

Présentations neurologiques des maladies lysosomales chez l'adulte

F. Sedel¹, J.-C. Turpin², N. Baumann²

¹ Fédération des maladies du système nerveux et centre de référence national « maladies lysosomales à expression neurologique », Hôpital de la Salpêtrière - Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris.

² Unité mixte de recherche INSERM U-711;UPMC, Hôpital de la Salpêtrière- Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris.

Tirés-à-part : F. SEDEL, Fédération des maladies du système nerveux, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47 Boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris CEDEX 13.

E-mail : frederic.sedel@psl.aphp.fr

RESUME

Les maladies lysosomales sont des maladies génétiques dues au défaut du catabolisme de certaines molécules complexes au sein du lysosome. Les progrès des techniques de greffe de moelle osseuse, de l'enzymothérapie et les thérapies par réduction du substrat permettent désormais d'envisager des traitements pour certaines d'entre elles. Ces maladies intéressent les psychiatres et les neurologues car elles peuvent se présenter à l'adolescence ou à l'âge adulte par des troubles psychiatriques ou neurologiques. Nous décrivons ces maladies, en portant notre intérêt sur les formes à début tardif pouvant être rencontrées en neurologie adulte. Nous avons classé les maladies lysosomales en 3 types : (1) les leucodystrophies (leucodystrophie métachromatique, maladie de Krabbe et maladie de Salla) ; (2) les maladies neurodégénératives ou à début psychiatrique (gangliosidoses à GM1 et GM2, maladie de Niemann Pick de type C, sialidose de type 1, céréoïde-lipofuscinoses, mucopolysaccharidose de type 3) ; (3) les maladies multisystémiques (maladie de Gaucher, maladie de Fabry, α et β mannosidoses, maladie de Niemann Pick de type B, fucosidose, maladie de Schindler/Kanzaki, mucopolysaccharidoses de type 1 et 2). Nous proposons une démarche diagnostique guidée par l'examen clinique, l'imagerie cérébrale, l'électromyogramme et l'échographie abdominale.

Mots-clés : Lysosome, erreurs innées du métabolisme, maladies métaboliques, adulte, leucodystrophie.

Summary

Neurological presentations of lysosomal diseases in adults

Lysosomal diseases represent a large group of genetic storage disorders characterized by a defect in the catabolism of complex molecules within the lysosome. Effective treatments are now possible for some of them given progresses in bone-marrow transplantation, enzyme replacement therapy and substrate reduction therapy. Neurologists and psychiatrists are concerned by these diseases because they can present in adolescence or adulthood with progressive neuropsychiatric signs. Here we focus on late-onset clinical forms which can be met in an adult neurology or psychiatric department. Lysosomal diseases were classified into 3 groups: (1) leukodystrophies (metachromatic leukodystrophy, Krabbe's disease and Salla's disease); (2) Neurodegenerative or psychiatric-like diseases (GM1 and GM2 gangliosidoses, Niemann Pick type C disease, sialidosis type I, ceroid-lipofuscinosis, mucopolysaccharidosis type III); (3) multisystemic diseases (Gaucher's disease, Fabry's disease, α and β mannosidosis, Niemann Pick disease type B, fucosidosis, Schindler/Kanzaki disease, and mucopolysaccharidosis type I and II. We propose a diagnostic approach guided by clinical examination, brain MRI, electrodiagnostic studies and abdominal echography.

Key-words : **Lysosome, inborn errors of metabolism, hereditary metabolic diseases, leukodystrophy, adult onset.**

INTRODUCTION

Les lysosomes sont des organelles intracellulaires contenant des enzymes dont la fonction essentielle est de dégrader des molécules complexes afin d'en assurer le recyclage ou l'élimination. Les maladies lysosomales sont des affections génétiques rares, caractérisées par l'accumulation progressive de composés normalement éliminés au sein des lysosomes. L'anomalie génétique responsable de cette accumulation concerne le plus souvent une enzyme lysosomale, parfois une protéine membranaire, un récepteur intracellulaire ou une protéine activatrice. Environ 40 maladies lysosomales différentes ont été identifiées à ce jour. Elles touchent environ 5000 à 8000 naissances par an aux États-Unis ou en Europe (Wenger *et al.*, 2003). En général, l'âge de début et la sévérité des signes cliniques sont corrélés à l'activité résiduelle de l'enzyme ou de la protéine mutée. Ainsi, les formes avec activité résiduelle élevée sont moins sévères, et d'apparition plus tardive, que les formes à activité résiduelle faible ou nulle. En effet, si les maladies lysosomales touchent le plus souvent l'enfant et sont généralement graves, souvent létales, il existe des formes d'évolution plus lente. Celles-ci sont compatibles avec une survie à l'âge adulte ou débutent à des âges avancés de la vie et sont probablement sous-diagnostiquées.

La connaissance de ces pathologies paraît aujourd'hui indispensable : leur pronostic a été bouleversé par les progrès thérapeutiques réalisés. L'enzymothérapie est actuellement disponible pour la maladie de Gaucher, la maladie de Fabry, les mucopolysaccharidoses des types 1, 2 et 6, et la maladie de Pompe. Elle est à l'essai pour la leucodystrophie métachromatique et la maladie de Niemann Pick de type B. Enfin, de nouveaux traitements dont le principe repose sur l'inhibition de synthèse du substrat ou l'utilisation de molécules chaperonnes ont fait leur apparition ou sont à l'essai.

Schématiquement, on distingue trois types principaux de maladies lysosomales en fonction du composé qui s'accumule : les sphingolipidoses, les oligosaccharidoses et les mucopolysaccharidoses.

Les sphingolipidoses sont liées à l'accumulation de lipides complexes composés d'un noyau commun appelé céramide (un acide gras complexé à une sphingosine) couplé à un ou plusieurs dérivés glucidiques qui déterminent la nature du sphingolipide. L'atteinte clinique découle de la localisation préférentielle de ce dernier dans l'organisme : l'accumulation des gangliosides, naturellement abondants au sein des membranes neuronales, entraîne une maladie neurodégénérative centrale ; l'accumulation de sulfatides ou de galactocérébrosides, abondants dans la myéline centrale et périphérique, est responsable d'une leucodystrophie associée à une neuropathie démyélinisante ; l'accumulation de globo triaosylcéramides présents dans les cellules endothéliales est responsable d'une atteinte vasculaire diffuse (maladie de Fabry), etc. Le diagnostic de ces maladies repose en général sur des dosages enzymatiques spécifiques pouvant être réalisés dans le sérum, les leucocytes ou les fibroblastes.

Les oligosaccharidoses sont dues à la dégradation incomplète des chaînes glucidiques complexes constituant des glycoprotéines et dont elles modulent les propriétés physiques, antigéniques et biologiques (reconnaissance de récepteurs, adhésion cellulaire, coagulation...). L'atteinte clinique est souvent multisystémique. Elle comprend un syndrome dysmorphique, une atteinte viscérale, une atteinte osseuse et une atteinte neurologique (cette dernière pouvant toutefois rester isolée). Le test diagnostique de dépistage consiste en général à rechercher une excrétion anormale d'oligosaccharides dans les urines. Le diagnostic est ensuite confirmé par le dosage d'activités enzymatiques spécifiques.

Les mucopolysaccharidoses sont liées à la dégradation incomplète de protéoglycans (ou mucopolysaccharides), édifices macromoléculaires composés d'une partie protéique et de chaînes glucidiques complexes, constituants essentiels de la matrice extracellulaire. Là encore, l'atteinte clinique est le plus souvent multisystémique avec l'apparition d'un syndrome dysmorphique caractéristique, d'une atteinte viscérale et, plus rarement, d'une atteinte neurologique.. Les principales caractéristiques cliniques, radiologiques, biologiques et thérapeutiques des formes tardives des maladies lysosomales sont résumées dans le tableau 1. Nous n'aborderons pas la maladie de Pompe dont l'expression est essentiellement musculaire (voir Laforêt et al., ce numéro).

