % minimum est nécessaire pour obtenir une stabilisation voire une régression des lésions de démyélinisation. Le taux de mortalité associé au traitement est de 15-20 %².

Des essais en thérapie génique ont été réalisés pour traiter l'X-ALD. L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques transduites par un vecteur lentiviral exprimant le gène ABCD1 a permis d'obtenir des résultats similaires à la greffe allogénique de moelle osseuse. Grâce à ces techniques, des patients ne disposant pas de donneur HLA compatible ou de sang de cordon pourraient être traités. De plus, les risques d'une autogreffe sont inférieurs à ceux de l'allogreffe. D'autres essais cliniques sont nécessaires pour affiner les techniques et déterminer leur efficacité à long terme¹².

Conseil génétique

Le conseil génétique est proposé aux familles de nouveaux patients diagnostiqués. Il a pour but d'identifier les femmes porteuses auxquelles un diagnostic anténatal pourra être proposé lors d'une

éventuelle grossesse. A partir de ces femmes hémizygotés, les sujets masculins à dépister sont sélectionnés. Les porteurs asymptomatiques pourront ainsi être identifiés et suivis.

Le screening

Le *screening* familial consiste à doser les AGTLCs plasmatiques des membres de la famille susceptibles d'être porteurs. Mais le dosage d'AGTLCs est normal chez 5 à 20 % des femmes hémizygotés. Le dépistage dans ces cas consiste en une analyse génétique. Le dépistage prénatal est réalisé, si le caryotype fœtal est masculin, à partir d'une ponction de trophoblastes. Selon la connaissance ou non de la mutation maternelle, on procède par analyse génétique ou par dosage des AGTLCs et/ou de la protéine ALD. Cette technique est plus longue puisqu'elle nécessite la mise en culture des cellules trophoblastiques². Néanmoins, l'absence de corrélation génotype-phénotype rend la décision d'une interruption médicale de grossesse complexe et délicate.

L'intégration du dosage des AGTLCs dans le dépistage néonatal systématique semble judicieuse voire justifiée. En effet, un plus grand nombre de porteurs seraient identifiés et bénéficieraient du traitement approprié pour leur phénotype¹³⁻¹⁴.

Notons qu'environ 40 % des patients dépistés ne présenteront pas la forme cérébrale de la maladie. Ceci souligne l'importance d'un suivi complet (neurologique, neuropsychologique, radiologique et surrénalien) de manière régulière (biannuel la première décennie et annuel ensuite) afin de prendre la meilleure décision thérapeutique⁶.

CONCLUSION

L'adrénoleucodystrophie cérébrale de l'enfant est une maladie liée à l'X à l'issue fatale. Le diagnostic repose sur l'IRM cérébrale et le dosage sanguin des acides gras à très longues chaînes. A l'heure actuelle, la greffe allogénique de moelle osseuse est l'unique issue thérapeutique curative. Elle ne peut être proposée qu'aux patients qui sont à un stade précoce ou asymptomatiques. Ces derniers sont issus des dépistages (anténatal, néonatal ou familial) à la suite duquel un suivi clinique et radiologique est réalisé régulièrement afin de proposer le traitement adéquat au moment opportun.

Un *screening* néonatal systématique permettrait d'améliorer le taux de porteurs diagnostiqués et d'augmenter le nombre de patient potentiellement traitables.

Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques et la thérapie génique permettront probablement d'améliorer les techniques curatives et d'élargir les critères de sélection des patients pouvant bénéficier d'un traitement. Les résultats des premiers essais cliniques de thérapie génique sont

encourageants et offrent une perspective curative pour les patients ne pouvant être greffés, faute de compatibilité. Ce cas clinique souligne le danger que représente la banalisation des troubles cognitifs et comportementaux du jeune enfant. Les pathologies organiques doivent intégrer le diagnostic différentiel des tableaux cliniques d'allure psychiatrique ou psychopathologique. Dans ces situations, la vigilance du clinicien et une anamnèse familiale rigoureuse s'imposent afin de poser le bon diagnostic le plus précocement possible.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jitendra KS, Suvasini S, Mahesh K *et al.* : Lead encephalopathy in an infant mimicking a neurometabolic disorder. *J Child Neurol* 2010 ; 25 : 390
2. Aubourg P : Adrénoleucodystrophie liée à l'X. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007 ; 68 : 403-11
3. Ji Hyung Kim, Hyon J Kim : Childhood X-linked Adrenoleukodystrophy : Clinical-Pathologic Overview and MR Imaging Manifestations at Initial Evaluation and Follow-up. *RadioGraphics* 2005 ; 25 : 619-31
4. Mahmood A, Raymond GV, Dubey P, Peters C, Moser HW : Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy : a comparison study. *Lancet Neurol* 2007 ; 6 : 687-92
5. Moser H, Dubey P, Fatemi A : Progress in X-linked adrenoleukodystrophy. *Curr Opin Neurol* 2004 ; 17 : 263-9
6. Peters C, Charnas LR, Tan Y *et al.* : Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy : the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood* 2004 ; 104 : 881-8
7. Sedel F, Baumann N, Turpin JC, Lyon-Caen O, Saudubray JM, Cohen D : Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. *J Inherit Metab Dis* 2007 ; 30 : 631-41
8. Loes DJ, Fatemi A, Melhem ER *et al.* : Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2003 ; 61 : 369-74
9. Furushima W, Inagaki M, Gunji A, Kaga M, Yamazaki H, Horiguchi T : Evaluation of preclinical onset in patients with the childhood adrenoleukodystrophy- usefulness of visual cognitive function and evoked potential tests. *No To Hattatsu* 2008 ; 40 : 301-6
10. Kaga M, Furushima W, Inagaki M, Nakamura M : Early neuropsychological signs of childhood Adrenoleukodystrophy. *Brain & Development* 2009 ; 31 : 558-61
11. Moser HW, Raymond GV, Lu SE *et al.* : Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's Oil. *Arch Neurol* 2005 ; 62 : 1073-80
12. Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC *et al.* : Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy. *Science* 2009 ; 326 : 818-23
13. Mahmood A, Dubey P, Moser HW, Moser A : X-linked adrenoleukodystrophy : therapeutic approaches to distinct phenotypes. *Pediatr Transplantation* 2005 ; 9 (Suppl 7) : 55-62
14. Bodamer OA, Hoffman GF, Lidner M : Expanded newborn screening in Europe 2007. *J Inherit Metab Dis* 2007 ; 30 : 439-44

Correspondance et tirés à part :

V. DUPONT
C.H.U. Tivoli
Service de Pédiatrie
Avenue Max Buset 34
7100 La Louvière
E-mail : virginie_dupont@hotmail.com

Travail reçu le 16 avril 2010 ; accepté dans sa version définitive
le 15 juin 2010.