



Clarisse Carra-Dallière
Montpellier-Nîmes

sous la direction du Pr Pierre Labauge

Histoire naturelle des leucodystrophies avec mutation EIF2B

**Étude rétrospective multicentrique de 24 cas
adultes**

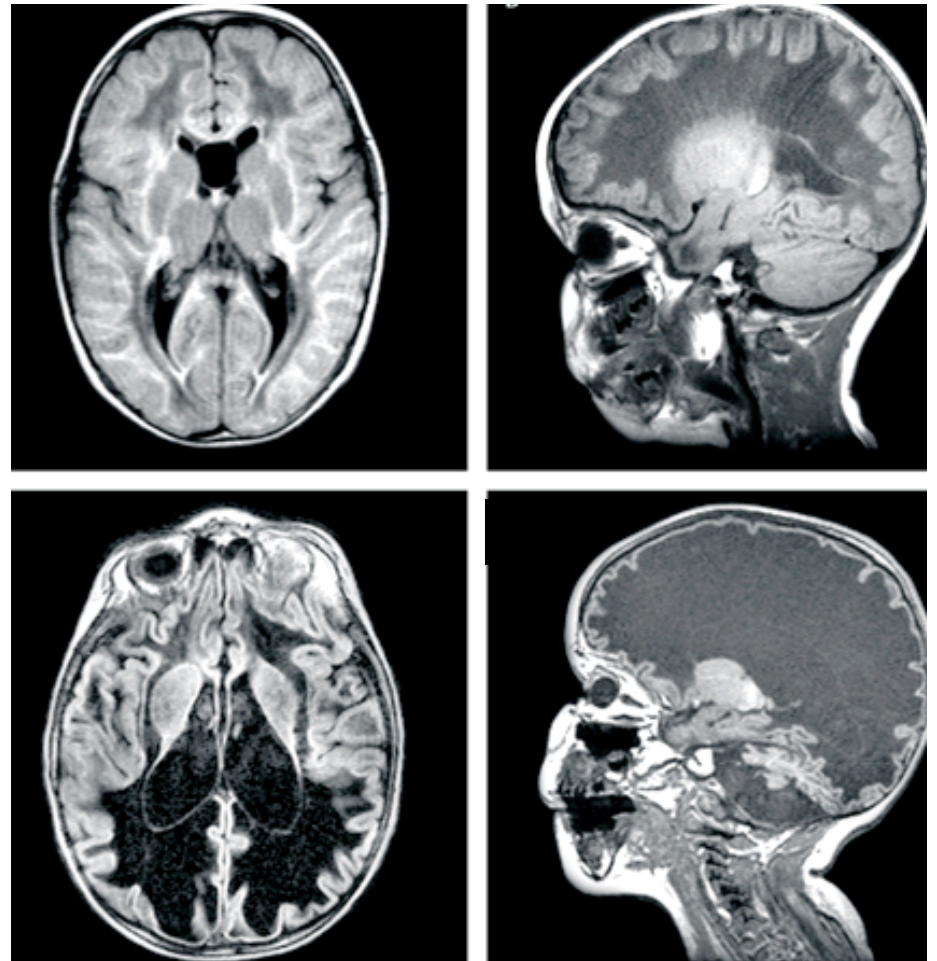
Journée des Nouveautés de la Recherche Clinique
14 janvier 2011

A new leukoencephalopathy with vanishing white matter

M.S. van der Knaap, MD, PhD; P.G. Barth, MD, PhD; F.J.M. Gabreëls, MD, PhD; E. Franzoni, MD; J.H. Begeer, MD, PhD; H. Stroink, MD; J.J. Rotteveel, MD, PhD; and J. Valk, MD, PhD