CLASSIFICATION CLINIQUE DES MALADIES LYSOSOMALES A EXPRESSION NEUROLOGIQUE

Les leucodystrophies

La leucodystrophie métachromatique

De transmission autosomique récessive, elle est due à un déficit en arylsulfatase A, enzyme lysosomale impliquée dans la dégradation des sulfatides dont la surcharge est responsable d'une surcharge oligodendrocytaire et d'une démyélinisation centrale et périphérique progressives. Les formes débutant à l'âge adulte représenteraient 20 p. 100 des cas et l'âge de début peut atteindre la sixième décennie (Bosch *et al.*, 1978 ; Rauschka *et al.*, 2006). Ces formes de l'adulte débutent souvent par des troubles psychiatriques précédant l'apparition d'un syndrome sous-cortico-frontal et de troubles moteurs [paraparésie spastique, ataxie cérébelleuse, crises convulsives, atrophie optique et polyneuropathie démyélinisante souvent asymptomatique mais caractéristique (Baumann *et al.*, 1991)]. On a décrit des formes

monosymptomatiques se résumant parfois à une polyneuropathie motrice isolée (Fressinaud *et al.*, 1992) ou à un tableau psychiatrique pur sans polyneuropathie (Marcão *et al.*, 2005). Récemment, Raushka *et al.* (2006) ont rapporté l'existence de deux formes de l'adulte génétiquement distinctes ayant des modes de début différents: (1) une forme initialement motrice liée à la mutation P426L à l'état homozygote et caractérisée par une ataxie cérébelleuse, une paraparésie, puis une détérioration cognitive progressive avec troubles psychiatriques ; (2) une forme de début psychiatrique chez des patients porteurs de la mutation I179S à l'état hétérozygote au cours de laquelle des troubles comportementaux pouvant mimer une schizophrénie se complètent par un syndrome démentiel et des troubles moteurs (paraparésie, syndrome cérébelleux). La polyneuropathie, souvent asymptomatique paraît électriquement plus sévère dans les formes liées à la mutation P426L.

Dans tous les cas, l'IRM met en évidence une leucoencéphalopathie bilatérale et symétrique touchant préférentiellement la substance blanche périventriculaire sustentorielle, à prédominance frontale et épargnant relativement les fibres en U. Le diagnostic étiologique repose sur le dosage de l'arylsulfatase A dans les leucocytes. Ce test diagnostique n'est cependant pas suffisant car 1 à 2 p. 100 de la population est porteuse d'un pseudo-déficit en arylsulfatase A, où le déficit enzymatique ne s'accompagne ni de signes cliniques ni de signes de sulfatidurie ou autres signes de surcharge (Dubois *et al.*, 1975). Le diagnostic de leucodystrophie métachromatique doit donc être confirmé par la mise en évidence d'une accumulation de sulfatides dans les urines puis, éventuellement, par l'analyse moléculaire du gène de l'arylsulfatase A. Le seul traitement pouvant être discuté à l'heure actuelle est la greffe de moelle osseuse (Kidd *et al.*, 1998). L'enzymothérapie intraveineuse est à l'étude.

La maladie de Krabbe

De transmission autosomique récessive, elle est due à un déficit en galactocérébrosidase responsable d'une accumulation de galactocérébrosides et de galactosyl sphingosine, métabolite toxique pour les oligodendrocytes.

Une vingtaine de cas débutant à l'âge adulte ont été rapportés, dont un ayant débuté à 60 ans (Bataillard *et al.*, 1997 ; Wenger *et al.*, 2001 ; Bajaj *et al.*, 2002 ; Sabatelli *et al.*, 2002 ; Fontaine *et al.*, 2003 ; Henderson *et al.*, 2003 ; Farina *et al.*, 2000). À partir de l'analyse détaillée de ces 20 cas adultes publiés, on peut déduire la fréquence des différents signes cliniques : paraparésie spastique (65 p. 100 des cas), pieds creux (50 p. 100), neuropathie motrice démyélinisante asymétrique (50 p. 100), syndrome cordonnal postérieur (45 p. 100), atteinte bulbaire avec atrophie de la langue ou de l'hémi-langue et dysarthrie (35 p. 100). Les autres signes sont plus rares : syndrome cérébelleux modéré, troubles vésico-sphinctériens, polyneuropathie sensitive, démence, atrophie optique. En IRM on observe souvent une atteinte bilatérale et symétrique des faisceaux cortico-spinaux, parfois associée à une atteinte du splenium du corps calleux, des radiations optiques et de la substance blanche cérébelleuse (Fontaine *et al.*, 2003 ; Farina *et al.*, 2000). Exceptionnellement, l'IRM peut être normale (Bajaj *et al.*, 2002).

L'analyse du liquide céphalorachidien peut mettre en évidence une hyperprotéïnorachie mais le diagnostic repose sur le dosage de l'enzyme galactocérébrosidase. Le seul traitement pouvant être discuté est la greffe de moelle osseuse (Krivit *et al.*, 1998).

La Maladie de Salla

Décrite essentiellement en Finlande et en Suède, elle est due au défaut en sialine, transporteur de la membrane lysosomale assurant la sortie de l'acide sialique (ou acide N-acétylneuraminique) du lysosome. La forme modérée débute, dans l'enfance, par une hypotonie suivie d'une paraparésie spastique progressive, d'une ataxie, d'un retard psychomoteur et de traits un peu épaissis. La plupart des malades vivent jusqu'à l'âge adulte mais présentent une détérioration sévère des fonctions cognitives. L'IRM montre une hypomyélinisation diffuse ainsi qu'une hypoplasie du corps calleux. L'EMG peut mettre en évidence des signes de polyneuropathie démyélinisante (Varho *et al.*, 2000). Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence de l'accumulation accrue d'acide sialique libre dans les urines et les fibroblastes.

Les maladies neurodégénératives

Certaines maladies lysosomales affectent primitivement le système nerveux et entraînent un tableau de maladie neurodégénérative sans leucodystrophie.

La gangliosidose à GM2

Elle est due à un déficit en hexosaminidase impliquée dans la dégradation des gangliosides de type GM2. Cette enzyme, constituée d'un dimère de sous-unités α et β , possède deux isoformes : l'hexosaminidase A constituée d'une hétérodimère $\alpha\beta$ et l'hexosaminidase B, constituée d'un homodimère $\beta\beta$. On distingue la maladie de Tay Sachs, liée à des mutations du gène codant pour la sous unité α et dans laquelle seule l'hexosaminidase A est déficiente, de la maladie de Sandhoff où le gène codant pour la sous unité β est déficient, entraînant un déficit en hexosaminidases A et B. Ces formes sont létales vers 3 à 4 ans. La gangliosidose à

GM2 peut également se manifester à l'âge adulte (ces formes tardives sont parfois appelées « maladie de Tay-Sachs de début tardif »). Les signes neurologiques sont souvent précédés par des symptômes prémonitoires dans l'enfance : troubles de l'équilibre, maladresse, difficultés pour monter les escaliers, troubles psychiatriques (psychotiques ou bipolaires) récidivants (Neudorfer *et al.*, 2005). Les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés au moment du diagnostic sont des signes d'atteinte de la corne antérieure de la moelle, une ataxie cérébelleuse, un syndrome pyramidal réflexe et des troubles psychiatriques. Une dystonie, une paralysie supranucléaire du regard, une polyneuropathie sensitive douloureuse ou des troubles neurovégétatifs (hypersudation) peuvent également être observés (Navon, 1991 ; Neudorfer *et al.*, 2005). Les troubles cognitifs sont habituellement discrets et, contrairement aux formes pédiatriques, il n'existe en général pas de troubles visuels chez l'adulte (Zaroff *et al.*, 2004 ; Rucker *et al.*, 2004). Il faut noter l'existence de formes monosymptomatiques pouvant mimer une ataxie cérébelleuse sporadique, une dystonie focale ou généralisée (observations personnelles non publiées) ou une amyotrophie spinale (Navon *et al.*, 1997). L'évolution est généralement lente, sur plusieurs dizaines d'années (Neudorfer *et al.*, 2005). L'IRM est normale ou peut montrer une atrophie cérébelleuse, surtout s'il existe une ataxie clinique. Le diagnostic repose sur le dosage de l'activité des hexosaminidases A et B sur leucocytes ou fibroblastes. Le miglustat qui inhibe la synthèse des gangliosides de type GM2 est actuellement à l'essai.

