

Maladie avec atteinte neurologique évolutive par démyélinisation : atteinte du système nerveux central (SNC) et périphérique (SNP)

Trois formes en fonction de l'âge de début et de la rapidité d'évolution :
infantile tardive (début < 30 mois), juvénile (2,5-16 ans) et de l'adulte (> 16 ans)



Atteinte principalement neurologique

Manifestations initiales (après une phase de développement normal) :

- **FORME INFANTILE TARDIVE (la plus fréquente) :** stagnation des acquisitions motrices, troubles de la marche avec **ataxie**, faiblesse musculaire, **baisse/abolition ROT** : signes de **neuropathie périphérique rapidement progressive au premier plan**, souvent avant les symptômes d'atteinte du SNC, **syndrome pyramidal**
- **FORME JUVÉNILE :** **baisse des performances scolaires**, altération de l'attention et du raisonnement, troubles du comportement, atteinte de la motricité fine, puis **troubles de la marche avec ataxie**, **baisse des ROT** et **atteinte pyramidale** débutante
- **FORME DE L'ADULTE :** début insidieux le plus souvent par un **tableau neuropsychiatrique** avec des **troubles du comportement** (syndrome frontal, atteinte psychotique atypique avec hallucinations, labilité émotionnelle) **et/ou des difficultés cognitives** (troubles de la mémoire, apraxie...), puis plus tardivement **déficit moteur** (central +/- périphérique sur neuropathie) et épilepsie

Rares formes débutant par paraparésie spastique et ataxie avec neuropathie +/- atteinte cognitive
Atrophie optique parfois observée

Dégradation neurologique cognitive et motrice, évolution vers un état grabataire :

- Régression psychomotrice (rapide dans la forme infantile tardive, +/- rapide dans la forme juvénile) avec **dégradation motrice** évoluant vers une tétraparésie spastique douloureuse, dystonie, syndrome cérébelleux, **dégradation cognitive** puis perte du langage, difficultés alimentaires (dysphagie, troubles de déglutition), épilepsie fréquente, atteinte visuelle et auditive

Aggravation plus lente dans la forme adulte, décès parfois plusieurs décennies après l'apparition des premiers symptômes

Autres atteintes

Atteinte de la vésicule biliaire (principale atteinte non neurologique, se révélant en général après l'atteinte neurologique, mais pouvant la précéder) : **épaississement de la paroi vésiculaire**, calculs biliaires, cholécystite, vésicule biliaire petite ou élargie, polypes vésiculaires

Polypes intestinaux

Puberté précoce

Examens complémentaires

IRM cérébrale : anomalies à type de **démyélinisation** : hypersignaux T2 et FLAIR bilatéraux et symétriques débutant au niveau du corps calleux (préférentiellement splénium dans la forme infantile et rostrum chez l'adulte), puis de la substance blanche périventriculaire (pariéto-occipitale chez l'enfant, frontale chez l'adulte) épargnant les fibres en U, sans prise de contraste. Puis rapidement, atrophie corticale et sous corticale diffuse et marquée.

Électromyogramme : altération précoce des vitesses de conduction nerveuse (souvent normales dans les formes neuropsychiatriques de l'adulte).

Leucodystrophie métachromatique ?

Avis spécialisé neuropédiatrique /neurologique RAPIDE
POSSIBILITÉ DE TRAITEMENT SPÉCIFIQUE DANS CERTAINS CAS
-> **DIAGNOSTIC URGENT**

Bilan par équipe spécialisée
en parallèle de la recherche d'autres diagnostics différentiels éventuels¹

Mesure de l'activité arylsulfatase A : activité déficitaire en faveur du diagnostic²

Dosage des sulfatides urinaires (élevés)

Étude génétique de confirmation (gène ARSA)



Avis spécialisé rapide auprès d'un centre expert
(Centre de Référence/Compétence Maladies Rares) :

<https://www.filiere-g2m.fr/annuaire/>

<https://brain-team.fr/les-membres/les-centres-de-reference/leucodystrophies/>

Évaluation initiale, prise en charge spécialisée, traitements spécifiques (indications/mise en place) coordonnés par centre expert des leucodystrophies de l'enfant ou de l'adulte :

<https://brain-team.fr/les-membres/les-centres-de-reference/leucodystrophies/>

Plus d'infos : Se référer au site CETL (Comité d'Évaluation du Traitement des Maladies Lysosomales : www.cetl.net)

Conseil génétique, enquête familiale dans un centre spécialisé

Avis médical spécialisé et Laboratoire de référence

¹ Autres causes de leucodystrophies ou leucopathies (inflammatoires, tumorales ou infectieuses), autres causes de polyneuropathie démyélinisante.

² Activité enzymatique diminuée, mais non effondrée en cas de pseudodéficit (non pathologique).

Activité arylsulfatase A normale, mais sulfatides élevés en cas de déficit en activateur (rare), diagnostic par séquençage du gène PSAP. Baisse de l'activité ARSA et d'autres sulfatases dans le déficit multiple en sulfatases (mutations du gène SUMF1, rare).