NEUROLOGY 1997;48:845-855

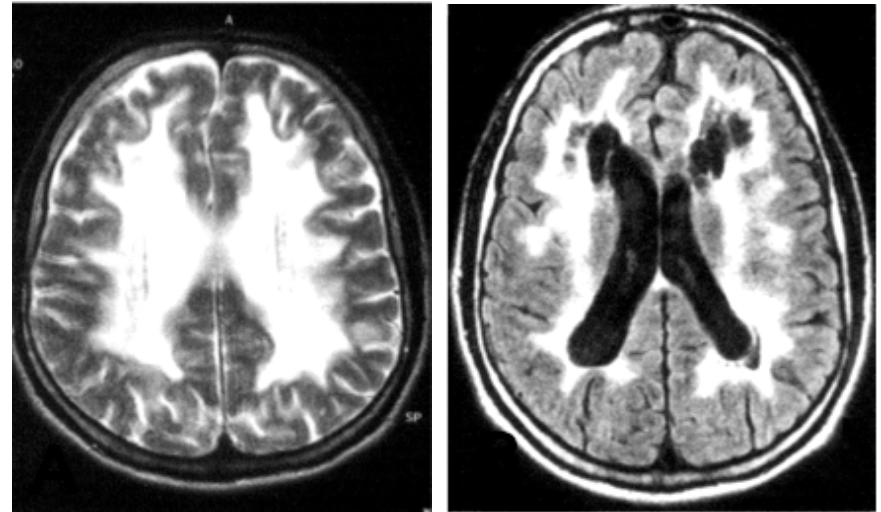
- 1^{ères} descriptions par Schiffman (1994): “*CACH syndrome*”
- Transmission récessive
- Forme infantile
 - Début: 2 - 6 ans
 - Sd cérébello-spastique progressif
 - Episodes paroxystiques de dégradation rapide
- IRM: aspect caractéristique



CACH / VWM: Formes adultes

- Variabilité phénotypique

- Ataxie cérébelleuse
- Syndrome pyramidal spastique
- Démence sous-corticale progressive
- Tableau psychiatrique
- Epilepsie



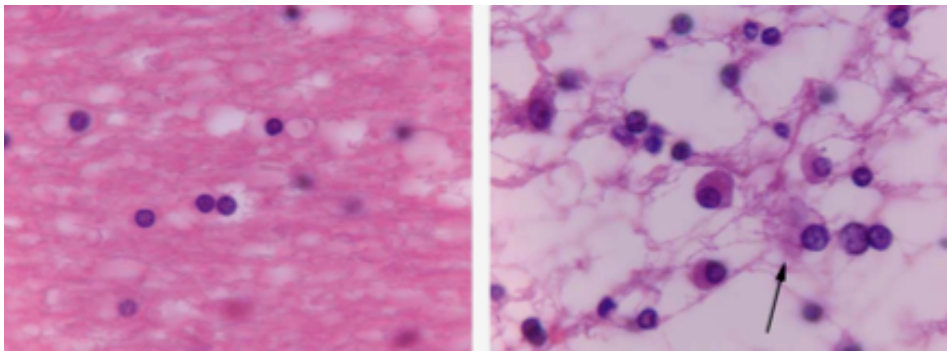
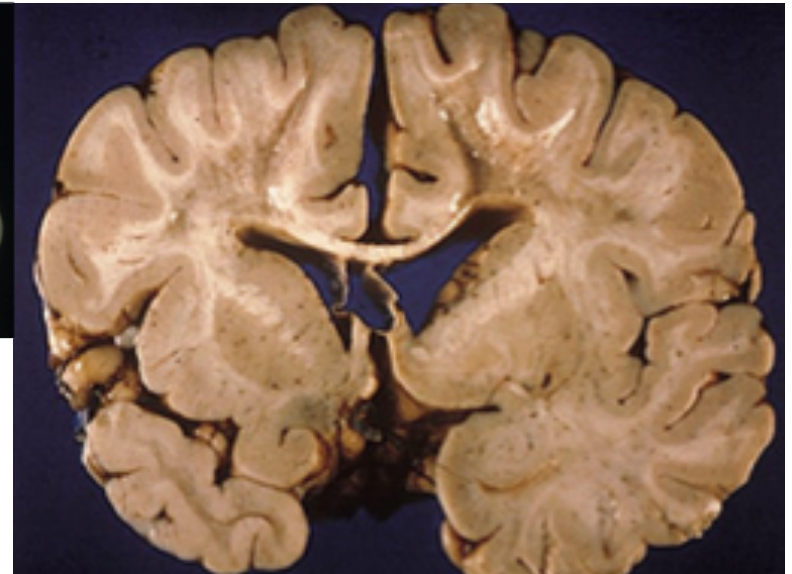
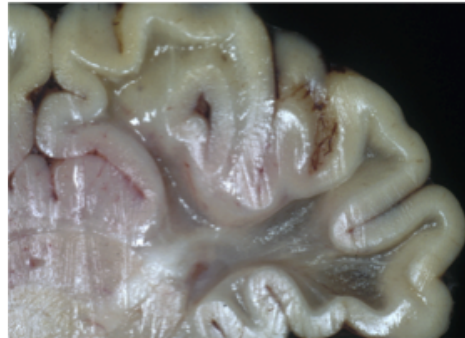
Leukoencephalopathy with vanishing white matter:: An adult onset case
R. Biancheri, A. Rossi, M. Di Rocco, M. Filocamo, J. C. Pronk, M. S. van der Knaap
and P. Tortori-Donati
Neurology 2003;61;1818-1819