La gangliosidose à GM1

Elle est due à un déficit en β -galactosidase, responsable de l'accumulation intraneuronale de gangliosides de type GM1. Le fait que la β -galactosidase soit également impliquée dans la

dégradation des mucopolysaccharides explique que cette maladie s'accompagne d'anomalies squelettiques associées ou même isolées dans la mucopolysaccharidose de type IV (maladie de Morquio de type B) et de l'excrétion urinaire de kératane sulfate. Les formes neurologiques chroniques de l'adulte (gangliosidose à GM1 de type 3) ont été décrites chez une cinquantaine de patients, surtout au Japon (Yoshida *et al.*, 1992). La maladie peut être révélée par une dysarthrie, une dystonie focale secondairement généralisée, un syndrome akinétorigide et, plus rarement, des mouvements choréo athétosiques (Muthane *et al.*, 2004 ; Roze *et al.*, 2005). Les troubles cognitifs sont peu marqués. Les anomalies osseuses sont fréquentes (cyphoscoliose, tassements vertébraux, hypoplasie de l'odontoïde, dysplasie de hanches). L'IRM cérébrale montre dans la moitié des cas un hypersignal sur les séquences T2 et FLAIR des parties postéro-inférieures des putamens (Muthane *et al.*, 2004 ; Roze *et al.*, 2005). Le miglustat, qui inhibe la voie de synthèse des gangliosides GM1, pourrait être efficace en théorie mais il n'existe pas de résultat publié à ce jour.

La maladie de Niemann-Pick de type C (NPC)

De transmission autosomique récessive, c'est une maladie neuro-viscérale liée à un trouble du transport intracellulaire du cholestérol et des glycolipides (Vanier et Millat, 2003). Deux gènes, NPC1 et NPC2 sont impliqués dans la survenue de la maladie. Le spectre clinique s'étend des formes néonatales, rapidement létales, aux formes chroniques de l'adulte. Par l'analyse de 68 cas, dont 13 sujets français, nous avons pu déterminer les grandes caractéristiques phénotypiques, biochimiques, génétiques et évolutives de la forme de l'adulte de la maladie de Niemann-Pick de type C (Sevin *et al.*, 2007). Cette forme de l'adulte était le plus souvent liée à un phénotype biochimique modéré (dit « variant ») correspondant à des

anomalies modérées du trafic intracellulaire du cholestérol, ce qui rend son diagnostic difficile. Les signes viscéraux étaient asymptomatiques et la présentation était celle d'une maladie psychiatrique ou neurodégénérative débutant à un âge moyen de 25 ans mais pouvant apparaître après 50 ans. À la phase d'état, les principaux signes cliniques étaient l'ataxie cérébelleuse (76 p. 100), l'ophtalmoplégie supranucléaire avec atteinte de la verticalité du regard (75 p. 100), la dysarthrie (63 p. 100), les troubles cognitifs (61 p. 100), les mouvements anormaux (58 p. 100), la splénomégalie (54 p. 100) et les troubles psychiatriques (45 p. 100). De façon caractéristique, tous les patients étudiés avaient présenté au moins un des trois signes suivants : une splénomégalie (clinique ou échographique) ; des troubles psychiatriques inauguraux ou une paralysie supranucléaire verticale. Un profil évolutif caractéristique paraissait se dégager : les signes viscéraux (hépatomégalie et splénomégalie) étaient souvent présents dès la petite enfance ; ils étaient peu évolutifs et rarement symptomatiques. Les signes corticaux (troubles psychiatriques, cognitifs et épilepsie) étaient le plus souvent révélateurs de l'atteinte du système nerveux, les troubles psychiatriques pouvant précéder d'une dizaine d'années les troubles neurologiques. Enfin, les signes d'atteinte des structures cérébrales profondes (ataxie, ophtalmoplégie supranucléaire, dysarthrie, dysphagie et cataplexie) devenaient quasi constants au cours de l'évolution de la maladie et étaient le plus souvent responsables du décès des patients. Celui-ci survenait en moyenne 12 ans après le début des signes psychiatriques ou neurologiques. Le diagnostic de la maladie repose sur la mise en évidence de l'accumulation de cholestérol libre dans des fibroblastes en culture à l'aide d'un colorant spécifique, la filipine, ainsi que sur la mise en évidence d'un défaut de ré-estérification du cholestérol exogène après charge en LDL.

Les céroïde-lipofuscinoses

Les céroïde-lipofuscinoses représentent un groupe de maladies de surcharge caractérisées, sur le plan neuropathologique, par l'accumulation de lipo-pigments auto fluorescents PAS et noir soudan positifs dans les lysosomes (Mole *et al.*, 2005 ; Haltia, 2003). Le défaut primitif responsable de l'apparition de ces agrégats est supposé être un défaut lysosomal de dégradation ou de recyclage de certaines protéines complexées à des lipides complexes. Le diagnostic peut se faire sur biopsies de peau, de rectum, voire biopsie cérébrale. Aux anciennes classifications reposant sur l'âge de début (formes infantile, infantile tardive, juvénile et adulte) et l'aspect des granules en microscopie électronique, a fait place une classification reposant sur la génétique (Mole *et al.*, 2005).

Deux formes principales peuvent être rencontrées en neurologie de l'adulte : la maladie de Batten (CLN3) et la maladie de Kufs (CLN4).

La maladie de Batten, de transmission autosomique récessive est due à des mutations du gène codant pour une protéine membranaire de fonction inconnue, la batténine. L'évolution est assez stéréotypée : vers 6-7 ans apparaissent des troubles visuels en rapport avec une rétinite pigmentaire, puis apparaissent rapidement des crises d'épilepsie tonico-cloniques généralisées et myocloniques, des troubles intellectuels (vers 8-9 ans) et des troubles moteurs (ataxie, syndrome extrapyramidal). Le décès survient en général avant 30 ans.

La maladie de Kufs, est hétérogène sur le plan génétique avec des formes de transmission autosomique dominantes et des formes de transmission autosomique récessives. Deux formes cliniques ont été décrites par Berkovic *et al.* (1988).

Le type A correspond à la forme épileptique évoquant un tableau d'épilepsie myoclonique progressive avec crises toniques et atoniques, myoclonies, ataxie progressive, syndrome pyramidal, extra pyramidal et démentiel.

Le type B est caractérisé par un syndrome démentiel associé à des troubles psychiatriques (troubles du comportement, psychose), un syndrome cérébelleux, des mouvements anormaux (tics, dyskinésies faciales).

