



Maladies neurométaboliques foetales

Imagerie et neuropathologie

Dr Alexandre VASILJEVIC

Pr Laurent GUIBAUD

CHU Lyon

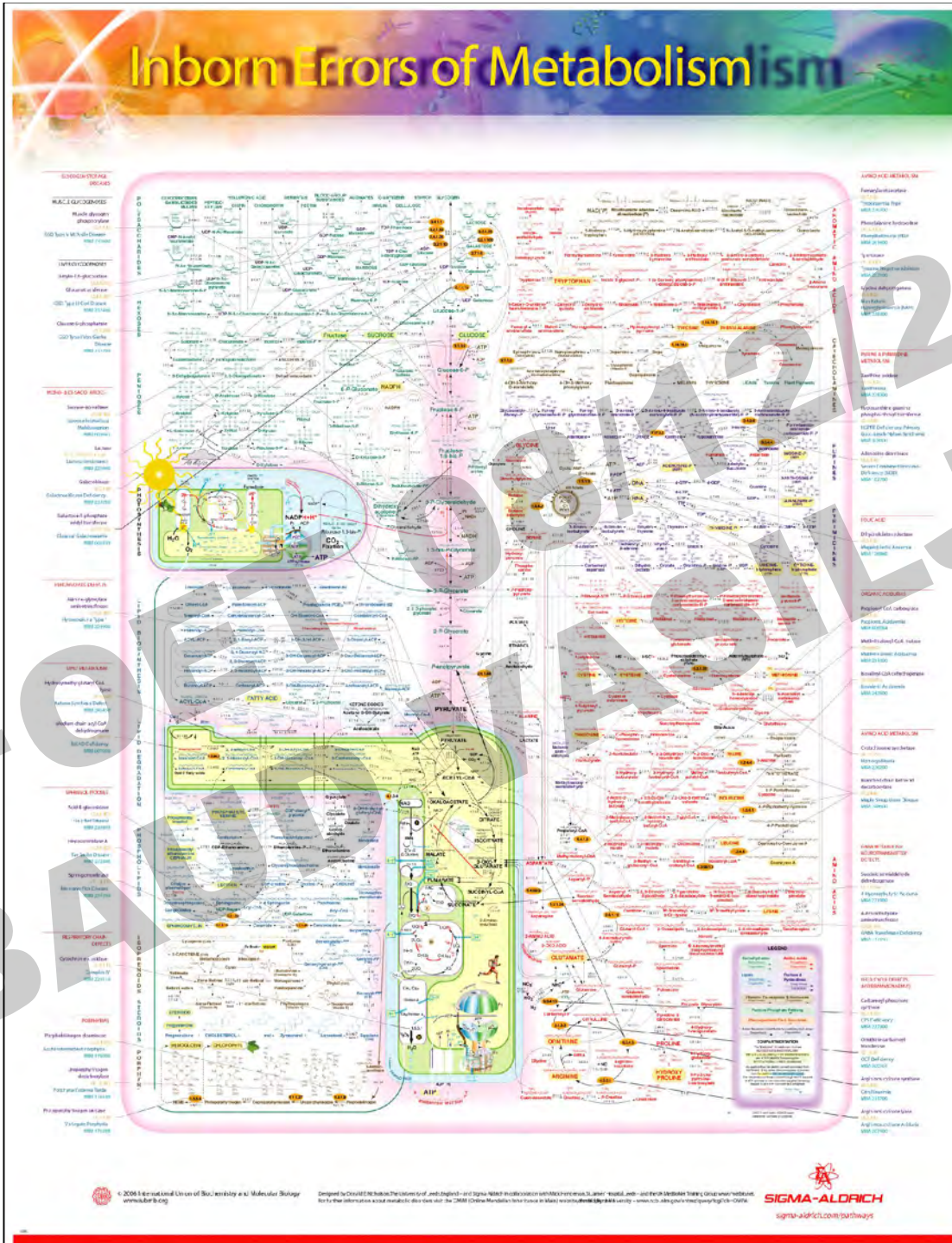
SOFFOET Vendredi 8 Décembre 2017



Introduction

- Domaine de la neuropédiatrie +++
- Manifestations anténatales plus rares (moins connues)
- En général, l'atteinte du SNC n'est pas isolée (association)
- Éléments pris isolément: non-spécifiques

Inborn Errors of Metabolism



SOFF GUIBA 2018 ALJJEVIC

Organites et voies de synthèse impliquées

- Anomalies de la biosynthèse du cholestérol
- Anomalies congénitales de la glycosylation:
 - a) O-glycosylation: syndrome de Walker Warburg
 - b) N-glycosylation: CDG type Ia
- Maladies peroxysomales: syndrome de Zellweger
- Maladies lysosomales: maladie de Gaucher
- Anomalies du métabolisme énergétique:
 - a) Déficit en pyruvate déshydrogénase
 - b) Cytopathies mitochondriales
- Anomalies du métabolisme des Acides Aminés: acidurie glutarique de type 1

Anomalies de la biosynthèse du cholestérol

- Anomalies développementales dues à un défaut en cholestérol et à une accumulation du stérol précurseur
- **Exemple:** syndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO)
- *DHCR7* (7-déhydrocholestérol réductase)
- Rôle important du cholestérol dans la voie de signalisation Shh (développement encéphalique)

SLO

- RCIU
- Dymorphie crânio-faciale/microcéphalie
- Fente palatine
- Anomalies des OGE (mâle)
- Hexadactylie post-axiale
- Syndactylie des orteils II-III



- Raccourcissement bitemporal
- Hypertélorisme
- Nez court avec narines antéversées
- Rétrognathisme
- Oreilles basse-implantées avec rotation postérieure

Quelin C et al, European Journal of Medical Genetics, 2012

Anomalies des OGE

Hexadactylie post-axiale

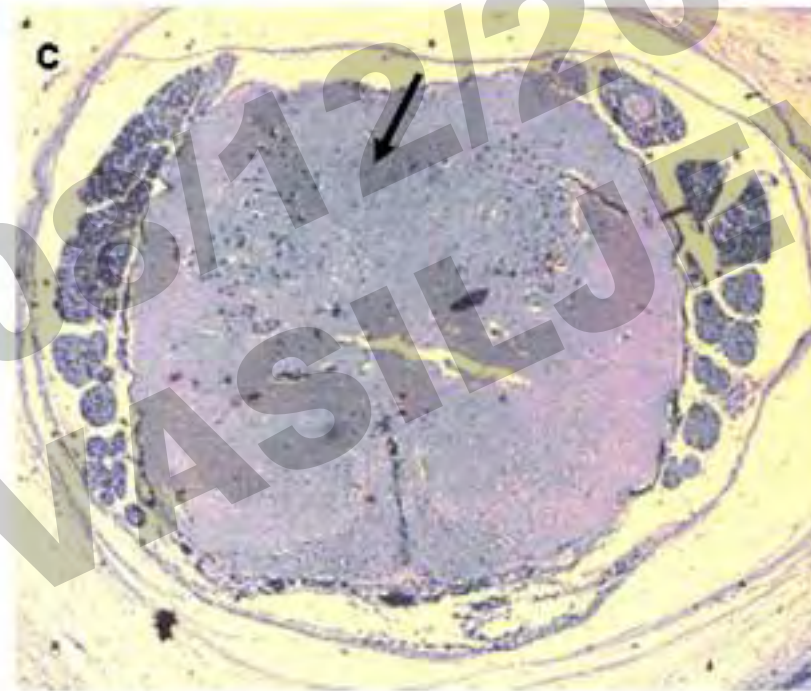
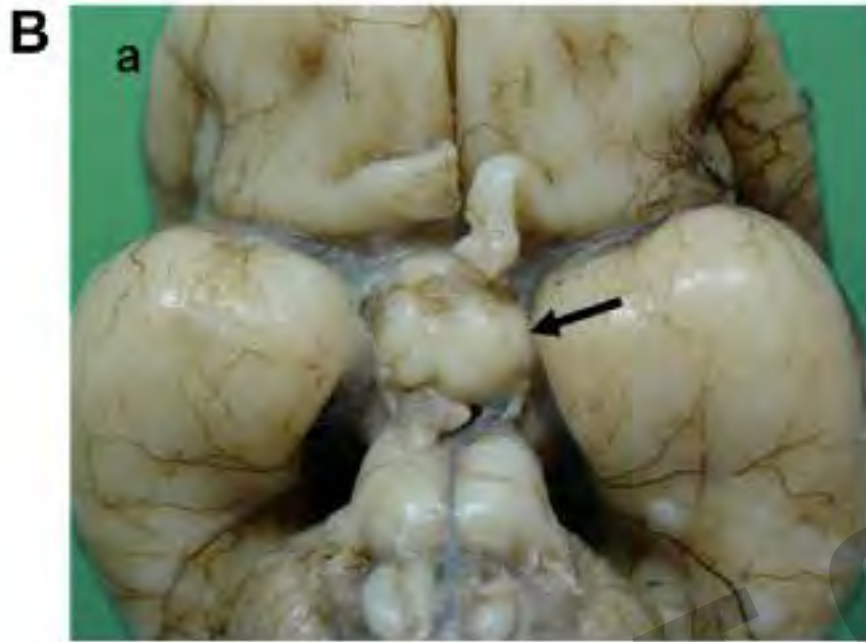
Syndactylie des orteils II-III



SLO: neuropathologie

- Micrencéphalie
- Anomalies de la ligne médiane:
 - Corps calleux
 - Holoprosencéphalie (5-6%)
- Dandy Walker

CNS	?	Posterior CCA	Hypothalamic and pallidum dysgenesis and cranial nerves ganglia lesions	Microcephaly	Lobar HPE	Cerebellar and brainstem abnormalities/ Hypothalamic hamartoma	ND	CCA/rare neuronal heterotopia/ holomyelia	ACC
-----	---	---------------	---	--------------	-----------	--	----	---	-----



Ateintes inhabituelles du SNC:

- Hamartome hypothalamique
- Holomyélie

Syndrome de Zellweger (cérébro-hépato-rénal)

- Maladie AR (gènes *PEX*)
- Défaut de la β -oxydation des acides gras à très longue chaîne dans les peroxysomes
- Hypotonie sévère, épilepsie
- Dysmorphie crânio-faciale
- Chondrodysplasie ponctuée (rotule+++)
- Atteinte hépatique
- Kystes rénaux

Zellweger: neuropathologie

- Anomalies de la gyration:
 - a) Pachygyrie médiale péri-rolandique
 - b) **Polymicrogyrie** latérale forntale et péri-sylvienne
- Hypoplasie du corps calleux
- Kystes de germinolyse
- Cevelet: hétérotopie de cellules de Purkinje
- **Dysplasie dentato-olivaire** (NOI: forme en « C »; épaissement dorsal, fragmentation)

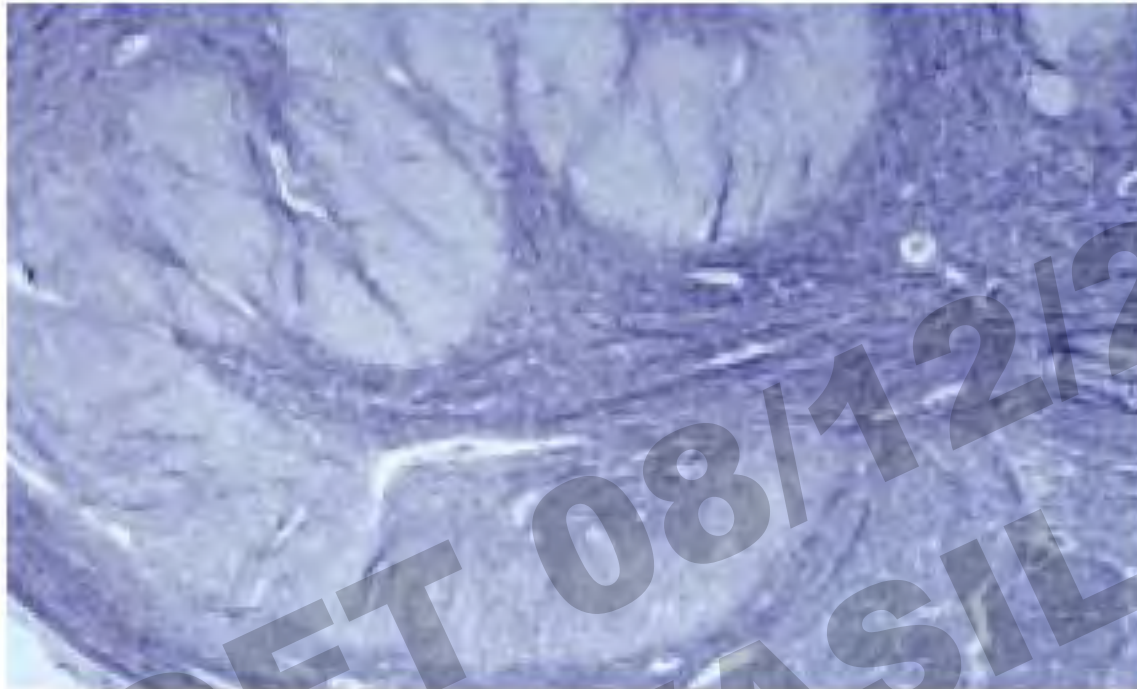
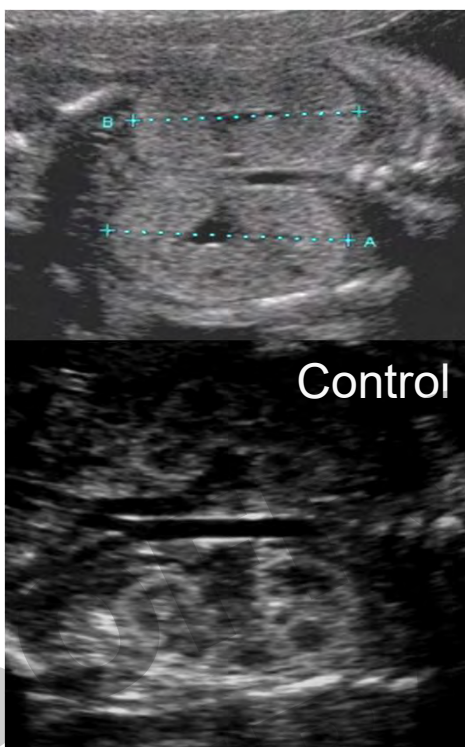
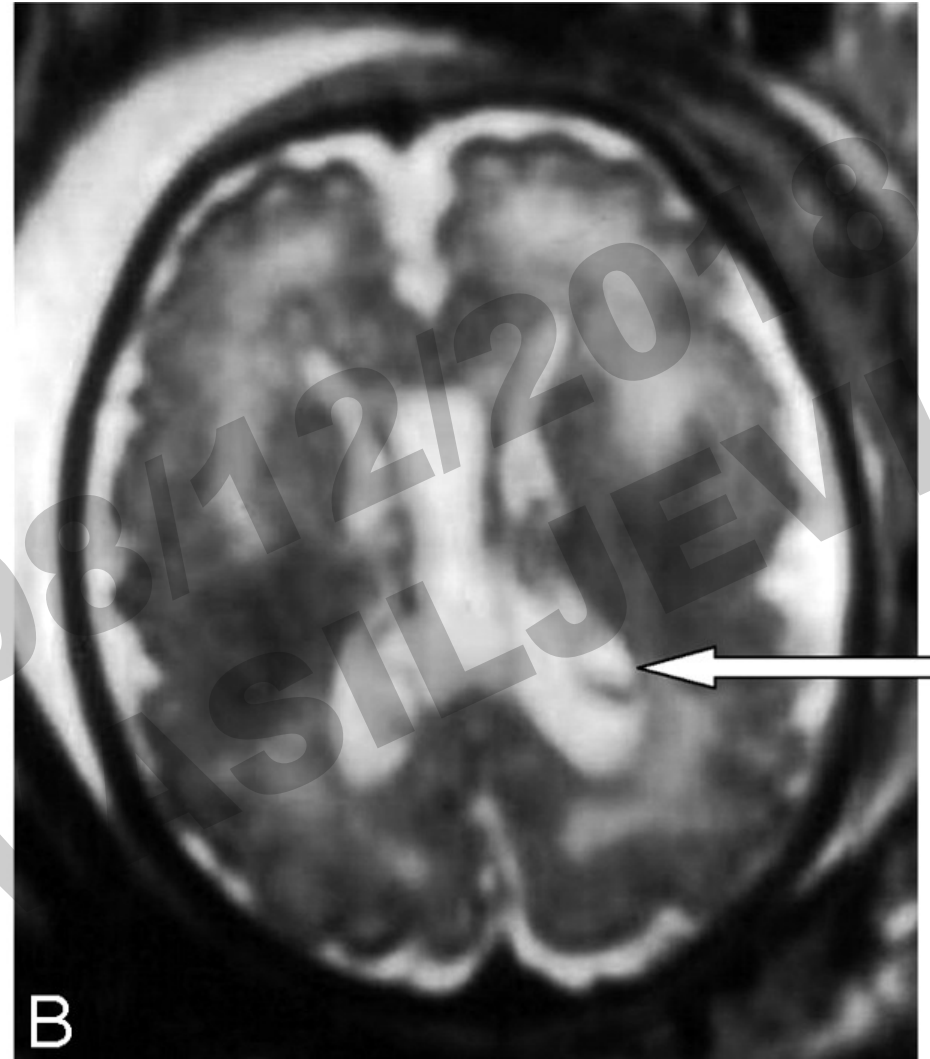