- Evolution

- Sévérité inversement proportionnelle à l'âge de début
- Episodes aigus de détérioration rapide moins caractéristiques

CACH / VWM: Neuropathologie

- Aspect gélatineux
- Raréfaction SB
- Dégénérescence kystique
- Régions frontales et pariétales



- Pâleur de la SB
- Amincissement gaines de myéline
- Pas de réaction inflammatoire
- Astrocytes dysmorphiques
- Oligodendrocytes vacuolisés
- Respect SG

Génétique

The Gene for Leukoencephalopathy with Vanishing White Matter Is Located on Chromosome 3q27

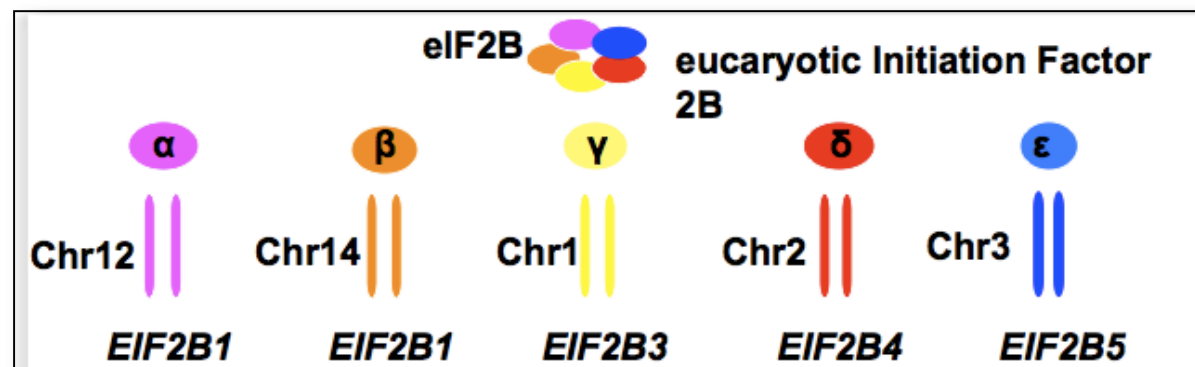
Peter A. J. Leegwater,^{1,2} Andrea A. M. Konst,¹ Bertus Kuyt,³ Lodewijk A. Sandkuijl,⁴ Sakku Bai Naidu,⁵ Cees B. M. Oudejans,¹ Ruud B. H. Schutgens,¹ Jan C. Pronk,³ and Marjo S. van der Knaap²