Enfin, deux cas de CLN1 (mutations du gène de la palmitoyl protein thioesterase) ont été décrits chez des sœurs ayant présenté à l'âge adulte des troubles psychiatriques et un syndrome démentiel avec atrophie optique bilatérale (Van Diggelen *et al.*, 2001).

Le syndrome de Sanfilippo (mucopolysaccharidose de type 3)

Il se distingue cliniquement des autres mucopolysaccharidoses par une atteinte primitive du système nerveux central. Il existe quatre types de syndromes de Sanfilippo (MPS III-A à III-D) en fonction des enzymes déficientes. Ils ont en commun l'accumulation progressive d'héparane sulfate. Les troubles mentaux inauguraux sont au premier plan : retard mental, syndrome autistique, hyperactivité, agressivité, troubles du sommeil. L'évolution classique se caractérise par un syndrome démentiel avec tétraparésie conduisant à un état grabataire et au décès dans l'adolescence. La dysmorphie peut être très discrète voire absente. Quelques rares cas, débutant à l'âge adulte, ont également été rapportés au cours des trois types A, B et C (Berger-Plantinga *et al.*, 2004 ; Van Schrojenstein-de Valk *et al.*, 1987). Dans ces formes de l'adulte, on observait un léger retard mental puis un tableau neuropsychiatrique progressif pouvant débuter après 30 ans par des troubles du comportement et un syndrome démentiel sous-cortico frontal éventuellement associés à une dysarthrie, une hyperréflexie généralisée

ainsi que des troubles visuels en rapport avec une rétinite pigmentaire (Berger-Plantinga *et al.*, 2004).

La sialidose de type 1

C'est une oligosaccharidose due à un déficit en neuraminidase (également appelée sialidase) responsable, chez l'adolescent et l'adulte, du syndrome : « myoclonus-macula rouge cerise » (Federico *et al.*, 1991). Les signes cliniques apparaissent entre 8 et 20 ans, chez un patient ayant une intelligence normale. On remarque d'abord des myoclonies généralisées de repos et d'action, parfois associées à un opsoclonus. Apparaît ensuite une dégénérescence rétinienne non pigmentaire responsable d'une baisse progressive de l'acuité visuelle et de l'aspect caractéristique au fond d'œil de « macula rouge cerise ». Dans 50 p. 100 des cas environ, les patients présentent également des crises d'épilepsie généralisées tonico-cloniques. On peut également observer une ataxie cérébelleuse et une polyneuropathie démyélinisante (Steinman *et al.*, 1980). L'IRM encéphalique peut montrer une atrophie du cervelet. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une excrétion anormale d'oligosaccharides urinaires sialylés et sur le dosage de l' α -neuraminidase sur leucocytes et surtout sur fibroblastes en raison de l'instabilité de l'enzyme. Le traitement étiologique de cette maladie est avant tout symptomatique.

Les maladies multisystémiques

La maladie de Gaucher

Elle est due à un déficit en glucocérébrosidase, enzyme impliquée dans l'élimination des glucocérébrosides. L'accumulation de ce lipide complexe, secondaire au déficit enzymatique

est le plus souvent responsable d'une atteinte systémique associant thrombopénie, hépatosplénomégalie, atteinte osseuse sans troubles neurologiques (maladie de Gaucher de type 1). Toutefois dans de rares formes de la maladie (formes de type 2 et 3), l'atteinte neurologique est au premier plan. Si la forme de type 2 concerne uniquement les enfants (le décès survient avant 2 ans), la forme de type 3 débute à l'adolescence voire à l'âge adulte (King, 1975 ; Winkelmann *et al.*, 1983 ; Guimaraes *et al.*, 2003). Le mode initial du type 3 peut se résumer à un syndrome d'épilepsie myoclonique progressive mais celui-ci s'associe le plus souvent à un syndrome extrapyramidal, un syndrome cérébelleux, un syndrome pyramidal, une démence ainsi qu'une apraxie de l'horizontalité du regard très caractéristique. De nombreuses données suggèrent un *continuum* entre les formes neurologiques de la maladie (types 2 et 3) et le type 1. En effet, les patients ayant un type 1 peuvent présenter une astroglie des régions CA2-CA4 de l'hippocampe et du cortex calcarin (Wong *et al.*, 2004). De plus, de nombreuses publications ont rapporté des syndrome parkinsoniens atypiques chez des patients atteints de maladie de Gaucher de type 1 (Tayebi *et al.*, 2003 ; Cherin *et al.*, 2006). En comparaison avec ce qui est observé au cours de la maladie de Parkinson idiopathique, ces syndromes parkinsoniens ont un âge de début plus jeune, une dopa-sensibilité plus faible ou transitoire. Ils sont plus souvent associés à des troubles cognitifs et il existe des atypies neuropathologiques comme la présence de corps de Lewy dans les régions CA2-CA4 de l'hippocampe (Tayebi *et al.*, 2003, Wong *et al.*, 2004). Le diagnostic de la maladie de Gaucher repose sur le dosage de la glucocérébrosidase sur leucocytes ou fibroblastes. Deux types de traitements ont fait la preuve de leur efficacité : l'enzymothérapie, qui reste le traitement de première intention dans les formes systémiques modérées à sévères, et le miglustat qui inhibe la synthèse du glycosylcéramide et qui est actuellement réservé aux

patients ne tolérant pas l'enzymothérapie dans les formes modérées de la maladie. L'efficacité de ce dernier médicament dans la forme de type 3 est en cours d'évaluation.

La maladie de Fabry

De transmission récessive liée à l'X, elle est due à un déficit en α -galactosidase lysosomale, responsable de l'accumulation pathogène de céramides trihexosides dont le principal est le globotriaosylcéramide. Cette accumulation se fait essentiellement dans les lysosomes des cellules endothéliales (Desnick *et al.*, 2003) mais aussi, à un moindre degré, dans de nombreux autres types cellulaires expliquant l'atteinte multisystémique de la maladie. Chez l'homme hémizyote, les premiers symptômes apparaissent habituellement dans l'enfance mais parfois aussi au cours des deuxièmes ou troisièmes décades. Ils associent le plus souvent des acroparesthésies (crises douloureuses récurrentes touchant les extrémités, souvent déclenchées par l'effort, la chaleur, la fièvre ou le stress) ; des angiokératomes (dilatations veineuses sous-cutanées localisées préférentiellement entre l'ombilic et les genoux) et une hypohydrose (intolérance à la chaleur). L'examen ophtalmologique à la lampe à fente permet de retrouver une cornée verticillée (dépôts cornéens disposés en rayons de roue), souvent associée à des dépôts cristalliniens, voire une cataracte de teinte gris brun. Les atteintes cardiaques et rénales apparaissent à l'âge adulte et font la gravité de la maladie. Des accidents vasculaires cérébraux surviennent, dans la troisième décade, chez un tiers des hommes hémizyotes et peuvent être révélateurs de la maladie (Mitsias et Levine, 1996 ; Rolfs *et al.*, 2005). Il s'agit le plus souvent d'accidents ischémiques transitoires (AITs), parfois d'accidents ischémiques constitués. Ils sont liés à une atteinte des petites artères cérébrales mais dans 20 à 40 p. 100 des cas, on retrouve des dolicho-méga-vaisseaux. Dans plus de

60 p. 100 des cas, les AVCs intéressent le territoire vertébro-basilaire (atteinte auditive et/ou vestibulaire) et ont un caractère récidivant (Mitsias et Levine, 1996). En IRM, outre une possible leucoencéphalopathie vasculaire et des séquelles d'AICs, le plus souvent de petite taille, on peut observer dans environ 20 p. 100 des cas un hypersignal des pulvinares en séquence T1 (signe du pulvinar, Moore *et al.*, 2003). Les femmes hétérozygotes présentent des signes atténués de la maladie : ceux-ci se limitent en général à une cornée verticillée (70 p. 100 des cas), des angiokératomes (30 p. 100) ou des acroparesthésies (10 p. 100 des cas). Cependant les accidents ischémiques ainsi que la leucoencéphalopathie périventriculaire IRM seraient, pour certains, aussi fréquents que chez l'homme hémizygote (Mitsias et Levine, 1996). Le diagnostic de la maladie repose sur le dosage de l' α -galactosidase leucocytaire éventuellement complété par la recherche de globotriaosylcéramides urinaires en particulier chez les femmes hétérozygotes dont le dosage enzymatique peut être normal. Depuis plusieurs années, une enzyme recombinante est disponible pour le traitement de la maladie de Fabry. L'effet de ce traitement a été démontré sur l'atteinte cardiaque et rénale (Desnick *et al.*, 2003). Toutefois, l'effet sur la prévention des AVCs reste à déterminer.