Figure 4. RCDP. Lack of convolutions, especially in ventral lamella, of medullary olive. Luxol fast blue (LFB) - Nissl, original magnification x 18

Maladies peroxysomales

Syndrôme de Zellweger





IRM 35 SA

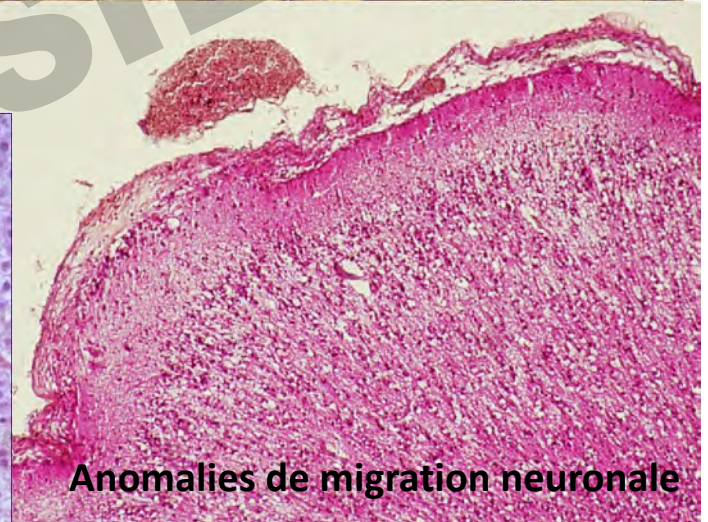
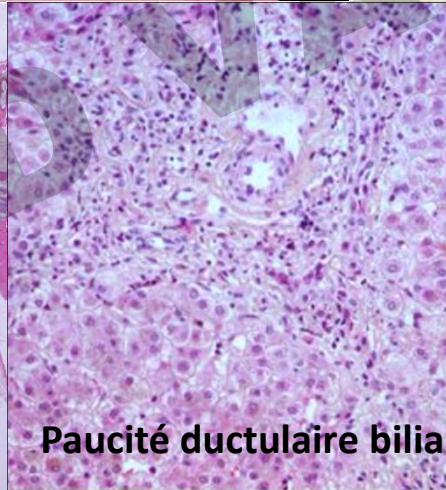
Anomalies de la gyration (frontal et p risylvien)

Anomalies de signal de la SB

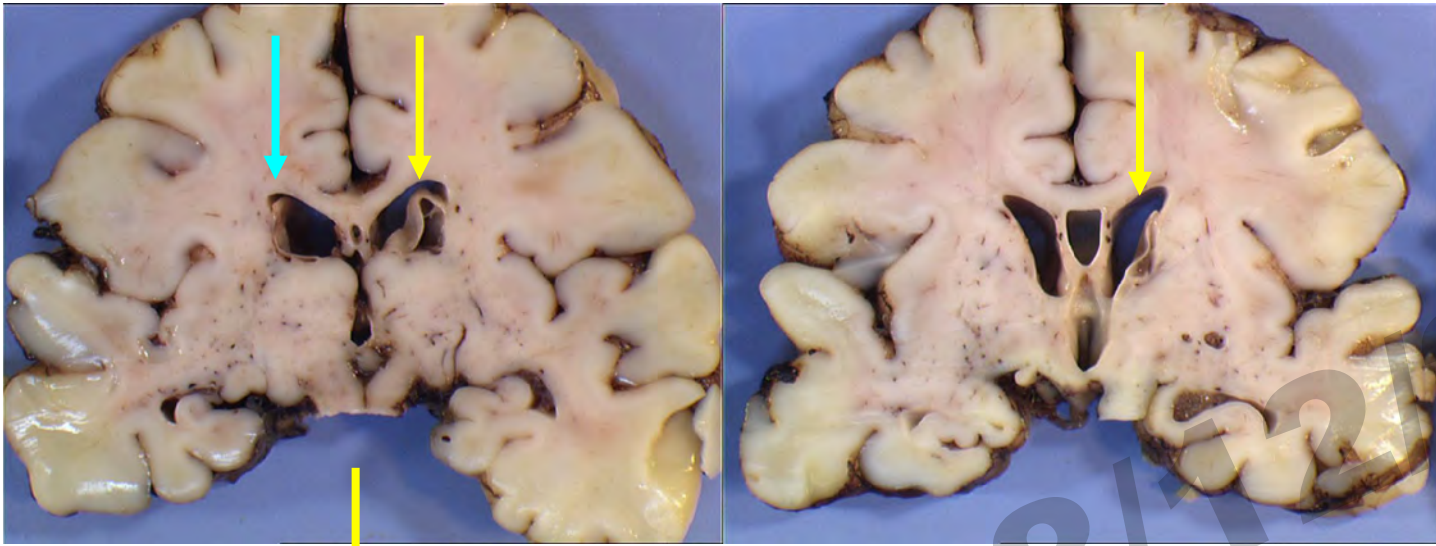
Kystes de germinolyse

Mochel F et al, AJNR, 2006

Syndrome de Zellweger



Cas du Pr Dechelotte,
CHU Clermont-Ferrand



Pseudokystes de germinolyse bilatéraux

SOFFO ET 08/11/2018
GUIBAUD VASILJEVIC

Anomalies de la glycosylation

SOFFOET 08/12/2018
GUIBAUD VASILJEVIC

Anomalies de la O-glycosylation

- Glycosylation anormale des α -dystroglycans (α -dystroglycanopathies)
- Spectre des « **muscular** congenital α -dystroglycanopathies with **eye** and **brain** anomalies »
- Syndrome de Walker Walburg, dystrophie musculaire congénitale de Fukuyama, Muscle Eye Brain
- Gènes impliqués: *POMT1*, *POMT2*, *POMGNT1*, *LARGE*, *FKTN* et *FKRP*

Lissencéphalie de type 2/pavimenteuse (« cobblestone »)

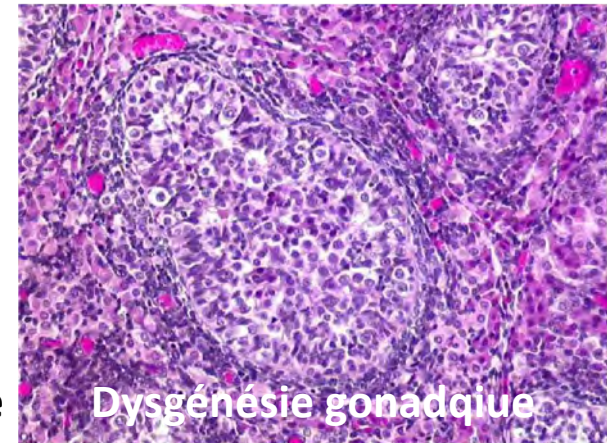
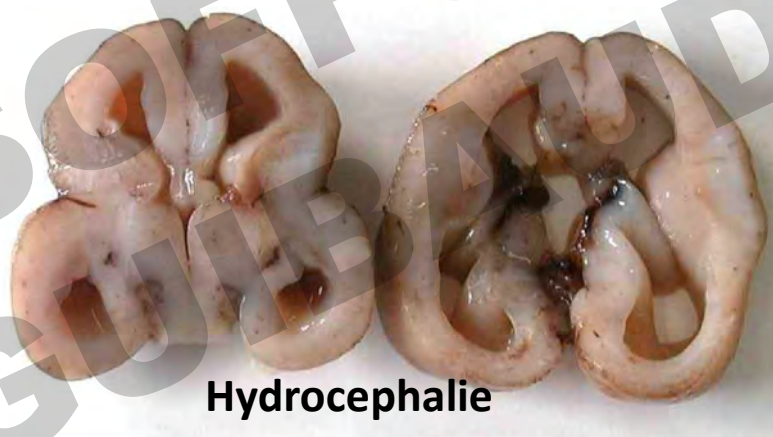
- « Overmigration » neurogliale dans les espaces sous-arachnoïdiens
- Epaisseur de la couche extracorticale/plaque corticale: > 1 (Type A); variable (Type B); ≤ 1 (Type C)
- Type A: *POMT1*/Type C: *POMGNT1*
- Anomalies de la plaque corticale
- Dysplasie cérébelleuse
- Dysplasie du tronc cérébral

Syndrome de Walker-Warburg

Lissencéphalie de type 2 (pavimenteuse)



Encéphalocèle occipitale



Cas du Dr Annie Buenerd

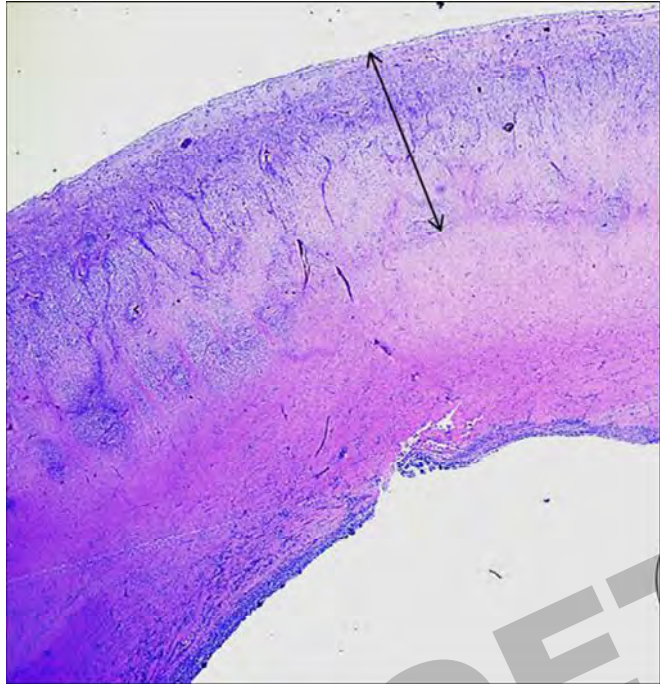


Vue externe :
surface lisse
(absence totale
de sillon)

Hypoplasie vermienne,
V4 dilaté, aspect
"frisé" des lamelles
cérébelleuse



Cas du Dr Annie Buenerd



Histologie : hétérotopie lepto-méningée

•H. cérébraux

- Lissencéphalie type II (sous-type A; ratio >1)
- Adhérence des méninges
- Défaut de résorption LCR → dilatation ventriculaire