Am. J. Hum. Genet. 65:728–734, 1999

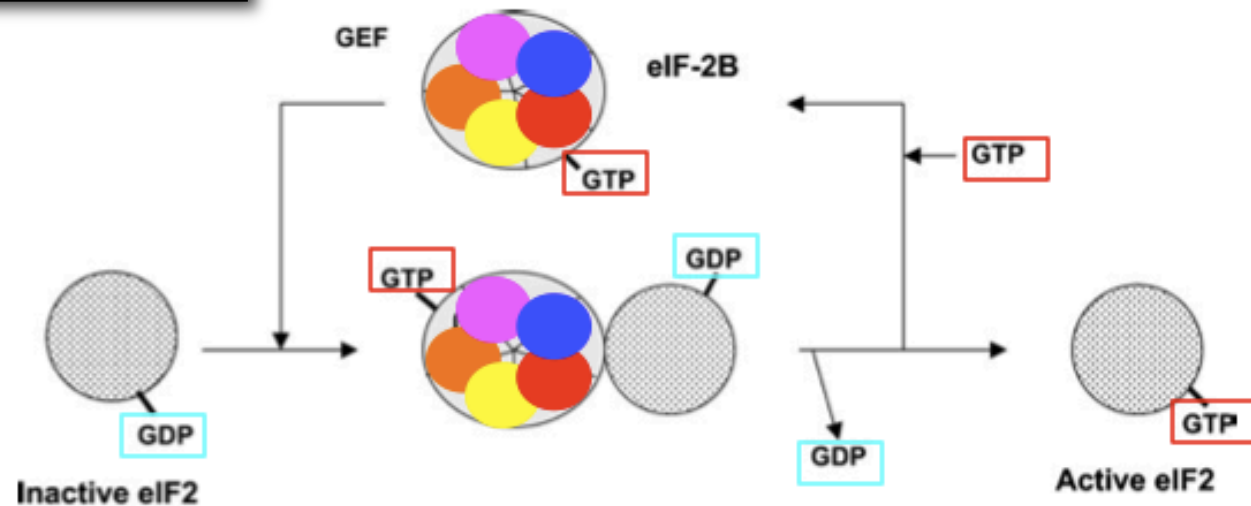
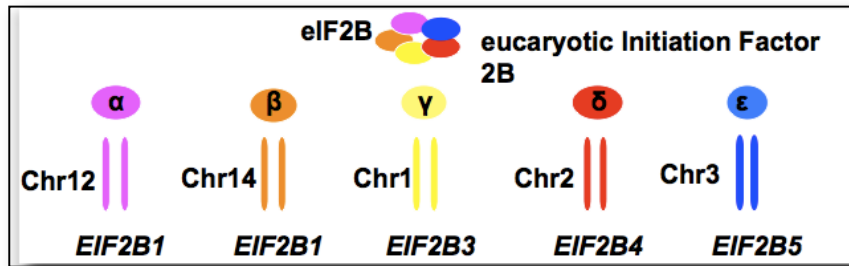
- Identification du 1^{er} gène en 1999:

EIF2B5 (chr 3) code pour sous-unité epsilon d'un facteur de traduction protéique: eIF2B

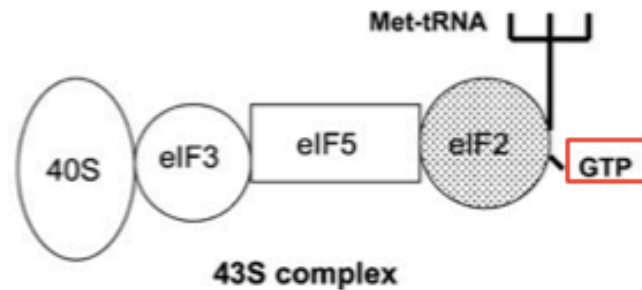
- 5 gènes



Physiopathologie



Traduction protéique



Élargissement du spectre phénotypique

- **Formes néonatales ou congénitales avec atteinte multiviscérale**

eIF2B-Related Disorders: Antenatal Onset and Involvement of Multiple Organs

Marjo S. van der Knaap,¹ Carola G. M. van Berkel,² Jochen Herms,³ Rudy van Coster,⁵ Martina Baethmann,⁴ Sakkubai Naidu,⁶ Eugen Boltshauser,⁷ Michèl A. A. P. Willemsen,⁸ Barbara Plecko,⁹ Georg F. Hoffmann,¹⁰ Christopher G. Proud,¹¹ Gert C. Scheper,¹ and Jan C. Pronk²

Am. J. Hum. Genet. 73:1199–1207, 2003

- **Ovarioleukodystrophies**

Ovarian Failure Related to Eukaryotic Initiation Factor 2B Mutations

Anne Fogli,¹ Diana Rodriguez,² Eléonore Eymard-Pierre,¹ Françoise Bouhour,³ Pierre Labauge,⁴ Brandon F. Meaney,⁵ Susan Zeeman,^{5,6} Christine R. Kaneski,⁷ Raphael Schiffmann,⁷ and Odile Boespflug-Tanguy¹