La maladie de Niemann Pick de type B

Elle est due à un déficit en sphingomyélinase responsable d'une accumulation progressive de sphingomyéline dans les cellules du système des monocytes macrophages. La forme modérée, compatible avec une survie à l'âge adulte, est appelée type B (le type A correspond à la forme subaigüe neuronopathique sévère de l'enfant). Les patients atteints du type B présentent en général une hépato-splénomégalie depuis l'enfance, une hyperlipidémie, une infiltration pulmonaire et rarement des signes dysmorphiques. Les troubles neurologiques ou

ophtalmologiques sont rares mais on peut observer une polyneuropathie, une ataxie cérébelleuse, un retard mental ainsi que des modifications rétinienne avec halo maculaire voire macula rouge cerise (Wasserstein *et al.*, 2006, Obenberger *et al.*, 1999). L'IRM cérébrale peut montrer une atrophie cérébelleuse (Obenberger *et al.*, 1999). Le diagnostic repose sur le dosage de la sphingomyélinase sur leucocytes. À ce jour, le traitement est symptomatique mais un essai thérapeutique par enzymothérapie est en cours.

Maladie de Hurler/Scheie et Maladie de Hunter

Au cours des mucopolysaccharidoses de type 1 (maladie de Hurler-Scheie) et de type 2 (maladie de Hunter), on peut observer des formes tardives dans lesquelles les signes cliniques (y compris la dysmorphie) apparaissent à l'âge adulte. Le système nerveux est généralement préservé dans ces formes de l'adulte. Les complications neurologiques sont essentiellement représentées par l'épaississement progressif des méninges cervicales (pachyméningite cervicale) responsable d'une compression médullaire haute progressive (Khan *et al.*, 2003 ; Vinchon *et al.*, 1995).

L' α -mannosidose

Elle est liée à un déficit en α -mannosidase impliquée dans la dégradation des oligosaccharides. Dans la forme modérée, outre les signes d'atteinte systémique souvent présents depuis la petite enfance (retard de développement, dysmorphie faciale modérée, dysostose multiple, hépato-splénomégalie, infections à répétition, surdité) les patients peuvent présenter à l'adolescence ou à l'âge adulte une ataxie cérébelleuse progressive, un syndrome pyramidal et parfois une baisse de l'acuité visuelle en rapport avec une atrophie optique

(Niemann *et al.*, 1996 ; Gutschalk *et al.*, 2004). Des épisodes psychiatriques à type de syndromes dépressifs ou de troubles psychotiques peuvent émailler l'évolution de la maladie (Malm *et al.*, 2005 ; Gutschalk *et al.*, 2004). L'IRM peut montrer un élargissement des espaces diploïques, une atrophie cérébelleuse et une leucoencéphalopathie périventriculaire à prédominance postérieure (Gutschalk *et al.*, 2004). Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'oligosaccharides urinaires et sur le dosage de l' α -mannosidase leucocytaire. La greffe de cellules souches hématopoïétiques s'est révélée efficace dans certains cas (Grewal *et al.*, 2004).

La β -mannosidose

Elle est liée à un déficit en β -mannosidase et a un phénotype assez proche de l' α -mannosidase. Une vingtaine de cas ont été rapportés (Gort *et al.*, 2006). Il s'agit d'une maladie peu évolutive au cours laquelle on observe de façon quasi-constante une surdité, un retard mental, des infections ORL répétées, ainsi que des troubles du comportement (Sedel *et al.*, 2006). Il existe parfois des angiokératomes évocateurs et un patient ayant une polyneuropathie démyélinisante quasi-isolée a également été rapporté (Levade *et al.*, 1994). Le diagnostic est orienté par la mise en évidence dans les urines d'une hyperexcrétion de disaccharides migrant au niveau du lactose et sur le dosage effondré de la β -mannosidase.

La maladie de Schindler/Kanzaki

Elle est due à un déficit en α -N-acetyl galactosaminidase (NAGA). La forme décrite par Schindler correspond à une dystrophie neuro-axonale de l'enfant. À l'inverse, la forme décrite par Kanzaki correspond à un phénotype plus modéré, observé chez l'adulte, et caractérisé par

la présence d'angiokératomes diffus, un retard mental inconstant et éventuellement des signes neurologiques d'apparition tardive, notamment une polyneuropathie axonale progressive, des épisodes vertigineux récurrents, une surdité et une leucoencéphalopathie périventriculaire postérieure (Umehara *et al.*, 2004). Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une excrétion urinaire anormale d'oligosaccharides, et sur le dosage leucocytaire de la N acetyl galactosaminidase.

La fucosidose

La fucosidose, oligosaccharidose due a un déficit en α fucosidase, a été exceptionnellement décrite chez l'adulte (Ikeda *et al.*, 1984). Les premiers troubles apparaissent toujours dans la petite enfance par un retard psychomoteur. L'évolution est marquée par l'association d'une atteinte systémique (dysostose multiple, traits épais, opacités cornéennes, angiokératomes multiples). Les signes neurologiques sont peu spécifiques et on peut observer une dystonie généralisée, un syndrome tétrapyrimal, un retard mental.

La mucopolipidose de type IV

C'est une maladie de surcharge de transmission autosomique récessive, caractérisée par la présence d'inclusions lysosomales faites de matériel lipidique (Bach, 2001). La maladie est due à une mutation du gène de la mucopolipine, dont la fonction précise est non élucidée pour le moment. Environ 100 patients atteints de cette affection ont été décrits. Dans 80 p. 100 des cas, il s'agissait de juifs ashkénazes. Les signes cliniques débutent dans l'enfance et associent un retard psychomoteur peu évolutif, des troubles visuels progressifs complexes (amblyopie due à une dégénérescence rétinienne puis atrophie optique) et une paraparésie spastique.

Certaines formes modérées peuvent passer inaperçues jusqu'à l'adolescence, voire l'âge adulte (Reis *et al.*, 1993). L'IRM met en évidence une atrophie diffuse du corps calleux associée à une atteinte de la substance blanche périventriculaire et une atrophie cérébelleuse (Frei *et al.*, 1998). Le diagnostic est orienté par l'augmentation de la gastrinémie secondaire à une achlorhydrie gastrique, l'existence d'une carence martiale fréquente, la mise en évidence d'inclusion lysosomiales ubiquitaires caractéristiques sur la biopsie de peau ou de muscle et l'existence de fibroblastes auto-fluorescents en culture. Le diagnostic définitif repose sur l'analyse du gène de la mucopolysaccharidose. Il n'y a pas de traitement connu de cette affection.