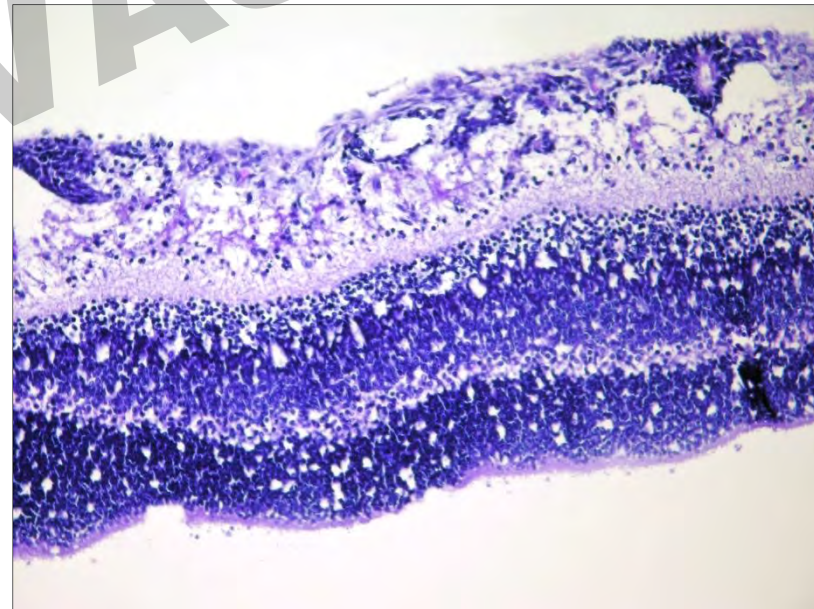
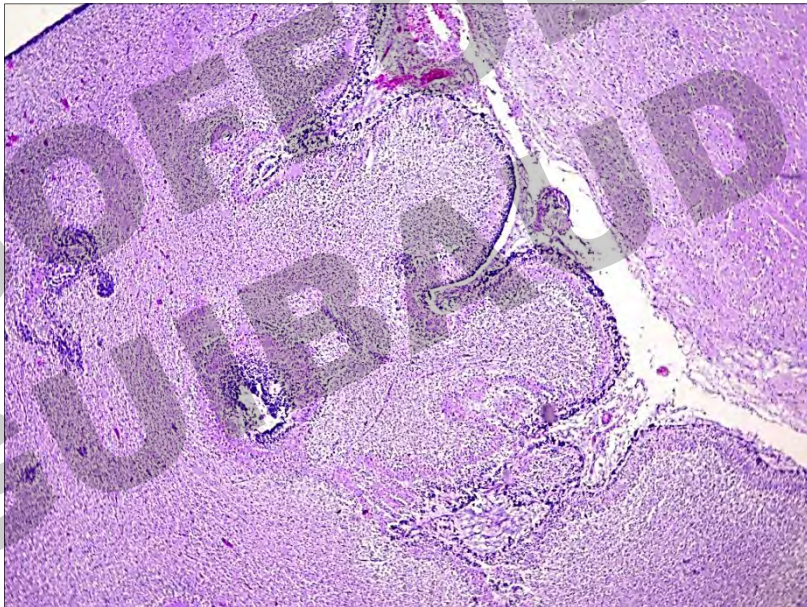
•Cervelet

- hétérotopie
- Stratification +/-

•Œil

- Dysplasie rétinienne

Cas du Dr Annie Buenerd



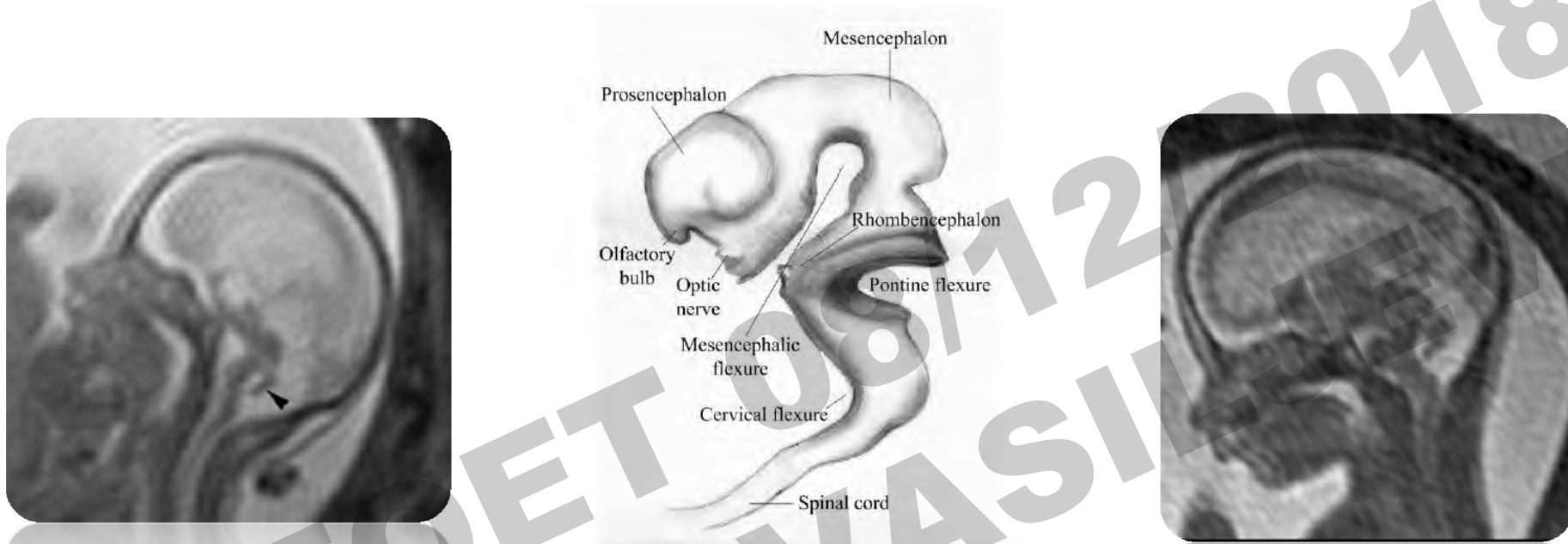


Figure 8. Human fetal brainstem at 7 weeks gestational age. Note the “kink” formed by the mesencephalic, pontine, and cervical flexures (Veronika Doljenkova with reference to Samat [1] and Sadler [23]).

MRI of the Kinked Fetal Brainstem: A Sign of Severe Dysgenesis

Annemarie Stroustrup Smith, MD¹, Deborah Levine, MD², Patrick D. Barnes, MD³, and Richard L. Robertson, MD³

1 Harvard Medical School and the Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology HMS TMEC 213 260 Longwood Avenue Boston, MA 02215

2 Department of Radiology Beth Israel Deaconess Medical Center 330 Brookline Avenue Boston, MA 02215



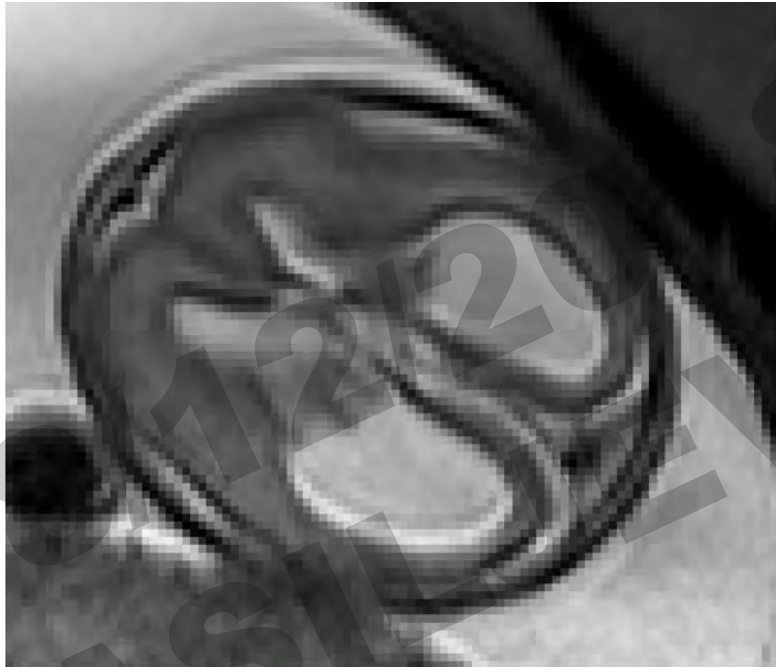
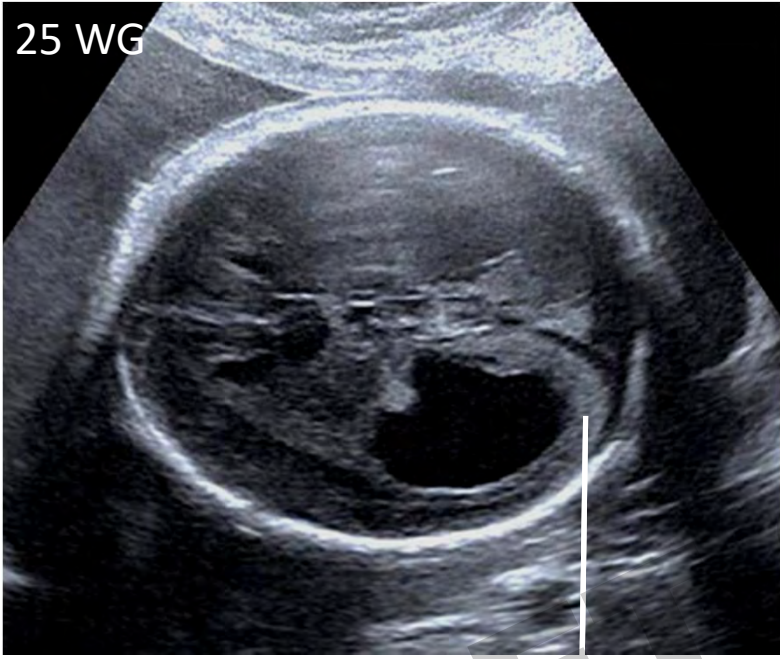
Déformation en
Z du tronc
cérébral



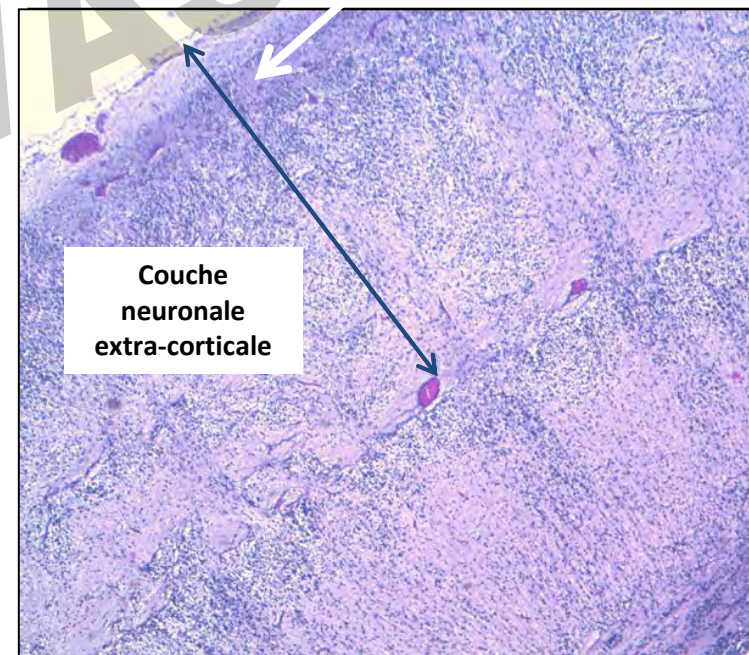
IVème ventricule

SPECTRE PHÉNOTYPIQUE DE LA LISSENCÉPHALIE
PAVIMENTEUSE (LP)
EN IMAGERIE CÉRÉBRALE FOETALE

EN SUS-TENTORIEL

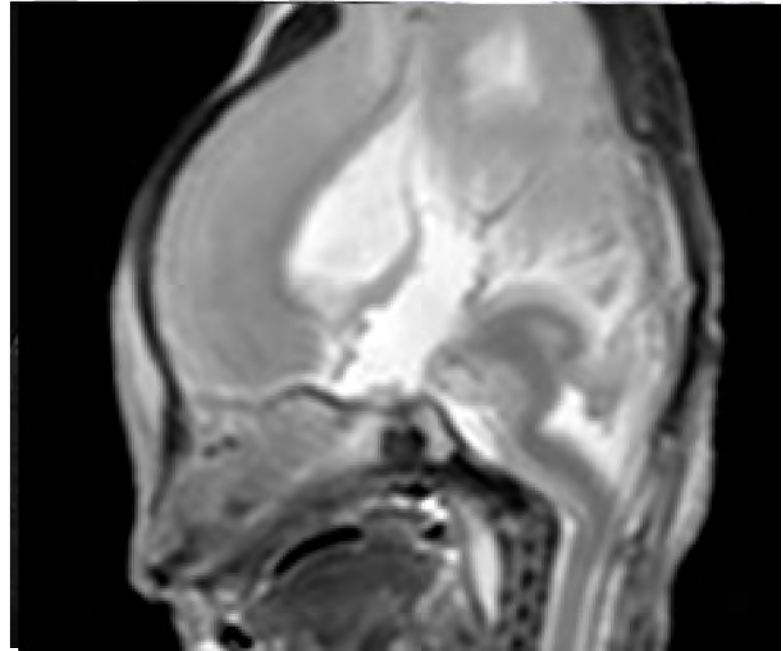
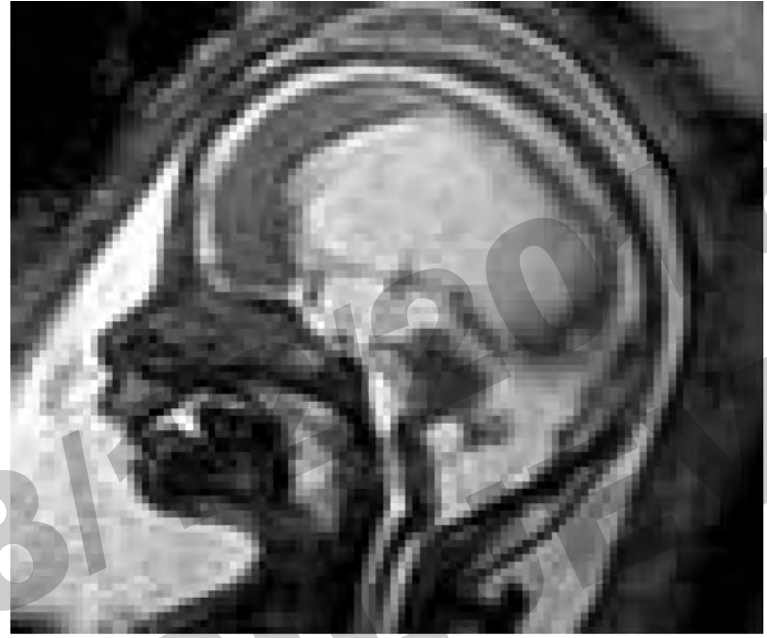
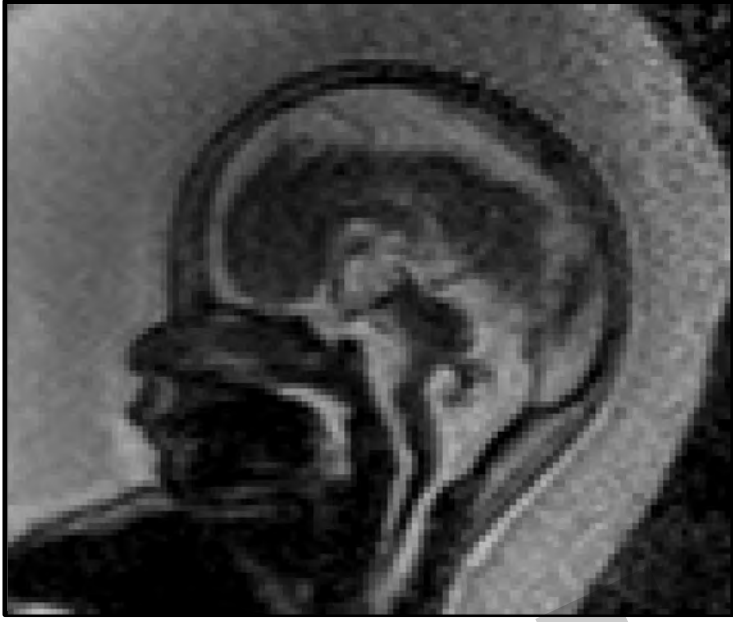