Am. J. Hum. Genet. 72:1544–1550, 2003

- **Formes à début tardif pauci-symptomatiques: déclin cognitif isolé...**



Naissance du concept d'EIF2Bpathies

Etude rétrospective multicentrique de 24 patients adultes

Objectif: description des caractéristiques cliniques, neuroradiologiques et évolutives des patients adultes présentant une mutation EIF2B

Résultats: présentation clinique

Début

- **N= 24 (H:5 / F:19)**
- **Age moyen: 30 ans (extr: 12-62)**
- **Symptômes initiaux**
 - **Sd pyramidal 8/24 (33%)**
 - **Ataxie cérébelleuse 7/24 (29%)**
 - **Déclin cognitif 6/24 (25%)**
 - **Trouble psychiatrique 3/24 (13%)**
- **Prédominance féminine (SR 3,8/1)**
 - **Insuffisance ovarienne 6/19 (32%)**

Résultats: présentation clinique

Évolution clinique

(Durée moyenne suivi= 11 ans, extr.2-35)

- Décès: n = 2 (33 et 35 ans)
 - Aggravation brutale après état de mal épileptique / TC
- Evolution : progressive : 91% (PP > SP)
 - Asymptomatique: 1 (14 ans de suivi)
- Handicap
 - Troubles de la marche 83% (20/24)
 - Ataxique, spastique, cérébello-spastique ou sous-cortico-frontale
 - Perte de la marche: 36% des survivants (8/22)
 - EDSS moyen 5,6 (0 à 9,5), Barthel 63/100

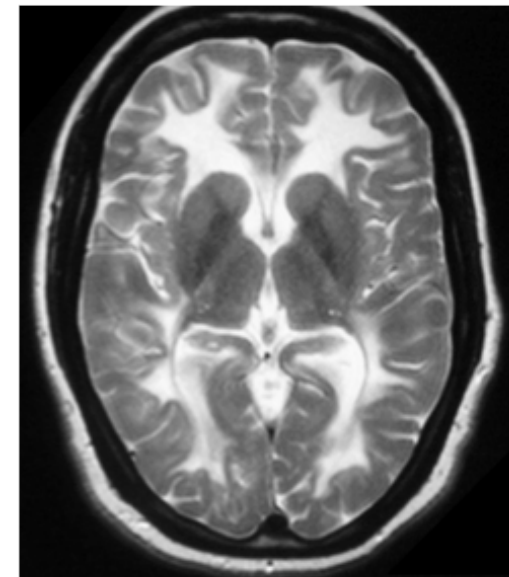
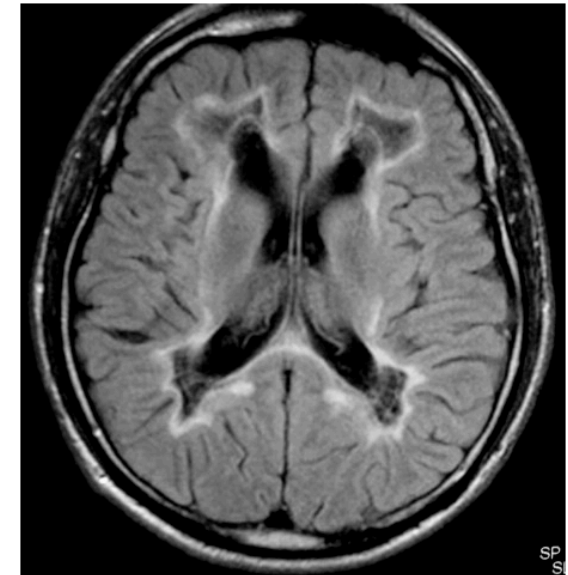
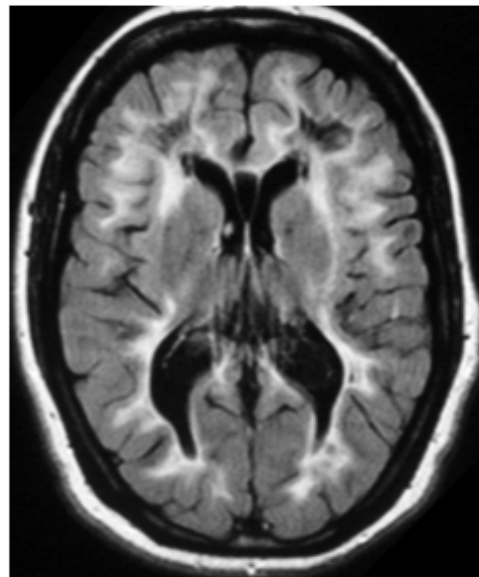
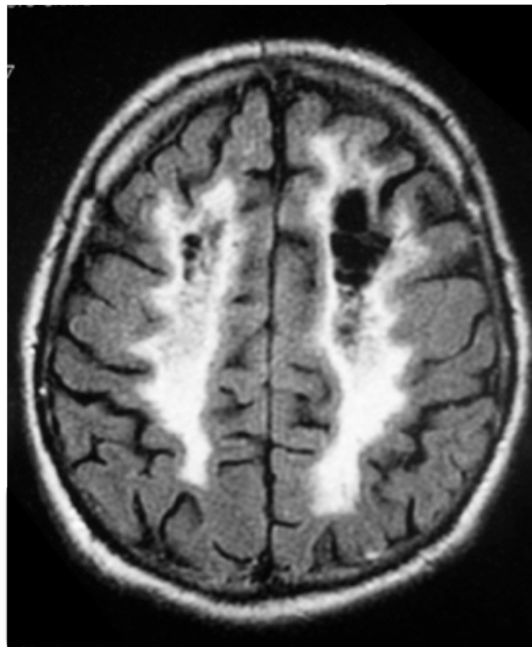
Résultats: présentation clinique