CONCLUSION

Compte tenu de la grande variabilité phénotypique et du caractère souvent multisystémique des maladies lysosomales, l'approche clinique de ces pathologies intéresse de nombreuses spécialités (pédiatres, internistes, dermatologues, neurologues). Nous avons tenté au cours de cette revue de présenter ces maladies sous un angle neurologique. Toutefois, il faut garder à l'esprit que l'approche clinique repose avant tout sur un examen clinique général détaillé y compris dermatologique et un bilan complémentaire incluant au minimum une imagerie cérébrale, un électromyogramme, un examen ophtalmologique et une échographie abdominale. En effet, plus que les signes neurologiques eux-mêmes, ce sont les signes associés (rétinite pigmentaire, macula rouge cerise, angiokératomes, organomégalie...) qui permettent d'orienter le diagnostic. Une orientation diagnostique tenant compte des principaux signes cliniques, radiologiques, électromyographiques et ophtalmologiques est proposée dans le tableau 2. Il faut également garder à l'esprit que les formes de l'adulte sont encore mal connues et qu'un travail de description systématique, en particulier de formes

atypiques mono ou pauci-symptomatiques, est nécessaire. En effet, à l'heure où de nouveaux traitements permettant de traiter efficacement ces pathologies apparaissent, un diagnostic précoce, avant l'apparition de lésions définitives, paraît indispensable.

REFERENCES

- BACH G. (2001). Mucopolipidosis type IV. *Mol Genet Metab* 73: 197-203.
- BAJAJ NPS, WALDMANN A, ORRELL B, WOOD NW, BHATIA KP. (2002). Familial adult onset of Krabbe's disease resembling hereditary spastic paraplegia with normal neuroimaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72: 635-638.
- BATAILLARD M, RICHARD P, RUMBACH L, VANIER MT, TRUTTMANN M. (1997). Isolated spastic paraparesis disclosing Krabbe disease in adult age. *Rev Neurol (Paris)*, 153: 347-50.
- BAUMANN N, MASSON M, CARREAU V, LEFÈVRE M, HERSCKOWITZ N, TURPIN JC. (1991). Adult forms of metachromatic leukodystrophy: clinical and biochemical approach. *Dev. Neurosci*, 13: 211-215.
- BERGER-PLANTINGA EG, VANNESTE JA, GROENER JE, VAN SCHOONEVELD MJ. (2004). Adult-onset dementia and retinitis pigmentosa due to mucopolysaccharidosis III-C in two sisters. *J Neurol*, 251: 479-81.
- BERKOVIC SF, CARPENTER S, ANDERMANN F, ANDERMANN E, WOLFE LS. (1988). Kufs' disease: a critical reappraisal. *Brain*, 111: 27-62.
- BOSCH EP, HART MN. (1978). Late adult-onset metachromatic leucodystrophy. Dementia and polyneuropathy in a 63 yea-old-man. *Arch Neurol*, 35: 475-7.
- CHERIN P, SEDEL F, MIGNOT C, SCHUPBACH M, GOURFINKEL-AN I, VERNY M, BAUMANN N. (2006). Neurological manifestations of type 1 Gaucher's disease: is a revision of disease classification needed? *Rev Neurol (Paris)*, 162: 1076-83.

DESNICK RJ, BRADY R, BARRANGER J *et al.* (2003). Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med*, 138: 338-346.

DUBOIS G, TURPIN JC, BAUMANN N. (1975). Absence of ASA activity in healthy father of a patient with metachromatic leukodystrophy. *N Engl J Med*, 293: 302.

FARINA L, BIZZI A, FINOCCHIARO G *et al.* (2000). MR imaging and proton MR Spectroscopy in adult Krabbe disease. *Am J Neuroradiol*, 21: 1478-1482.

FEDERICO A, BATTISTINI S, CIACCI G, DE STEFANO N, GATTI R, DURAND P, GUAZZI GC. (1991). Cherry-red spot myoclonus syndrome (type I sialidosis). *Dev Neurosci*, 13: 320-326.

FONTAINE B, THENIN JP, VIADER F. (2003). Gait disorders with insidious progression in a 60-year old woman. *Rev Neurol (Paris)*, 159: 695-699.

FREI KP, PATRONAS NJ, CRUTCHFIELD KE, ALTARESCU G, SCHIFFMANN R. (1998). Mucopolipidosis type IV: characteristic MRI findings. *Neurology*, 51: 565-569.

FRESSINAUD C, VALLAT JM, MASSON M, JAUBERTEAU MO, BAUMANN N, HUGON J. (1992). Adult-onset metachromatic leukodystrophy presenting as isolated peripheral neuropathy. *Neurology*, 42: 1396-1398.

GORT L, DUQUE J, FABEIRO JM, ZULAICA A, COLL MJ, CHABAS A. (2006). Molecular analysis in two beta-mannosidosis patients: Description of a new adult case. *Mol Genet Metab*, 89: 398-400.

GREWAL SS, SHAPIRO EG, KRIVIT W *et al.* (2004). Effective treatment of alpha-mannosidosis by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr*, 144: 569-573.

GUIMARAES J, AMARAL O, SA MIRANDA MC. (2003). Adult-onset neuronopathic form of Gaucher's disease: a case report. *Parkinsonism Relat Disord*, 9: 261-264.

GUTSCHALK A, HARTING I, CANTZ M, SPRINGER C, ROHRSCHEIDER K, MEINCK HM. (2004). Adult alpha-mannosidosis: clinical progression in the absence of demyelination. *Neurology*, 63:1744-1746.

HALTIA M. (2003). The neuronal ceroid-lipofuscinoses. *J Neuropathol Exp Neurol*, 62: 1-13.

HENDERSON RD, MACMILLAN JC, BRADFIELD JM. (2003). Adult onset Krabbe disease may mimic motor neurone disease. *J Clin Neurosci*, 10: 638-639.

IKEDA S, KONDO K, OGUCHI K, YANAGISAWA N, HORIGOME R, MURATA F (1984). Adult fucosidosis: histochemical and ultrastructural studies of rectal mucosa biopsy. *Neurology*, 34: 451-456.

KHAN SA, SEHAT K, CALTHORPE D (2003). Cervical cord compression in an elderly patient with Hurler's syndrome: a case report. *Spine*, 28: E313-315.

KIDD D, NELSON J, JONES F, DUSOIR H, WALLACE I, MCKINSTRY S, PATTERSON V. (1998). Long-term stabilization after bone marrow transplantation in juvenile metachromatic leukodystrophy. *Arch Neurol*, 55: 98-99.

KING JO. (1975). Progressive myoclonic epilepsy due to Gaucher's disease in an adult. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 38: 849-854.

KRIVIT W, SHAPIRO EG, PETERS C *et al.* (1998). Hematopoietic stem-cell transplantation in globoid-cell leukodystrophy. *N Engl J Med*, 338: 1119-1126.

LEVADE T, GRABER D, FLURIN V *et al.* (1994). Human beta-mannosidase deficiency associated with peripheral neuropathy. *Ann Neurol*, 35:116-119.

MALM D, PANTEL J, LINAKER OM. (2005). Psychiatric symptoms in alpha-mannosidosis. *J Intellect Disabil, Res* 49: 865-871.

MARCÃO A, WIEST R, SCHINDLER K *et al.* (2005). Adult onset metachromatic leukodystrophy without electroclinical peripheral nervous system involvement. *Arch Neurol* 62:309-313.

MITSIAS P, LEVINE SR (1996). Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol*, 40:8-17.

MOLE SE, WILLIAMS RE, GOEBEL HH. (2005). Correlations between genotype, ultrastructural morphology and clinical phenotype in the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurogenetics*, 6:107-126.

MOORE DF, YE F, SCHIFFMANN R, BUTMAN JA. (2003). Increased signal intensity in the pulvinar on T1-weighted images: a pathognomonic MR imaging sign of Fabry disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 24:1096-1101.