Adressée à 14 SA pour ventriculomégalie et anomalie kystique de la FCP



SPECTRE PHÉNOTYPIQUE DE LA LISSENCÉPHALIE
PAVIMENTEUSE (LP)
EN IMAGERIE CÉRÉBRALE FOETALE

EN SOUS-TENTORIEL



Adressée à 14 SA pour ventriculomégalie et anomalie kystique de la FCP

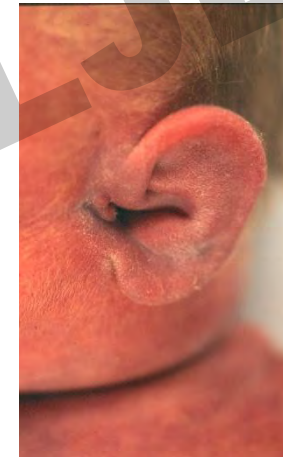


Anomalies de la N-glycosylation

- Exemple du PMM2-CDG (CDG-Ia)
- Déficit en phosphomannomutase-2 (PMM-2)
- Dysmorphie faciale, mamelons ombiliqués, distribution anormale de la graisse sous-cutanée
- Foetus: anasarque
- Neuropathologie: hypoplasie/atrophie cérébelleuse (lobe antérieur+++)
- Atteinte hépatique (fibrose hépatique)
- Atteinte rénale (microkystes)

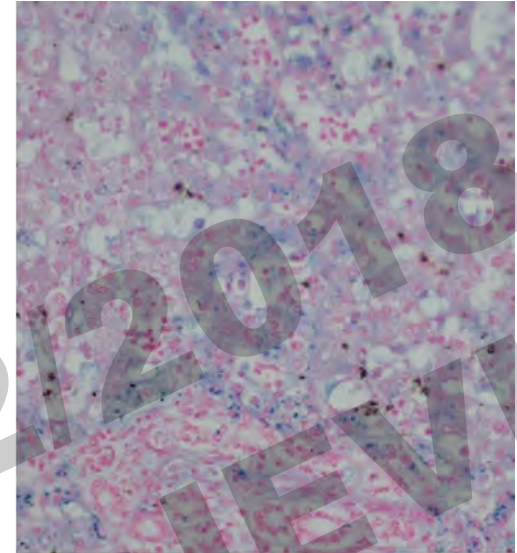
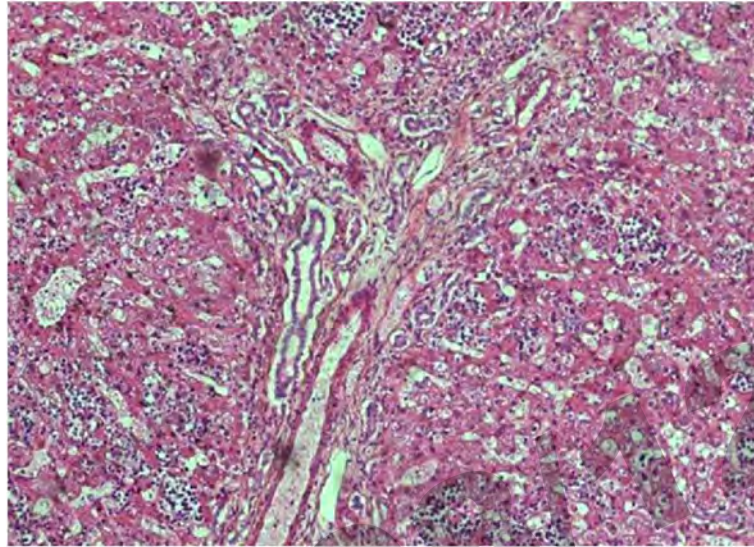
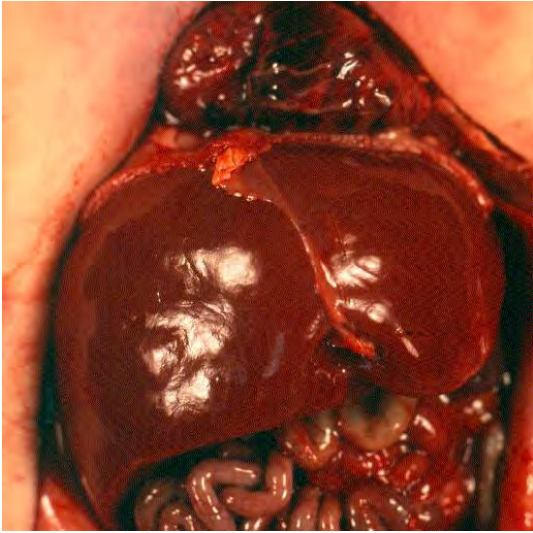


IMG à 33SA4J
pour **anasarque**
thrombopénie (PSF)
caryotype N

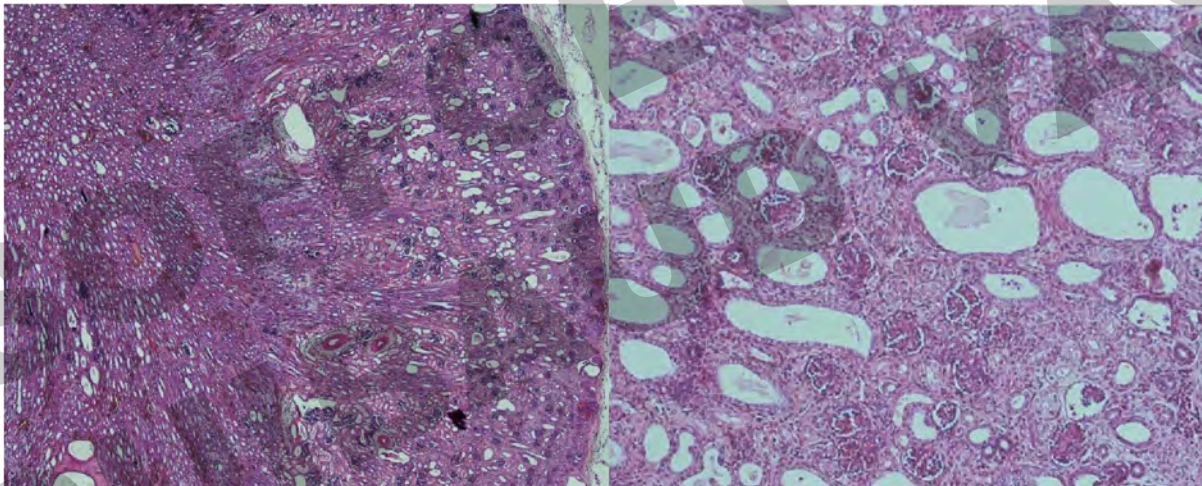


mamelons ombiliqués, front bombé, petit nez, grandes oreilles

N Leticée, B Bessière-Grattagliano, T Dupré, S Vuillaumier-Barrot, P de Lonlay, F Razavi, N El Khartoufi, Y Ville, M Vekemans, R Bouvier, N Seta, T Attié-Bittach. Should PMM2-deficiency (CDG1a) be searched in every case of unexplained hydrops fetalis? Mol Genet Metab 2010 ;



Hépatomégalie, petite fibrose portale, prolifération ductulaire, perls + (fer)



Kystes rénaux

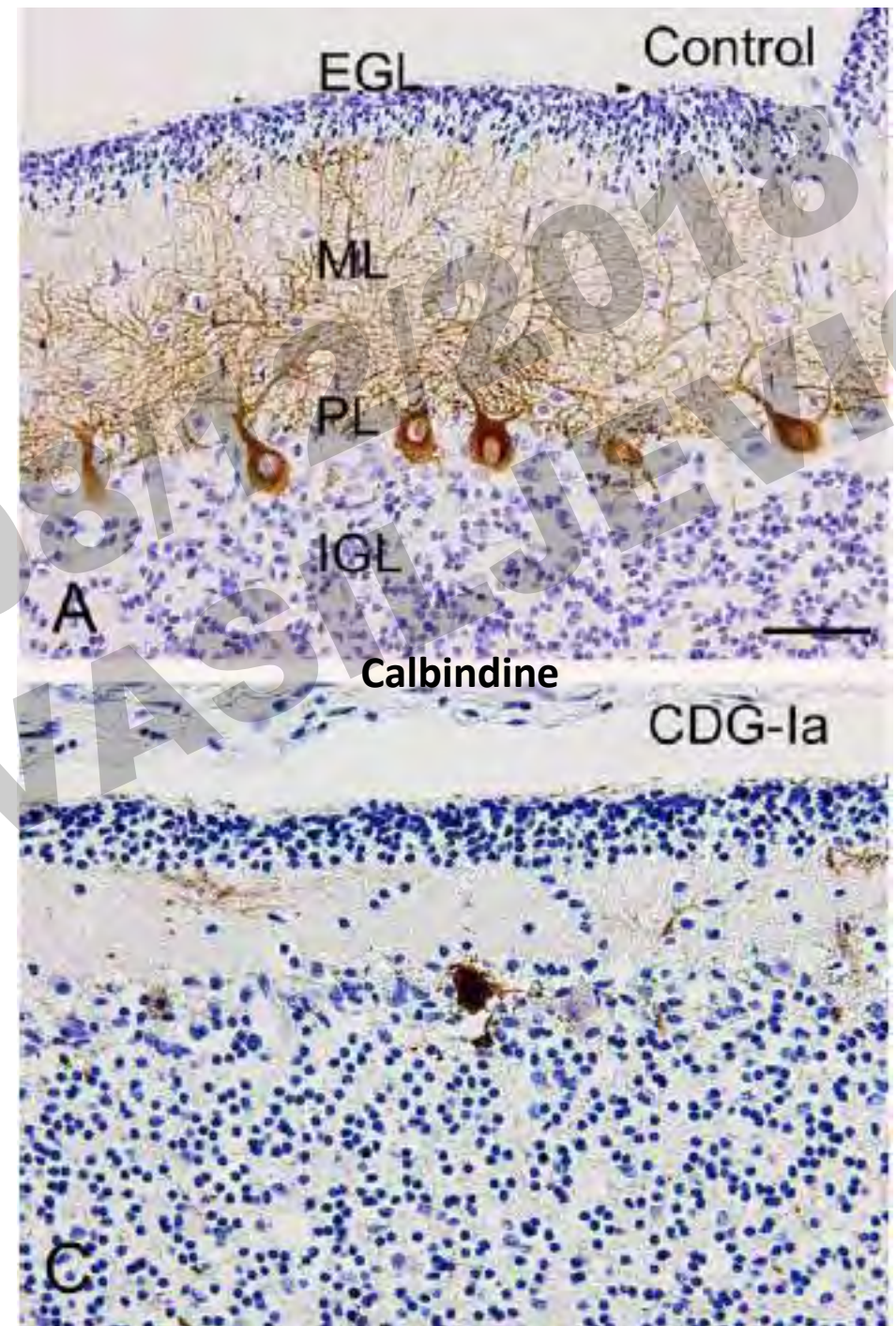
Cas du Dr Bessières

Neuropathologie

CDG-1a

- Perte en cellules de Purkinje/gliose de Bergmann
- Arborisation anormale des cellules de Purkinje
- Atteinte variable de la couche des grains

Aronica et al, Acta Neuropathol, 2005



Maladies lysosomales: maladie de Gaucher

- Maladie AR
- Déficit en une enzyme **lysosomale**: la β -glucocérébrosidase (*GBA1*). Elle assure l'hydrolyse du glucocérébroside en glucose et céramide
- Accumulation de glucocérébroside dans les **macrophages** (*foie, rate, thymus, moelle osseuse*)
- Forme périnatale-létale:
 - anasarque de cause non-immune
 - hépatosplénomégalie
 - arthrogrypose
 - anomalies cutanées



Microcéphalie avec front
fuyant
Anasarque
Malposition des membres
inférieurs

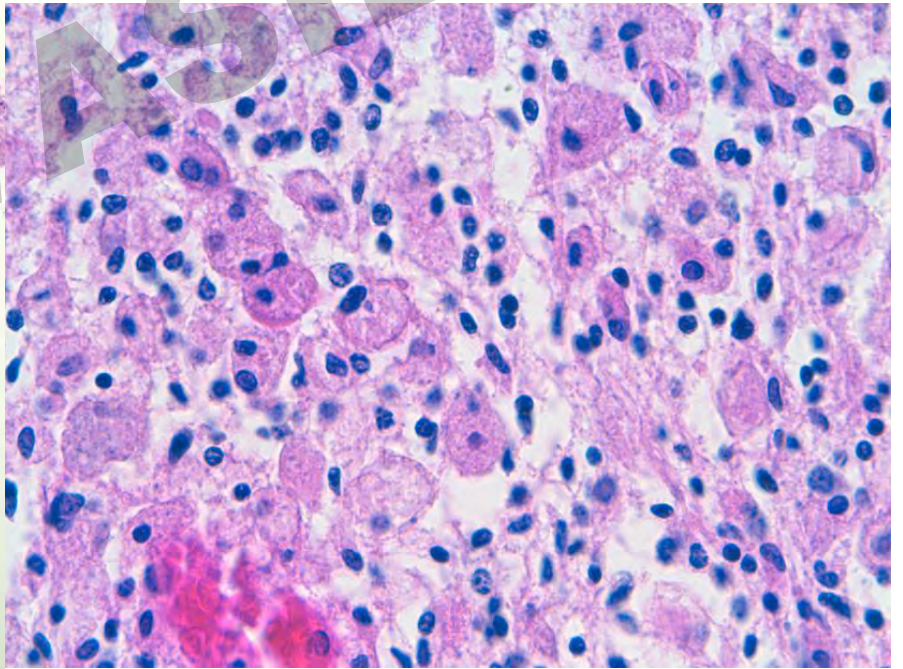
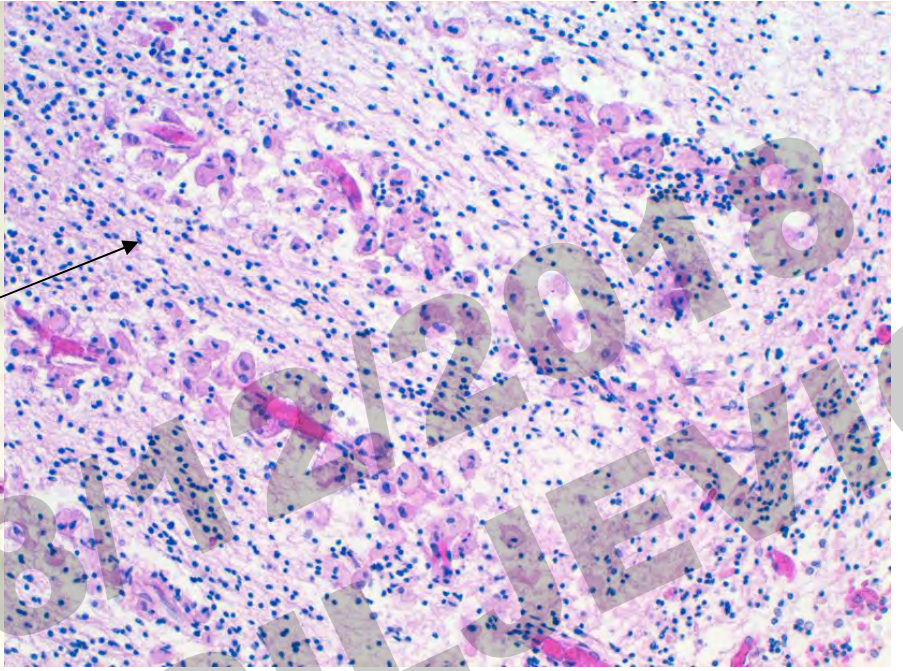