Évolution clinique

- **Signes associés**
 - **Épilepsie: 33% (8/24)**
 - **Insuffisance ovarienne: 58% femmes (11/19)**
 - **Démence: 67 % (14/21)**
 - **MMSE moyen 19,8**
 - **BREF 9,4**
 - **handicap moteur + important dans le groupe avec atteinte cognitive (EDSS 6,4 versus 3,7)**
- **Aggravations brutales par facteurs de stress: 33 % (8/24)**
 - **TC minime, crise d'épilepsie, AVB, biopsie cérébrale sous AG**

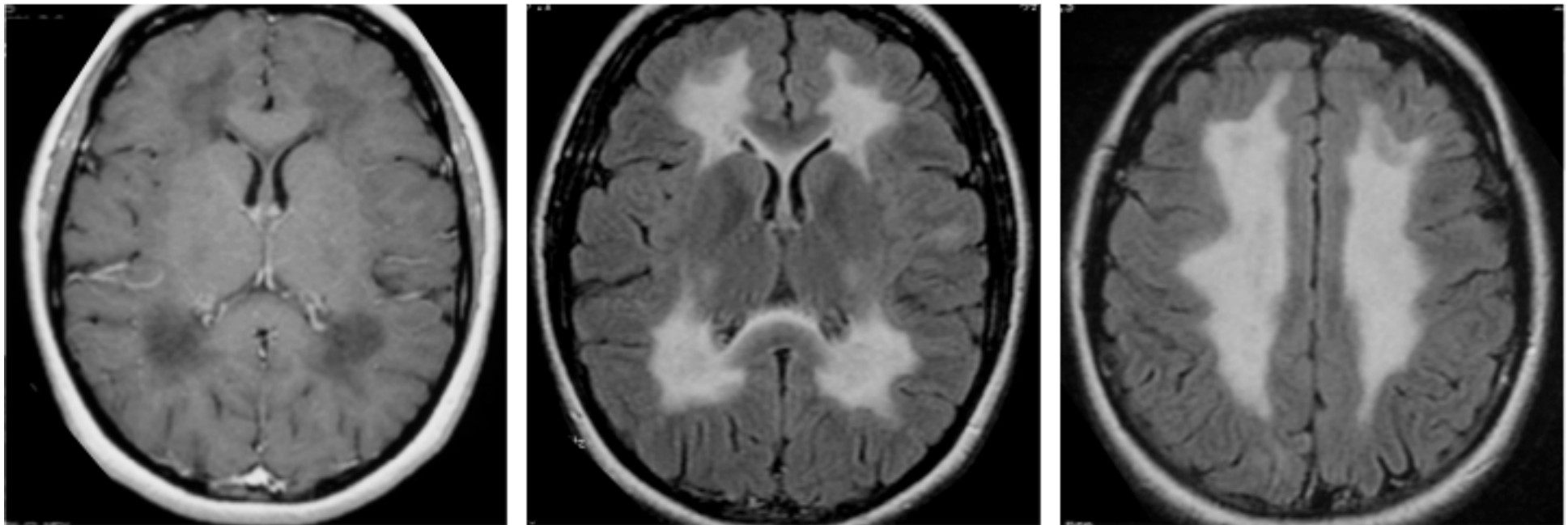
Résultats IRM

- Atrophie CSC 92% (22/24)
- Cavitations 83% (20/24)