MUTHANE U, CHICKABASAVIAH Y, KANESKI C, SHANKAR SK, NARAYANAPPA G, CHRISTOPHER R, GOVINDAPPA SS. (2004) Clinical features of adult GM1 gangliosidosis: report of three Indian patients and review of 40 cases. *Mov Disord* 19: 1334-1341.

NAVON R. (1991). Molecular and clinical heterogeneity of adult GM2 gangliosidosis. *Dev Neurosci*, 13: 295-298.

NAVON R, KHOSRAVI R, MELKI J *et al.* (1997). Juvenile-onset spinal muscular atrophy caused by compound heterozygosity for mutations in the HEXA gene. *Ann Neurol*, 41: 631-8.

NEUDORFER O, PASTORES GM, ZENG BJ, GIANUTSOS J, ZAROFF CM, KOLODNY EH. (2005). Late-onset Tay-Sachs disease: phenotypic characterization and genotypic correlations in 21 affected patients. *Genet Med*, 7:119-123.

NIEMANN S, BECK M, SEIDEL G, SPRANGER J, VIEREGGE P. (1996). Neurology of adult alpha-mannosidosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 61: 116-117.

OBERBERGER J, SEIDL Z, PAVLU H, ELLEDER M. (1999). MRI in an unusually protracted neuronopathic variant of acid sphingomyelinase deficiency. *Neuroradiology*, 41:182-184.

RAUSCHKA H, COLSCH B, BAUMANN N *et al.* (2006). Late-onset metachromatic leukodystrophy: genotype strongly influences phenotype. *Neurology*, 67:859-863.

REIS S, SHEFFER RN, MERIN S, LUDER AS, BACH G. (1993). Mucopolipidosis type IV: a mild form with late onset. *Am J Med Genet*, 47: 392-394.

RUCKER JC, SHAPIRO BE, HAN YH, KUMAR AN, GARBUTT S, KELLER EL, LEIGH RJ. (2004). Neuro-ophthalmology of late-onset Tay-Sachs disease (LOTS). *Neurology*, 63: 1918-26.

ROLFS A, BOTTCHE T, ZSCHIESCHE M *et al.* (2005). Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet*, 366: 1794-1796.

ROZE E, PASCHKE E, LOPEZ N *et al.* (2005) Dystonia and parkinsonism in GM1 type 3 gangliosidosis. *Mov Disord* 20: 1366-1369.

SABATELLI M, QUARANTA L, MADIA F *et al.* (2002). Peripheral neuropathy with hypomyelinating features in adult-onset Krabbe's disease. *Neuromuscul Disord*, 12: 386-391.

SEDEL F, FRIDERICI K, NUMMY K *et al.* (2006). Atypical Gilles de la Tourette Syndrome with beta-mannosidase deficiency. *Arch Neurol*, 63:129-131.

SEVIN M, LESCA G, BAUMANN N, MILLAT G, LYON-CAEN O, VANIER MT, SEDEL F. (2007). The adult form of Niemann-Pick disease type C. *Brain*, 130: 120-133.

STEINMAN L, THARP BR, DORFMAN LJ *et al.* (1980). Peripheral neuropathy in the cherry-red spot-myoclonus syndrome (sialidosis type I). *Ann Neurol*, 7: 450-6.

Umehara F, Matsumuro K, Kurono Y, Arimura K, Osame M, Kanzaki T. (2004) Neurologic manifestations of Kanzaki disease. *Neurology*, 62: 1604-1606.

- VAN DIGGELEN OP, THOBOIS S, TILIKETE C *et al.* (2001). Adult neuronal ceroid lipofuscinosis with palmitoyl-protein thioesterase deficiency: first adult-onset patients of a childhood disease. *Ann Neurol*, 50: 269-72.
- VAN SCHROJENSTEIN-DE VALK HM, VAN DE KAMP JJ. (1987). Follow-up on seven adult patients with mild Sanfilippo B-disease. *Am J Med Genet*, 28:125-9.
- VANIER MT, MILLAT G. (2003). Niemann-Pick disease type C. *Clin Genet*, 64: 269-281.
- VARHO T, JAASKELAINEN S, TOLONEN U, SONNINEN P, VAINIONPAA L, AULA P, SILLANPAA M. (2000) Central and peripheral nervous system dysfunction in the clinical variation of Salla disease. *Neurology*, 55: 99-104.
- VINCHON M, COTTEN A, CLARISSE J, CHIKI R, CHRISTIAENS JL. (1995). Cervical myelopathy secondary to Hunter syndrome in an adult. *AJNR Am J Neuroradiol*, 16: 1402-3.
- WASSERSTEIN MP, ARON A, BRODIE SE, SIMONARO C, DESNICK RJ, MCGOVERN MM. (2006). Acid sphingomyelinase deficiency: prevalence and characterization of an intermediate phenotype of Niemann-Pick disease. *J Pediatr*, 149: 554-9.
- WENGER DA, SUZUKI K, SUZUKI Y, SUZUKI K. (2001). Galactosylceramide lipidosis: globoid cell leukodystrophy (Krabbe disease). In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.), *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. p.3669-94. *McGraw Hill*. New York.
- WENGER DA, COPPOLA S, LIU SL. (2003). Insights into the diagnosis and treatment of lysosomal storage diseases. *Arch Neurol*, 60: 322-8.
- WINKELMAN MD, BANKER BQ, VICTOR M, MOSER HW. (1983). Non-infantile neuronopathic Gaucher's disease: a clinicopathologic study. *Neurology*, 33 : 994-1008.

WONG K, SIDRANSKY E, VERMA A *et al.* (2004). Neuropathology provides clues to the pathophysiology of Gaucher disease. *Mol Genet Metab*, 82: 192-207.

YOSHIDA K, OSHIMA A, SAKURABA H *et al.* (1992). GM1 gangliosidosis in adults: clinical and molecular analysis of 16 Japanese patients. *Ann Neurol*, 31: 328-332.

ZAROFF CM, NEUDORFER O, MORRISON C, PASTORES GM, RUBIN H, KOLODNY EH. (2004). Neuropsychological assessment of patients with late onset GM2 gangliosidosis. *Neurology*, 62: 2283-2286.

Tableau I. - Principales maladies lysosomales à expression neurologique chez l'adulte. Classification en fonction du type de substrat accumulé. Toute ces maladies sont de transmission autosomique récessive sauf La maladies de Fabry et de Hunter, liées à l'X.

Maladies	Principaux signes neurologiques (clinique et IRM)	Principaux signes extra neurologiques	Anomalie biologique	Traitement
Sphingolipidoses				
Leucodystrophie métachromatique	Troubles psychiatriques, troubles cognitifs, paraparésie, ataxie cérébelleuse, crises d'épilepsie, polyneuropathie démyélinisante. IRM : leucoencéphalopathie diffuse périventriculaire	aucun	Activité arylsulfatase A effondrée, sulfatidurie positive.	Discuter allogreffe de moelle osseuse
Maladie de Krabbe	Paraparésie spastique, ataxie, syndrome bulbaire, troubles vésico-sphinctériens, neuropathie périphérique, pieds creux. IRM : leucoencéphalopathie postérieure touchant les faisceaux pyramidaux	aucun	Déficit en galactocérébrosidase	Discuter allogreffe de moelle osseuse
Maladie de Niemann-Pick de type C	Troubles psychiatriques, troubles cognitifs, dystonie, syndrome parkinsonien, syndrome cérébelleux, paralysie oculomotrice supranucléaire verticale. IRM : atrophie	Splénomégalie, hépatomégalie	Test à la filipine (sur fibroblastes) : accumulation anormale de cholestérol libre	Miglustat ? (Zavesca)
Gangliosidose à GM1	Dystonie généralisée, syndrome parkinsonien, dysarthrie, retard mental modéré. IRM : hypersignal de la partie postérieure des putamens.	Cyphoscoliose, dysplasie de hanche, tassements vertébraux	Activité effondrée de la β -galactosidase	Miglustat? (Zavesca)