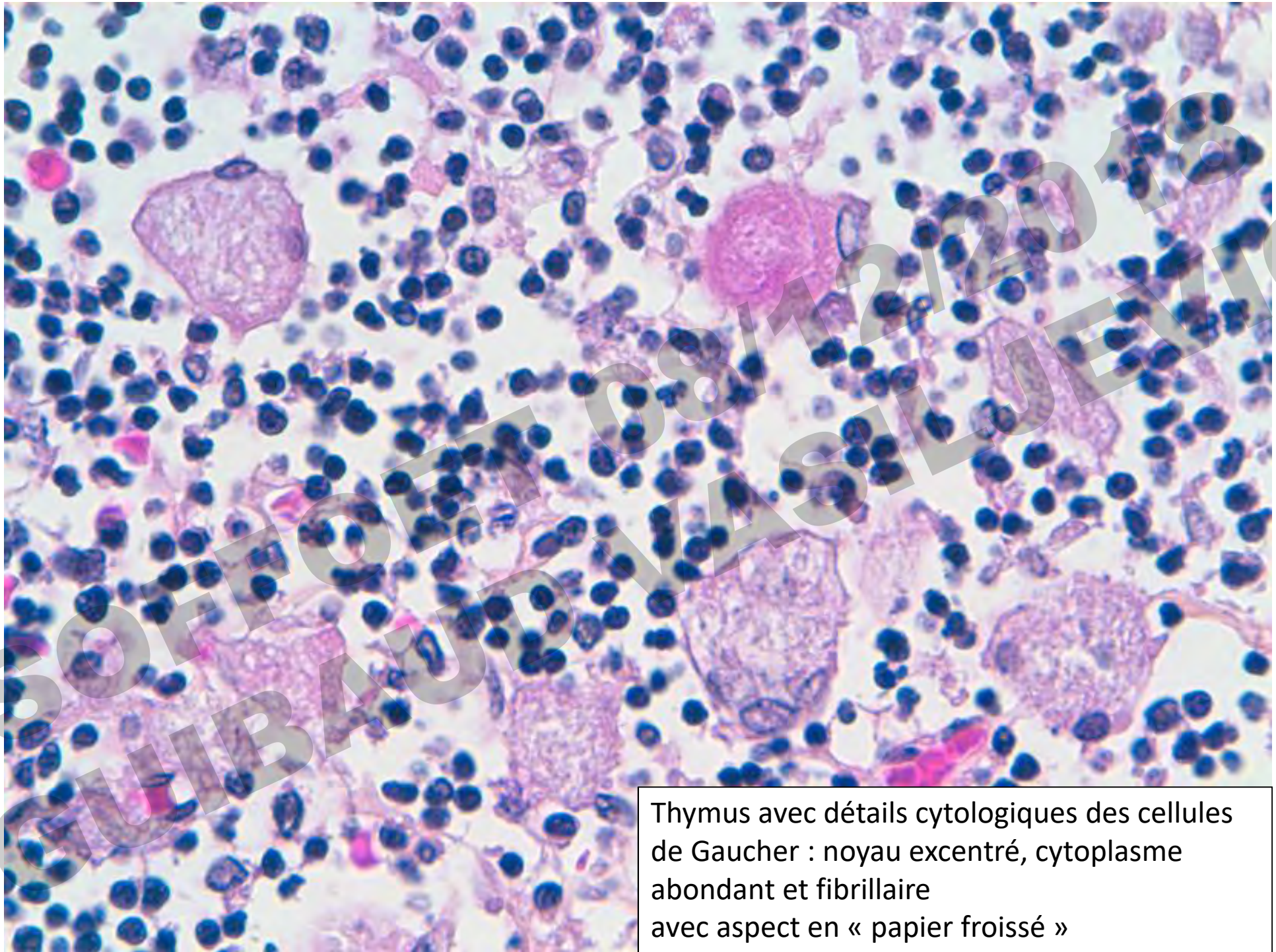


Micrencéphalie sévère
Défaut d'operculisat[i]on de la vallée sylvienne
Lobes frontaux très hypoplasiques
Méninges épaissies et hémorragiques

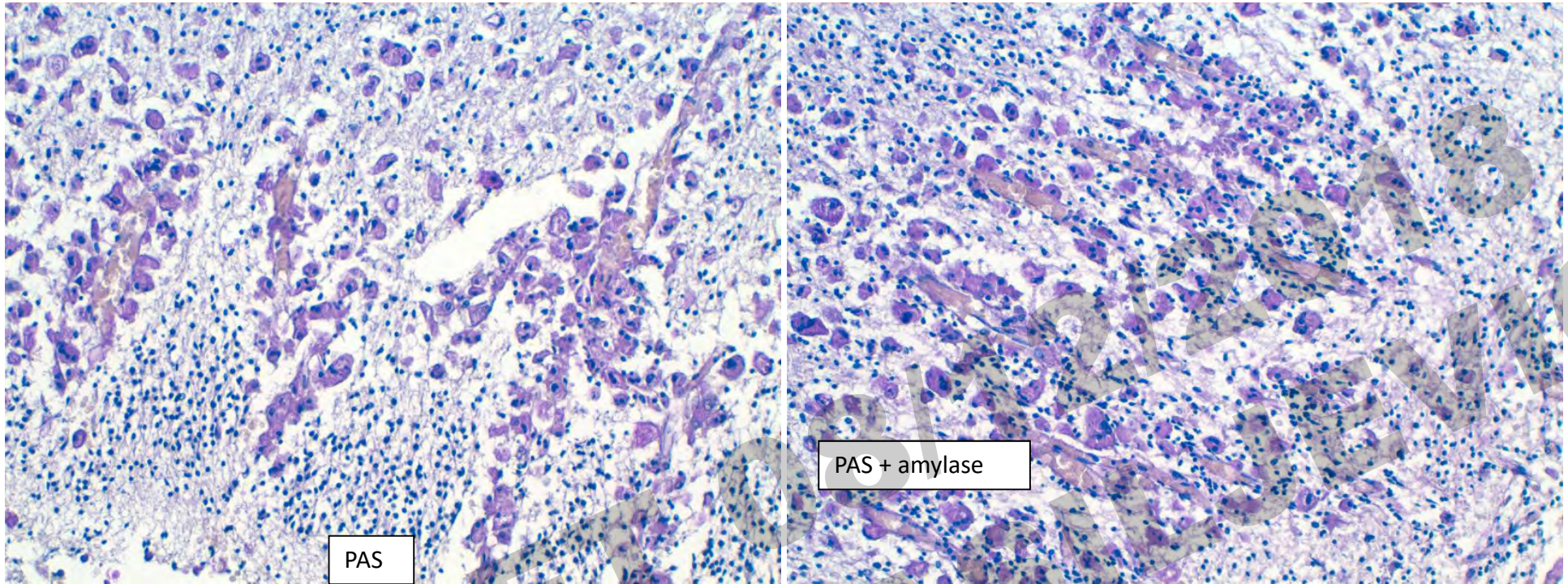


Témoïn 24 SA





Thymus avec détails cytologiques des cellules de Gaucher : noyau excentré, cytoplasme abondant et fibrillaire avec aspect en « papier froissé »



Cytoplasme positif au PAS avec résistance à l' amylase

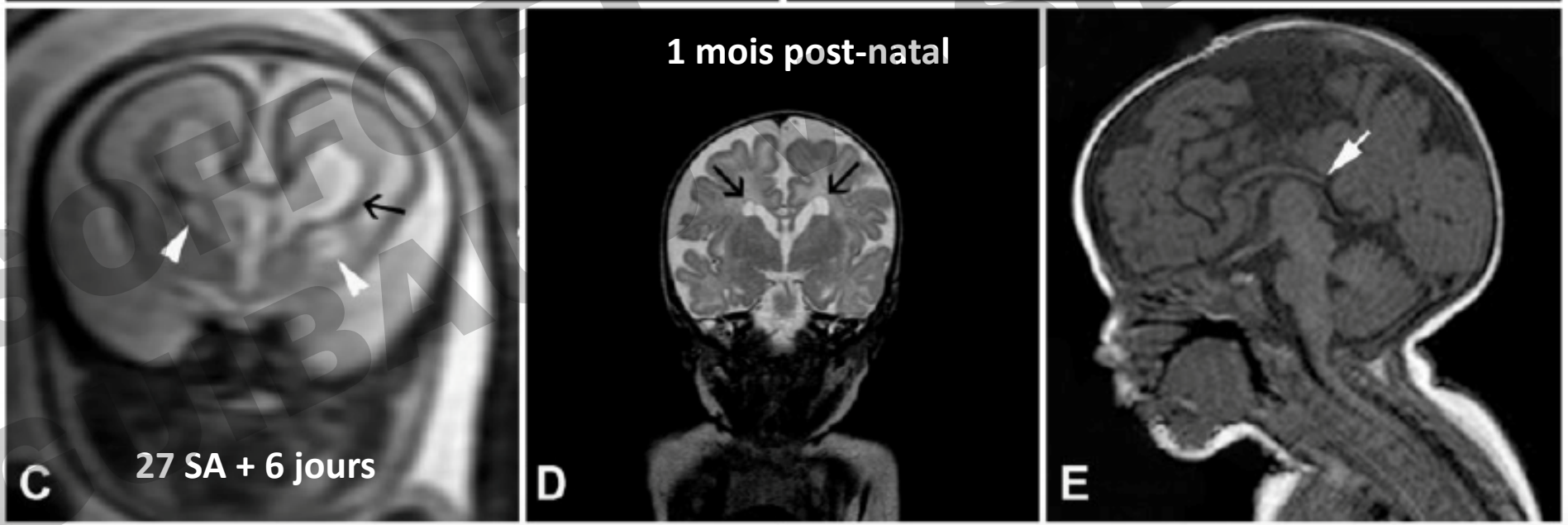
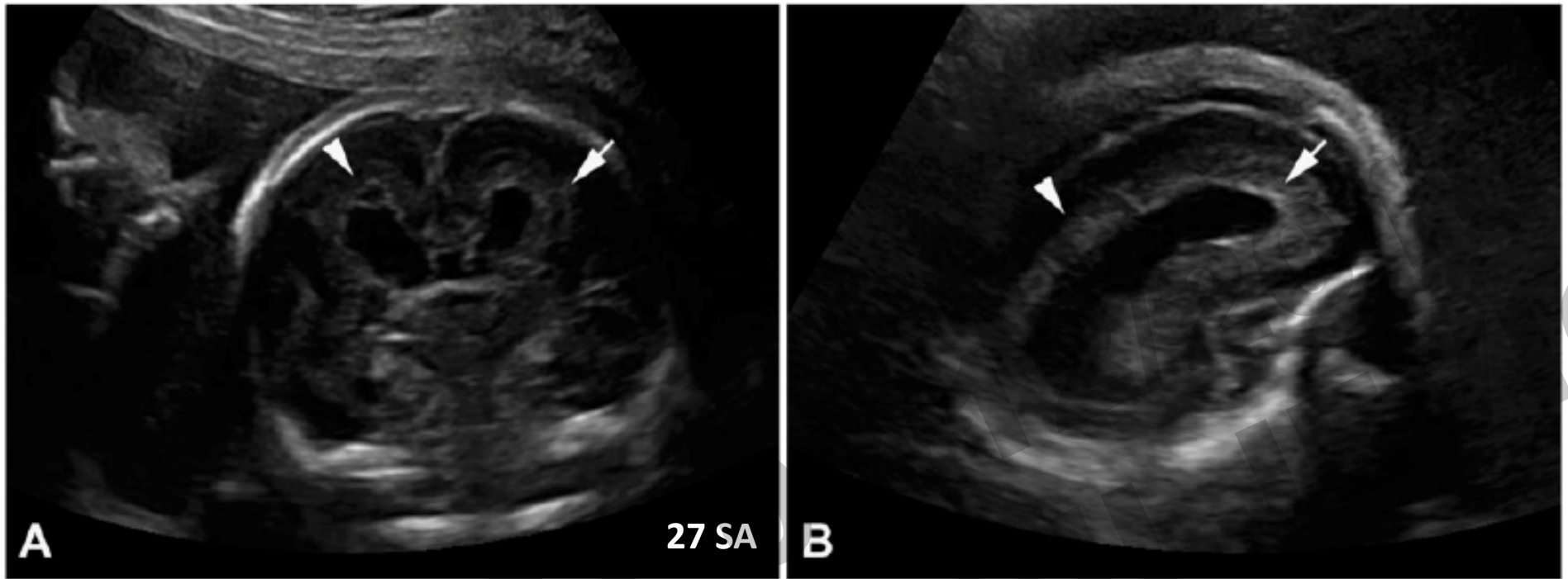
SOFFO
GUIBAUD