Résultats IRM

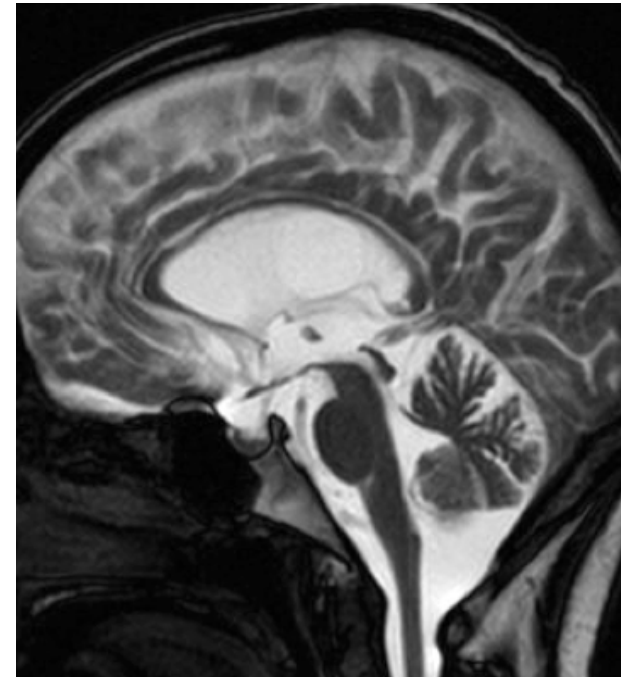
4 patients non cavitaires



Résultats IRM

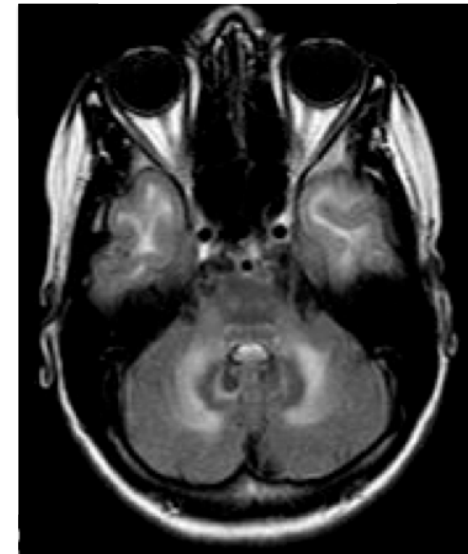
- **Atrophie CSC 92% (22/24)**
- **Cavitations 83% (20/24)**
- **Atteinte corps calleux 92% (22/24)**

hyperT2 ou atrophie ou les 2



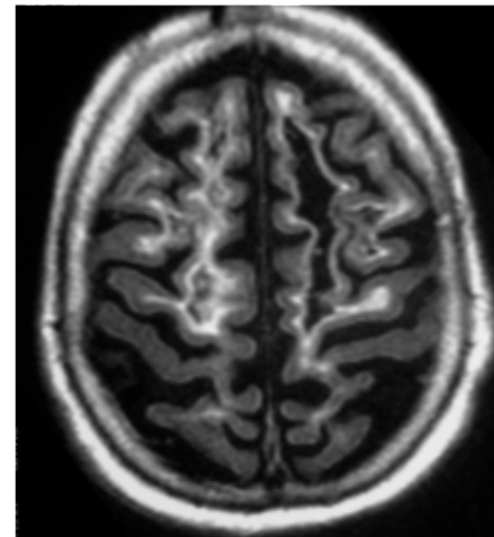
Résultats IRM

- Atrophie CSC 92% (22/24)
- Cavitations 83% (20/24)
- Atteinte corps calleux 92%
hyperT2 ou atrophie ou les 2
- HyperT2 cervelet 37% (9/24)
- Atrophie cervelet 67% (16/24)