Gangliosidose à GM2	Syndrome cérébelleux, atteinte du motoneurone, dystonie, syndrome pyramidal, troubles psychiatriques, paralysie oculomotrice supranucléaire, dysautonomie, polyneuropathie. IRM : atrophie cérébelleuse et corticale	Aucun	Déficit en hexosaminidase A (Tay Sachs) ou A+B (Sandhoff)	Miglustat? (Zavesca)
Niemann-Pick B	Retard mental, polyneuropathie démyélinisante, rétinopathie (macula rouge cerise, halo maculaires)	Hépto-splénomégalie, hyperlipidémie, infiltrats pulmonaires, dysmorphie (inconstante)	Déficit en sphingomyélinase acide	Enzymothérapie à l'essai
Maladie de Fabry (lié à l'X)	Douleurs/paresthésies des extrémités survenant par crises AVCs, polyneuropathie, hypohydrose, surdité	cornée verticillée, cataracte, insuffisance rénale, cardiomyopathie, angiokératomes,	Déficit en α -galactosidase	Enzymothérapie (Fabrazyme, Replagal)
Maladie de Gaucher I	Type 1 : Syndrome parkinsonien peu DOPA sensible, syndrome du canal carpien, compression médullaire, tremblement d'attitude, splénomégalie, cytopénies, douleurs osseuses, fractures pathologiques, hypertension artérielle pulmonaire Type 3 : Epilepsie myoclonique, ataxie cérébelleuse, démence, paralysie supranucléaire horizontale,	Hépto-splénomégalie, troubles hématologiques et osseux	Déficit en β -glucosidase	Enzymothérapie (cerezyme); Miglustat (Zavesca)
Oligosaccharidoses				
Sialidose (déficit en neuraminidase)	Myoclonies, épilepsie, ataxie, macula rouge cerise	Aucun	Excrétion urinaire anormale d'oligosaccharides sialylés, déficit en neuraminidase	Aucun

Fucosidose	Retard mental progressif, détérioration, neurologique, retard de croissance	Retard de croissance dysostose mutiple, angiokératomes, dysmorphie faciale- infections récurrentes	Excrétion urinaire anormale d'oligosaccharides, déficit en α -Fucosidose	Discuter allogreffe de moelle osseuse
Déficit en α -mannosidase	Retard mental, ataxie cérébelleuse, surdité, polyneuropathie, troubles psychiatriques, syndrome pyramidal. IRM : �paississement de la diplo�, leucoencéphalopathie postérieure périventriculaire	infections ORL � répétition, splénomégalie, dysmorphie, dysostose multiple	Excrétion urinaire anormale d'oligosaccharides, déficit en α -mannosidase	Discuter allogreffe de moelle osseuse
Déficit en β -mannosidase	Retard mental, troubles du comportement, tics, surdité, polyneuropathie	angiokératomes, infections ORL � répétition	Excrétion urinaire anormale d'oligosaccharides, déficit en β -mannosidase	Symptomatique
Maladie de Schindler/Kanzaki	Polyneuropathie, vertiges, surdité, retard mental (discret et inconstant)	angiokératomes	Excrétion urinaire anormale d'oligosaccharides, déficit N acetyl galactosaminidase	
Maladie de Salla	Retard mental, paraparésie, ataxie cérébelleuse. IRM : hypomyélinisation.		Excrétion urinaire d'acide sialique. Déficit en sialine.	Symptomatique

Mucopolysaccharidoses

Mucopolysaccharidoses de type I (maladie de Scheie)	Rarement : compression médullaire cervicale. IRM : pachyméningite cervicale	Dysmorphie, raideurs articulaires, valvulopathie cardiaque, opacification de la cornée	Hyper excrétion de mucopolysaccharides urinaires (heparane et dermatane sulfates). Déficit en iduronidase	
Mucopolysaccharidoses de type II (maladie de Hunter, récessif lié à l'X)	Rarement : compression médullaire cervicale. IRM : pachyméningite cervicale	Dysmorphie, dysostose multiple, insuffisance cardiaque, rétinite pigmentaire, infiltration pulmonaire.	Hyper excrétion de mucopolysaccharides urinaires (keratane, sulfate)	

Syndrome de Sanfilippo (MPS III)	Retard mental, troubles du comportement, dysmorphie, surdité	Dysmorphie modérée, rétinite pigmentaire	Excrétion urinaire d'héparane sulfate, Mesure activités enzymatiques	Symptomatique
Autres				
Ceroide lipofuscinose (Maladie de Kufs) (parfois autosomique dominant)	Démence, syndrome extrapyramidal, épilepsie, sd cérébelleux. IRM : atrophie cérébrale diffuse.		D�pots de lipofuscine (agrégats lipido-protéiques) en forme d'empreintes digitales en microscopie électronique	Symptomatique
Mucopolidose de type IV	retard psychomoteur, paraparésie spastique, atrophie optique	troubles visuels : dystrophie cornéenne, dystrophie rétinienne	Hypergastrin�mie, inclusion lysosmiales en microscopie électronique, fibroblastes en culture auto-fluorescents, carence martiale fréquente	
Maladie de Pompe	Myopathie des ceintures avec atteinte diaphragmatique et/ou atteinte cardiaque		Diminution d'activité de la maltase acide (ou α -glucosidase)	Myozyme ?

	LMC	Krabbe	Maladie de NPC	Gangliosidose GM1	Gangliosidose GM2	Maladie de NPB	Maladie de Fabry	Maladie de Gaucher	Sialidose	α -mannosidose	β -mannosidose	Fucosidose	Maladie de Kanzaki	Maladie de Salla	MPS- 1 et 2	MPS- 3	Maladie de Kufs	Mucopolidose type IV	Maladie de Pompe
Troubles psychiatriques	+		+		+					+	+					++	+		
Sd Parkinsonien			+	+	+			+									+		
Dystonie	+		+	+	+							+							
Myoclonies			+	+	+			+	+								+		
Paraparésie spastique	+	+								+				+		+		+	
Pseudo_ amyotrophie spinale		+			+														
Ataxie cérébelleuse	+	+	+		+	+		+	+	+				+					
Epilepsie	+		+		+			+	+							+	+		
AVCs							+												+
Polyneuropathie démyélinisante	+	+				+					+			+					
Polyneuropathie axonale					+								+						
Polyneuropathie des petites fibres					+		+												
Leucoencéphalopathie	+	+					+			+			+	+				+	
Atrophie cérébelleuse			+		+				+	+									
Anomalies des nx gris centraux				+			+												
Rétinite pigmentaire															+	+	+		
Macula rouge cerise						+			+										
Dépôts cornéens							+								+			+	
Atrophie optique	+	+								+							+	+	
Paralysie supra nucléaire			+		+			+											
Splénomégalie			+			+		+		+									
Hépatomégalie			+			+		+		+									
Angiokératomes							+			+	+	+	+						
Surdité			+				+			+	+		+						
Dysmorphie faciale												+			+				
Troubles osseux				+				+		+		+			+				

Abbréviations : LMC=leucodystrophie métachromatique ; MPS=mucopolysaccharidose ; NPB=Niemann Pick type B ; NPC=Niemann Pick type C.

Tableau II. - Orientation diagnostique en fonction des signes radiologiques, neurologiques, ophtalmologiques, systémiques et électrophysiologiques