Anomalies du métabolisme énergétique

SOFFOET 08/12/2018
GUIBAUD VASILJEVIC

Déficit en pyruvate déshydrogénase

- Complexe enzymatique mitochondriale
- Pyruvate → Acétyl-CoA (métabolisme énergétique +++)
- Symptomatologie hétérogène:
 - Sévère avec hyperlactacidémie, hypotonie et encéphalopathie
 - Syndrome de Leigh
 - Ataxie chronique
- **Neuropathologie:** association d'éléments malformatifs et d'éléments clastiques

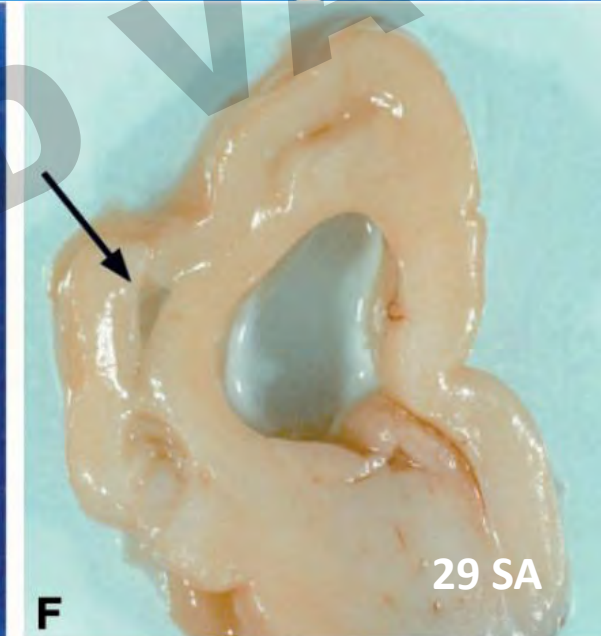
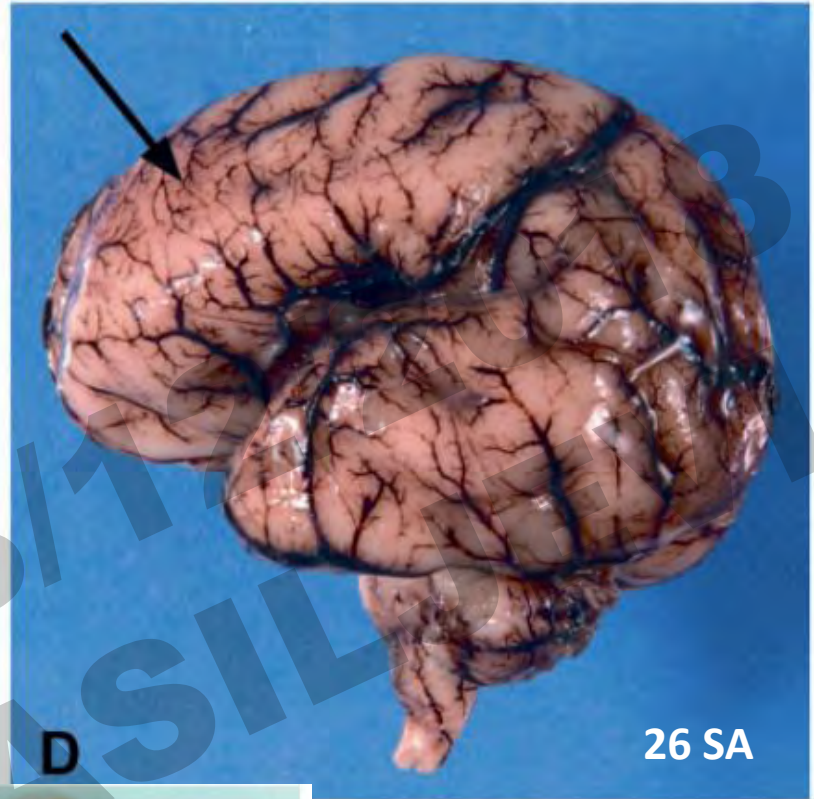
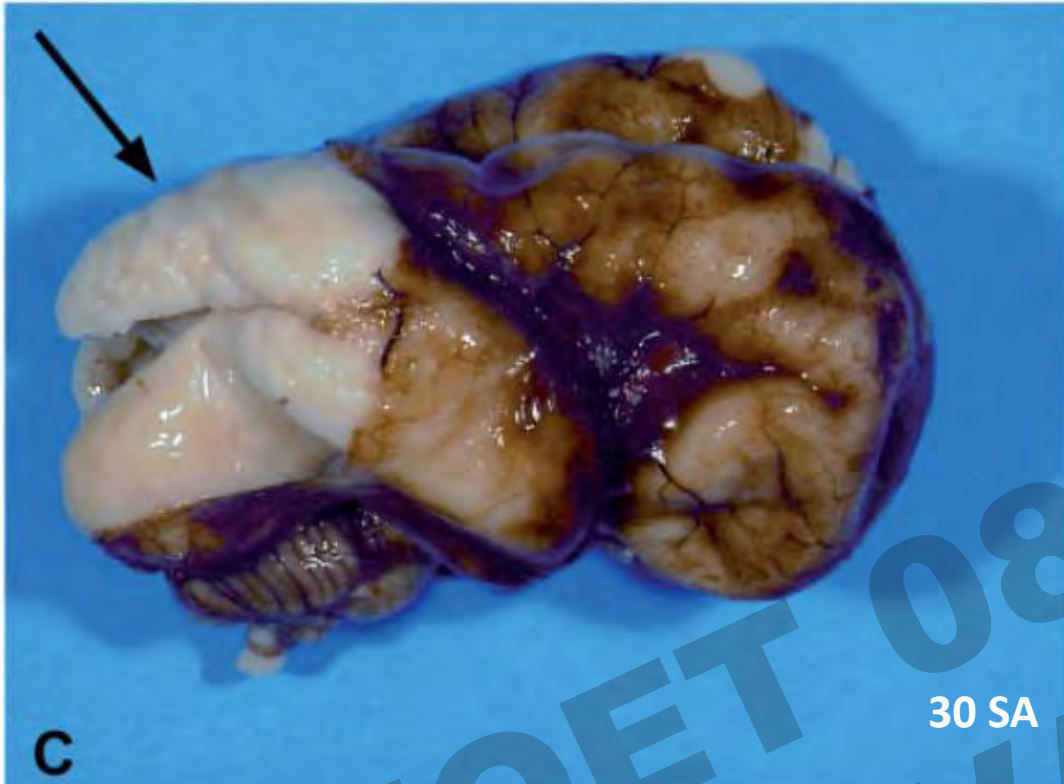


Pirot N et al, JNEN, 2016

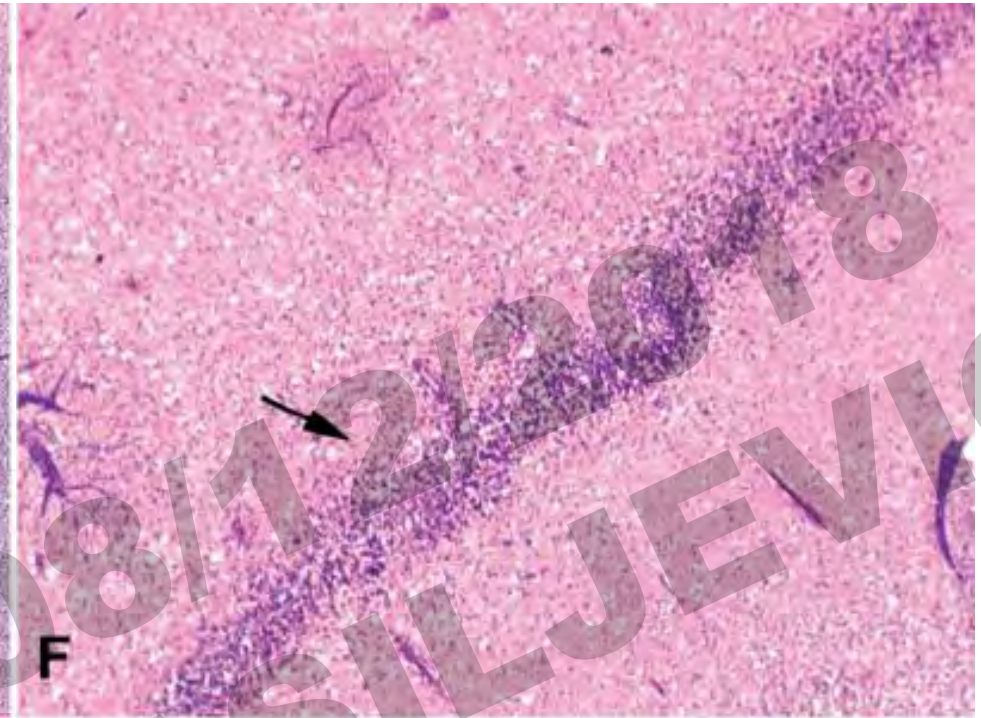
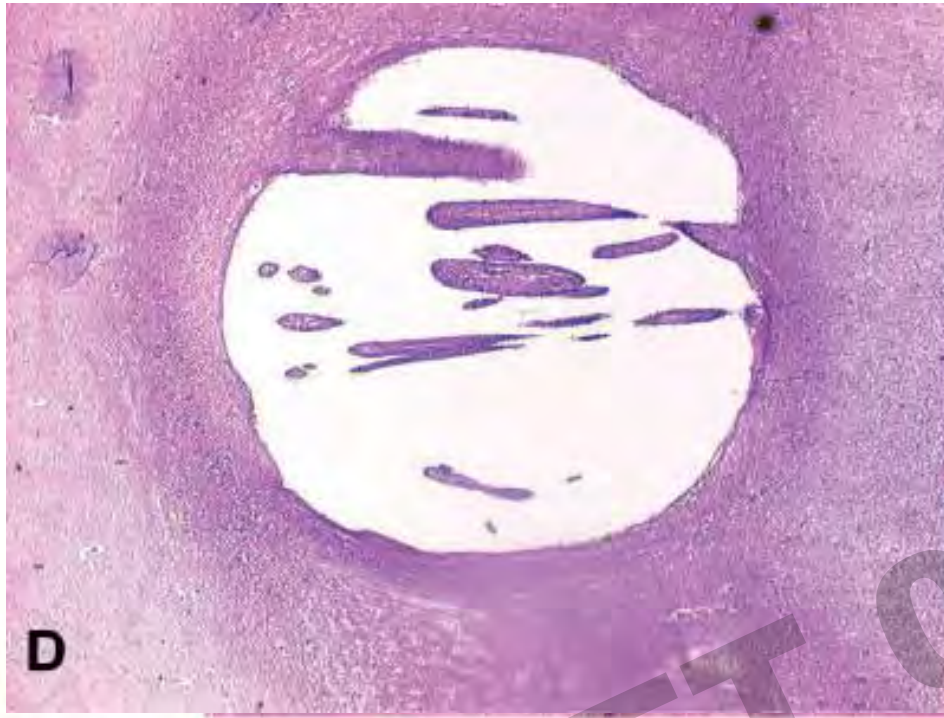


- Bosses frontales
- Petit nez, narines antéversées
- Philtrum lisse
- Lèvre supérieure fine
- Oreilles basse-implantées

Pirot N et al, JNEN, 2016



- Polymicrogyrie
- Pachygyrie
- Cavitations

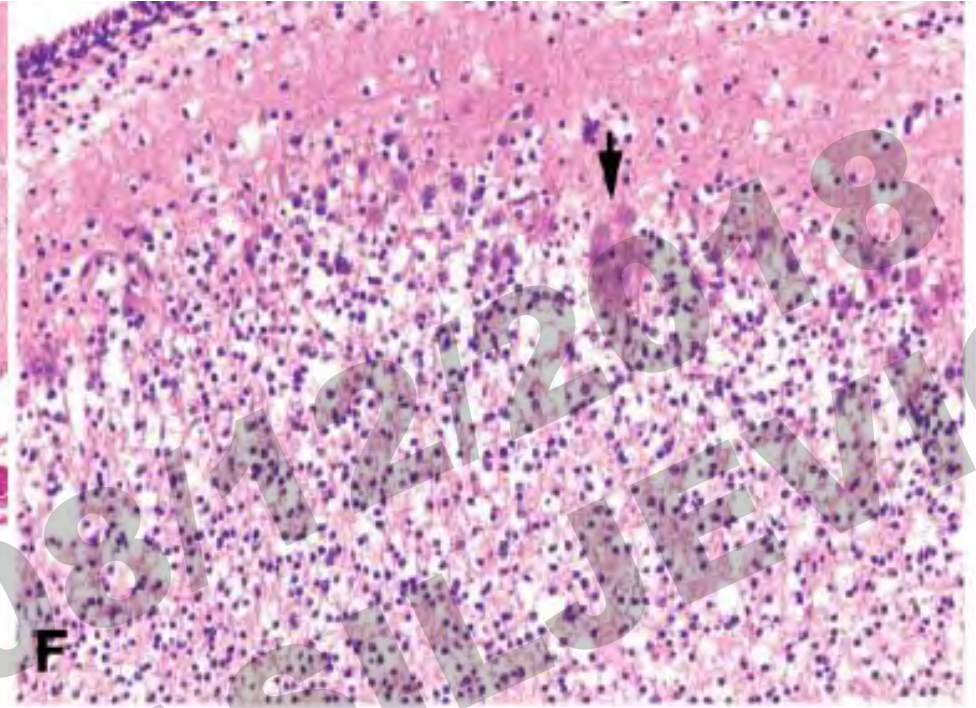
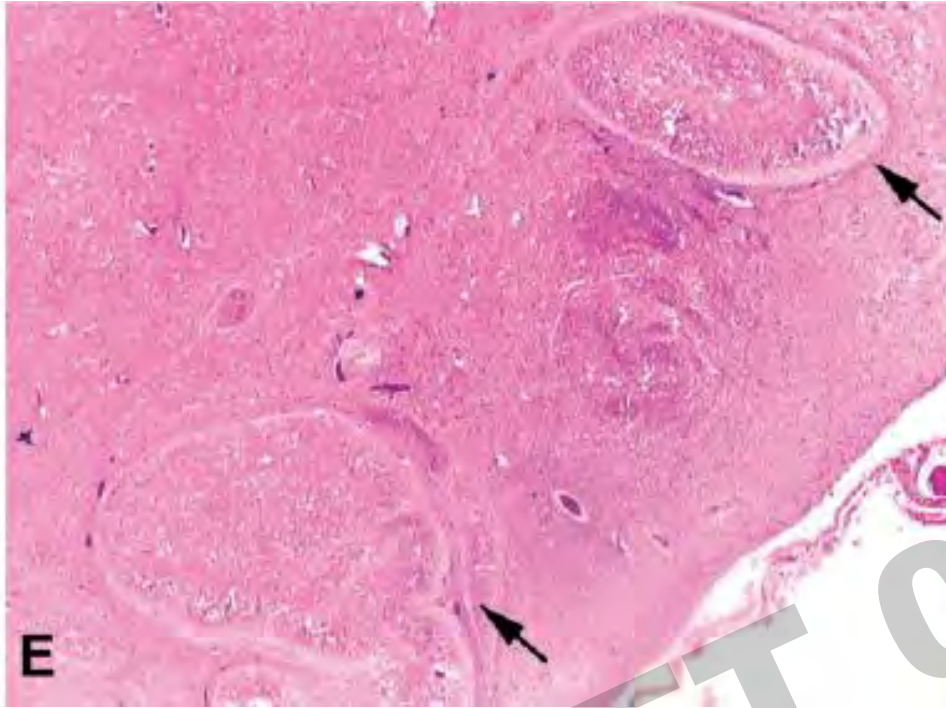