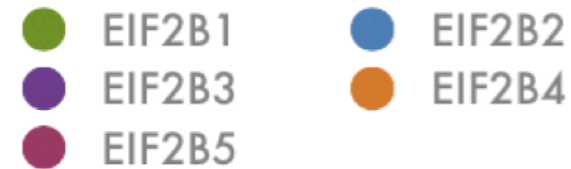


Résultats IRM

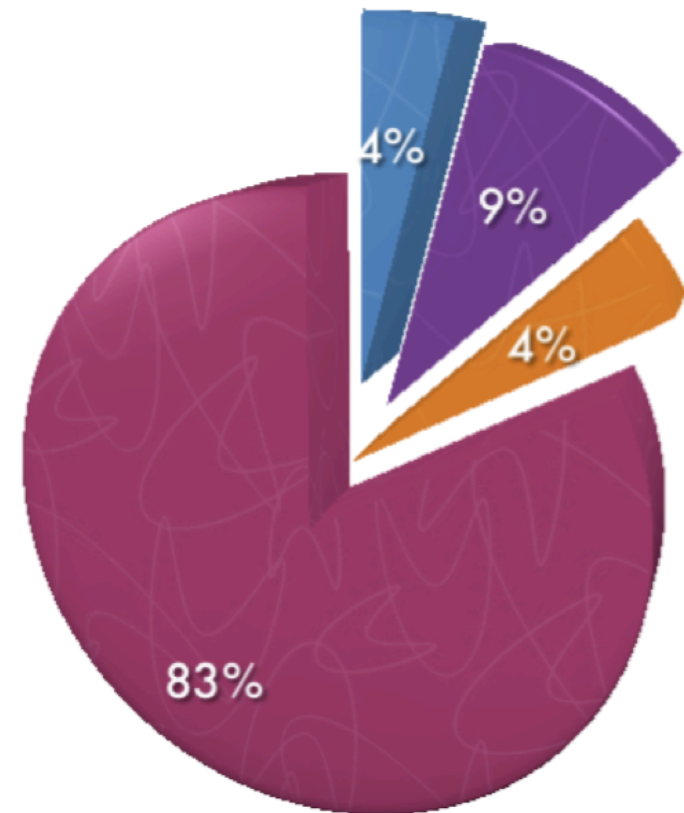
- **Atrophie CSC: 92% (22/24)**
- **Cavitations: 83% (20/24)**
- **Atteinte corps calleux 92%**
 - hyperT2 ou atrophie ou les 2
- **HyperT2 cervelet 37% (9/24)**
- **Atrophie cervelet 67% (16/24)**
- **Atrophie TC 29% (7/24)**
- **Atteinte fibres U 57% (13/24)**



Résultats génétiques



- **EIF2B5 +++ (20/24)**
 - 58% homozygotes R113H (14/24)
 - dans la littérature, associée à formes adultes, + lentement progressives
- Pas de corrélation génotype-phénotype



Conclusions

- **Leucodystrophies de l'adulte: groupe hétérogène d'affections, souvent source de difficultés diagnostiques**
- **Leucodystrophie non vasculaire de l'adulte d'origine indéterminée = penser à l'analyse des gènes EIF2B, a fortiori si**
 - **Insuffisance ovarienne**
 - **Aspect cavitaire à l'IRM**
 - **Episodes d'aggravation brutale**
- **R113H (EIF2B5): à rechercher en 1er**
- **Formes "CACH-like" sans mutation EIF2B: autres gènes ?**

Remerciements

- **Professeur Pierre Labauge (Directeur de Thèse)**
- **Professeur Odile Boespflug-Tanguy (Centre de référence maladies rares leucodystrophies)**
- **Centres investigateurs:**

Bordeaux (C.Goizet), Clermont-Ferrand (A.Fogli, L.Horzinski), Kremlin-Bicetre (C.Denier), Lorient (E.Sartori), Lyon (F.Bouhour, C.Confavreux, F.Mauguière, L.Peter, S.Vukusic), Nantes (D.Laplaud), Paris (M.Obadia, D.Rodriguez, F.Sedel), Saint-Etienne (J-C.Antoine), Strasbourg (F.Blanc, J.de Sèze), Tours (A-M.Guennoc)