Éléments clastiques:

- Cavitation de la SB
- Calcifications
- Kyste de germinolyse

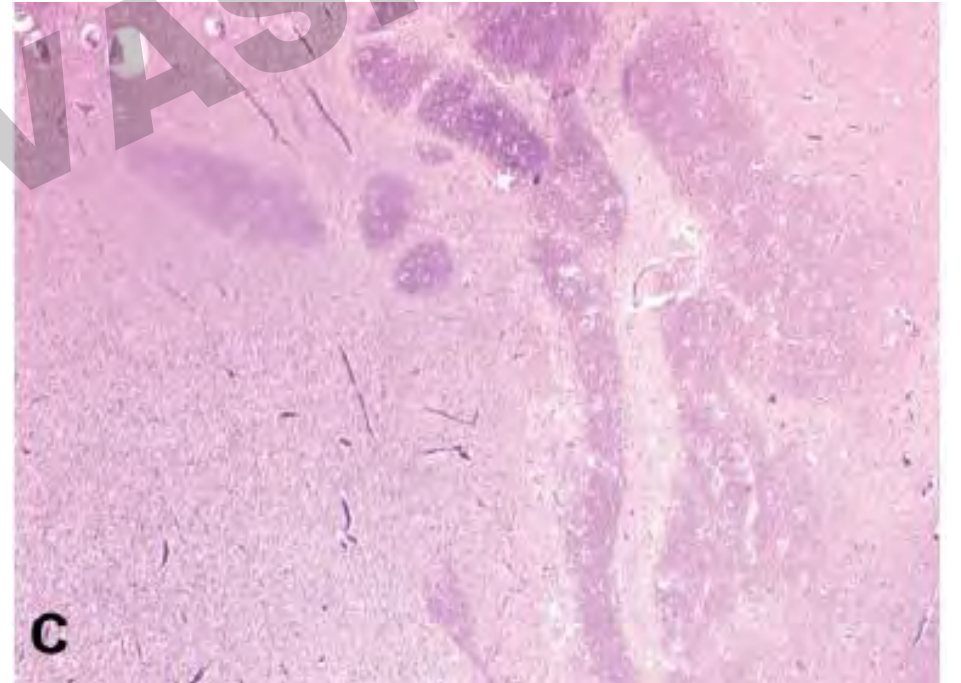
*DDX: atteinte infectieuse
ou hypoxo-ischémique +++*





Eléments malformatifs:

- Anomalies de migration neuronale
- Anomalies dentato-olivaires
- Anomalies du cortex cérébelleux
- Dysgénésie calleuse



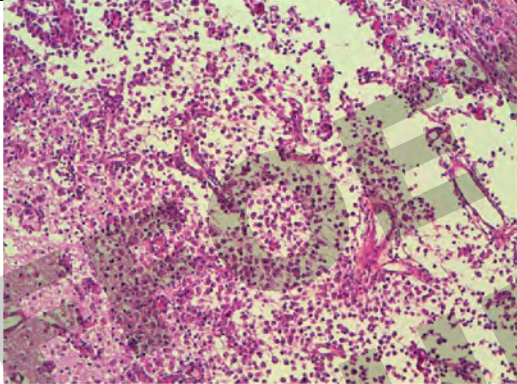
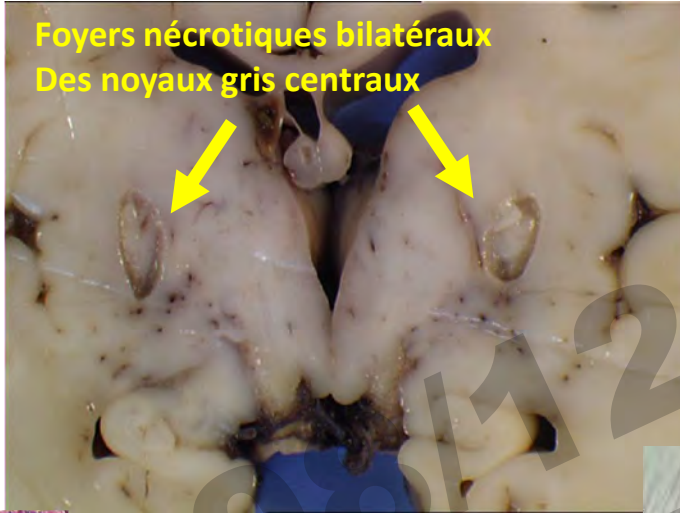
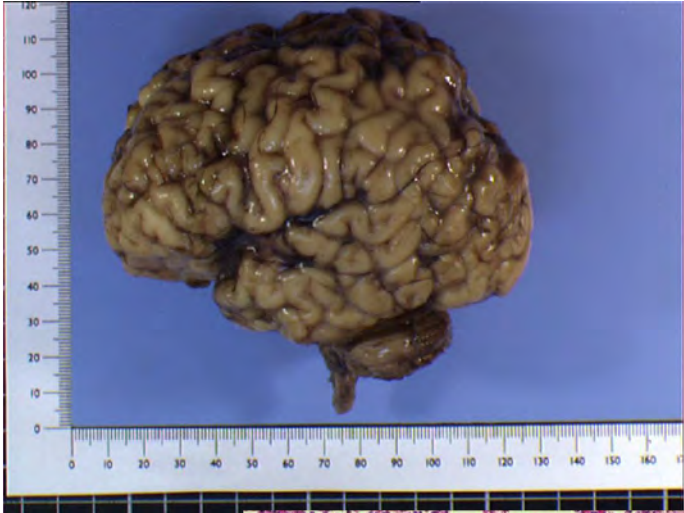
Manifestations anténatales d'un déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale

- 300 cas: 22,7% avec un petit poids de naissance
- **RCIU** isolé (16%)
- **RCIU** associé (6,7%) à polyhydramnios/oligoamnios, arthrogrypose, diminution des mouvements fœtaux, CIV, cardiomyopathie hypertrophique, ARCF, hydronéphrose, VACTERL
- **Atteinte cérébrale dans 3 cas**: ventriculomégalie + kystes « porencéphaliques » de la zone germinale, malformation de Dandy-Walker et agénésie du corps calleux.

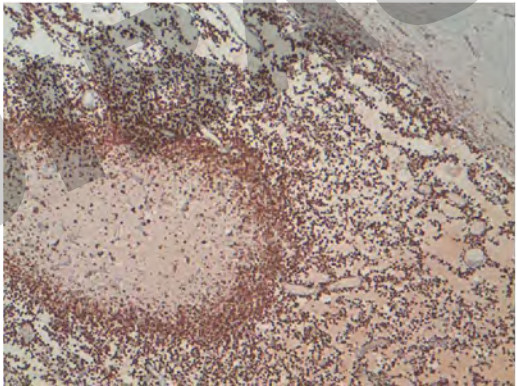
Von-Kleist Retzow et al, 2003

Maladie de Leigh

- Maladie infantile précoce
- Encéphalopathie subaigue avec symptomatologie cérébelleuse et du tronc cérébral
- **Topographie**: lésions symétriques et bilatérales des NGC (putamen), tronc cérébral (SN, tegmentum, olives inférieures) et moelle épinière (colonnes postérieures). Lésions « vasculo-nécrotiques » avec persistance de neurones intacts
- Cortex cérébral et corps mammillaires en général épargnés
- **Génétique**: hétérogène



Cavitation avec résorption macrophagique



Infiltration macrophagique pallidale

CD163 (marqueur macrophagique)

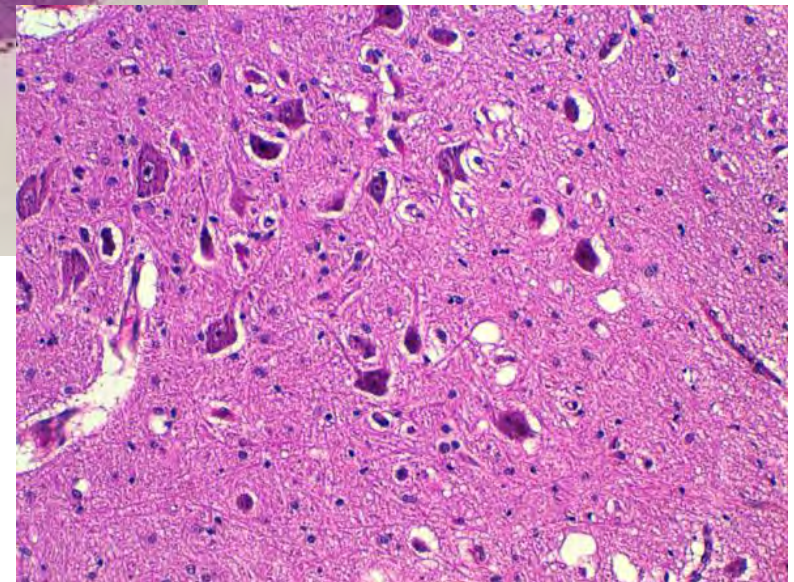
Spongiose
des pyramides

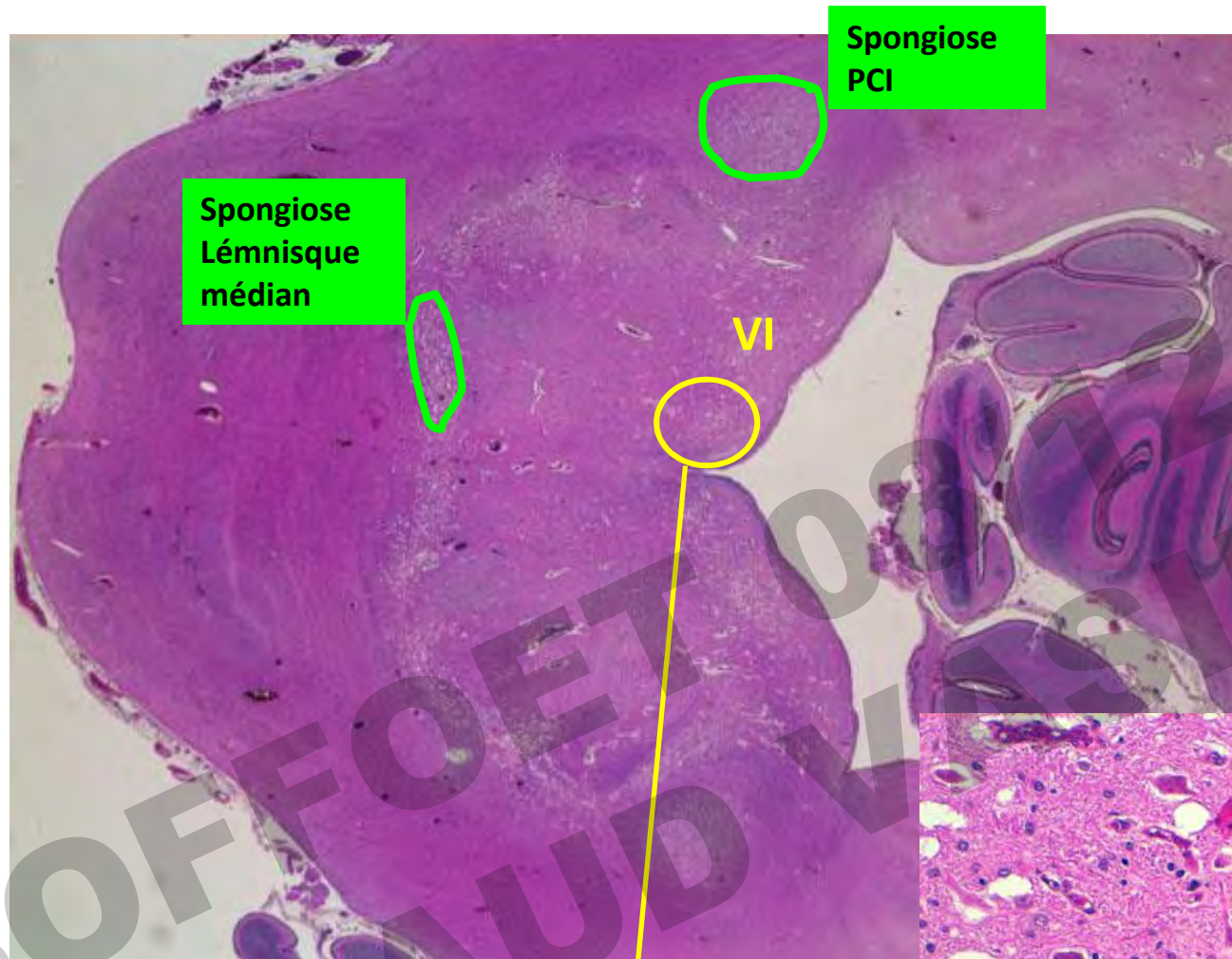
Spongiose du l mnisque médian



Olive inférieure

Noyau du XII: aspect de souffrance «
ischémique » neuronale,
Perte neuronale avec discrète spongiose



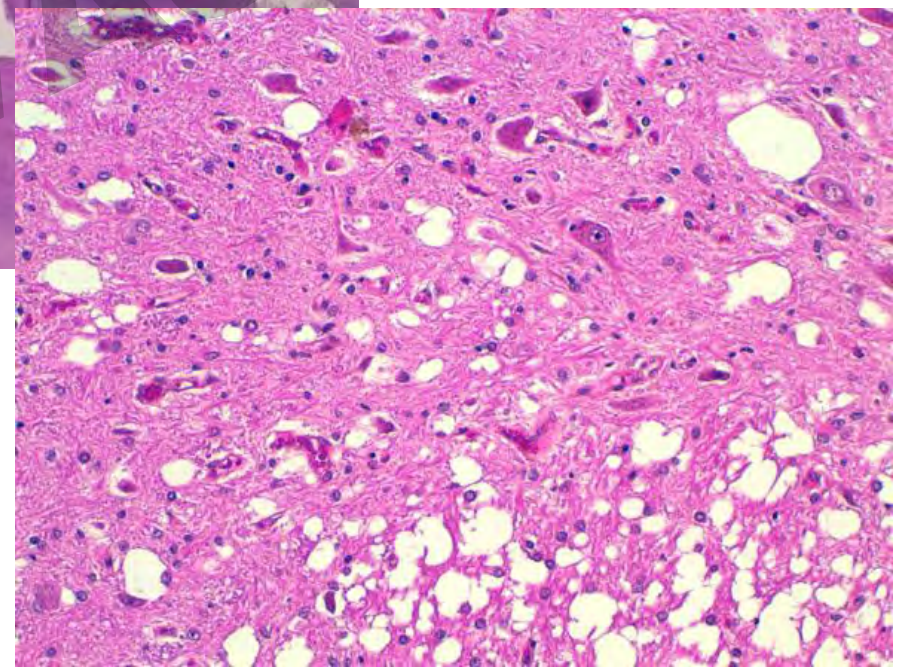


Spongiose
Lémnisque
médian

Spongiose
PCI

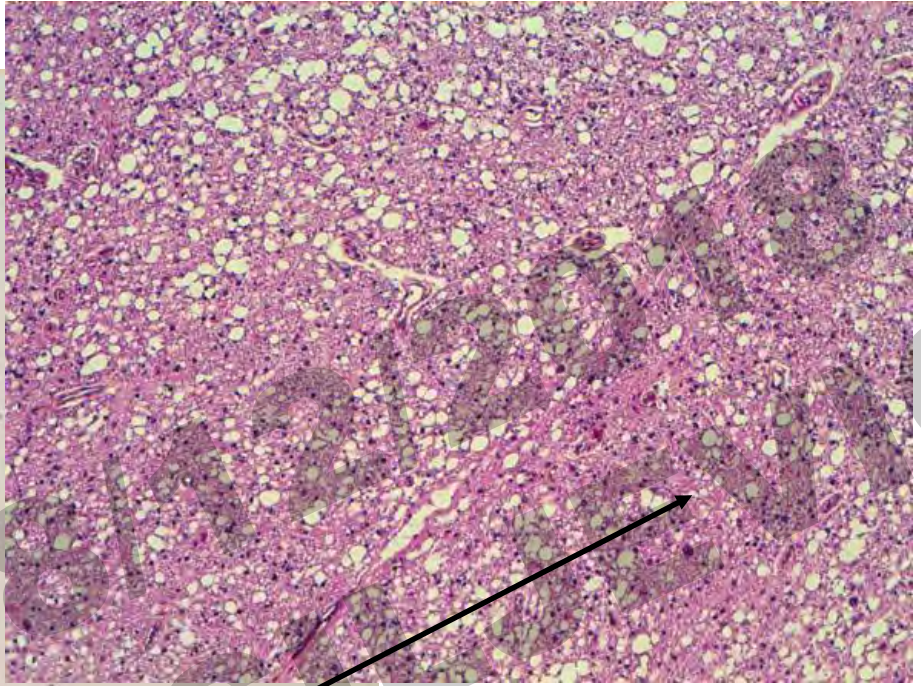
VI

Noyau du VI: Spongiose, perte et souffrance neuronale, microangiogénèse





Spongiose des colonnes dorsales

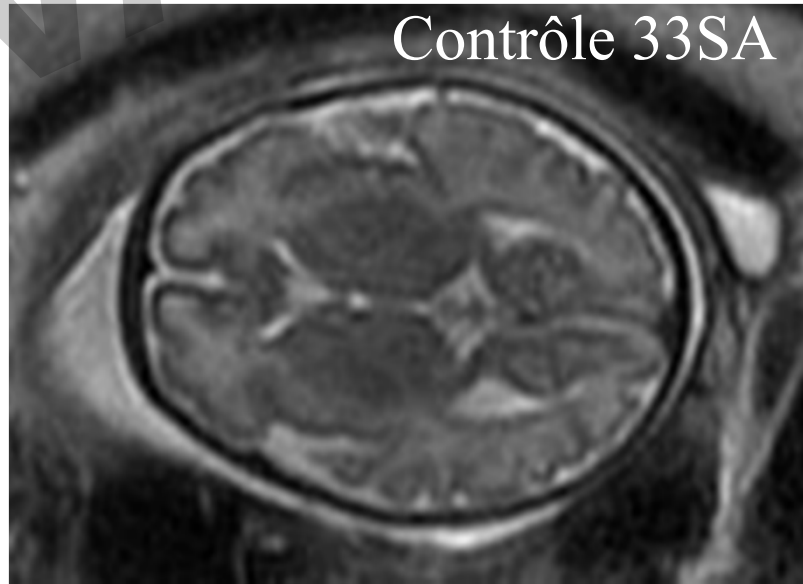
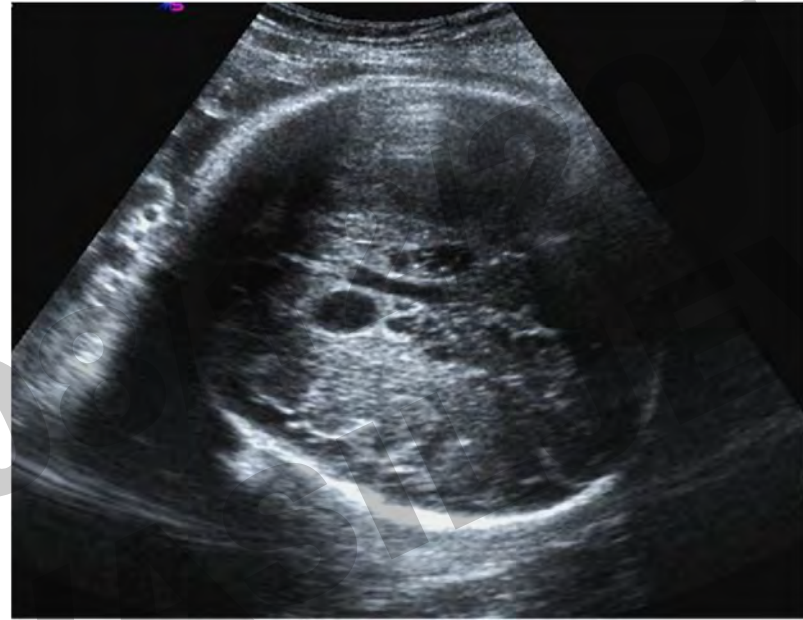


C

SOFFOET
GUIBAUD VASIN

36 SA, macrocéphalie sévère PC 375 mm !

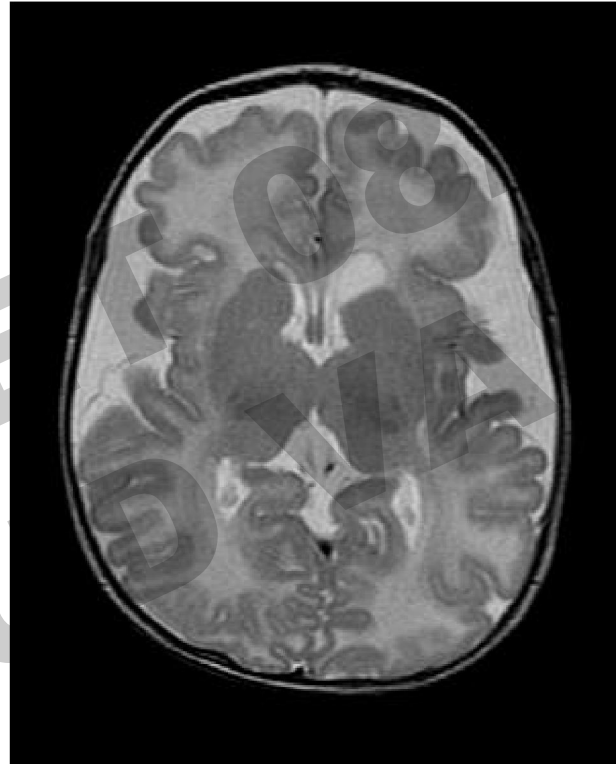
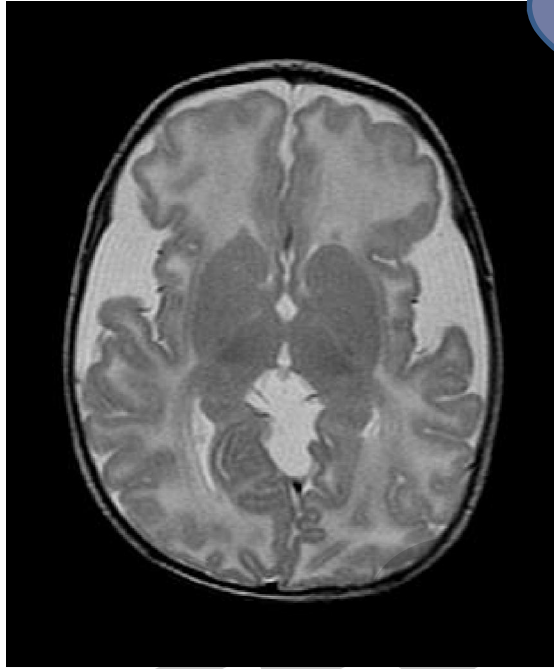
CA & fémur 50p 36 SA



8
VIC

SO
GIBAUD

Acidurie glutarique type 1



SOFF
GUIBAU

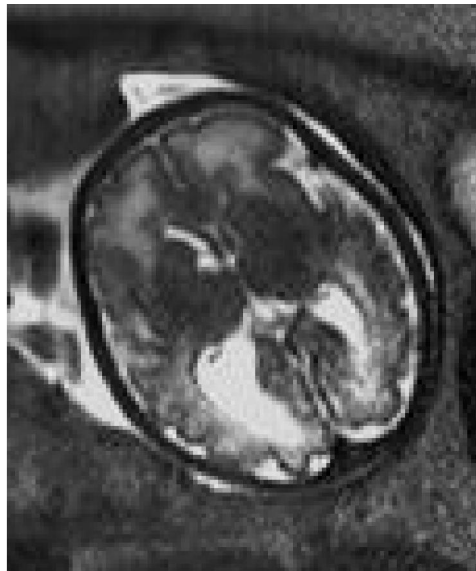
2/2018
ILJEVIC

Acidurie glutarique de type 1

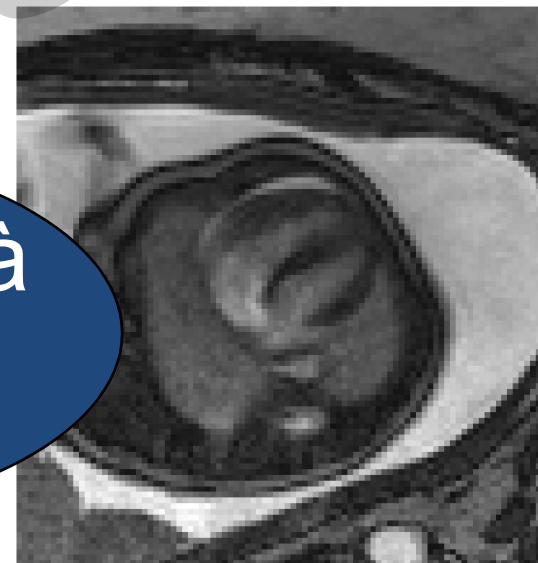
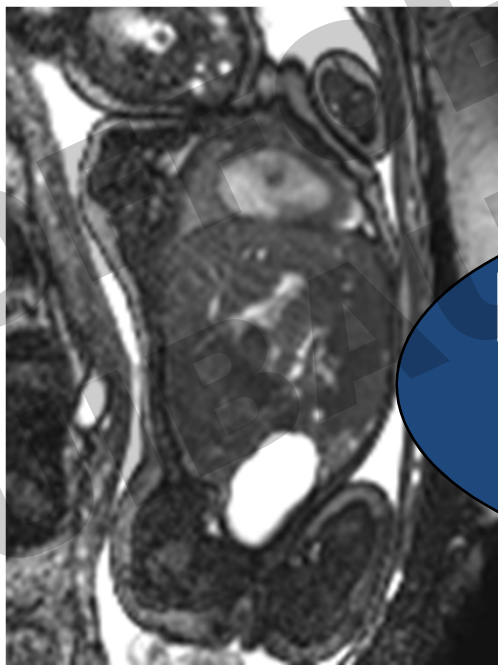
- Mutations dans le gène de la glutaryl-CoA désyhydrogénase
- Métabolisme de la Lysine, Hydroxylysine et Tryptophane
- Accumulation de l'acide glutarique, 3-hydroxyglutarique et acide glutaconique

- Dégénérescence du striatum (caudo-putamen): dystonie
- Macrocéphalie à la naissance
- Atrophie fronto-temporale avec vallées sylviennes ouvertes
- Kystes arachnoïdiens

33 SA, adressé pour ventriculomégalie unilatérale



Maladie lysosomale?
Gaucher,
Niemann-Pick,
GM1 gangliosidose...



Foetopathie à
CMV

Conclusions (1)

- **Anomalies de la gyration**
 - Polymicrogyrie avec kystes des zones germinatives → pathologies peroxysomales
 - Défaut d'operculation des vallées sylviennes, kystes des zones germinatives, macrocéphalie → acidurie glutarique type I
 - Lissencéphalie de type II → anomalies de la O-glycosylation de l'a-dystroglycane (Syndrome de Walker-Warburg, Muscle-Eye-Brain, Fukuyama...)
- **Anomalies du corps calleux**
 - Déficits de l'oxydation mitochondriale des acides gras (MAD et CPTII)
 - Syndrome de Smith Lemli Opitz
 - Hyperglycinémie sans cétose
 - Déficit en pyruvate deshydrogénase
 - Déficit en sulfite oxydase et en cofacteur molybdène,...

Conclusions (2)

- **Anomalies de la fosse cérébrale postérieure**
 - Hypoplasie olivo-ponto-cérébelleuse : CDG Ia
 - Dysgénésie cérébelleuse et hypoplasie du tronc cérébral : anomalies de la O-glycosylation
- **Anomalies de la biométrie céphalique**
 - **Microcéphalie**
 - Anomalies de synthèse de la sérine (Neu-Laxova)
 - Hyperphénylalaninémie maternelle
 - **Macrocéphalie**
 - Acidurie glutarique de type I