

Idiotie Spongieuse Familiale (van Bogaert-Bertrand) du Type Congénital dans une Souche non-Juive (*Etude de la seconde famille italienne*)

L. Morcaldi, G. Salvati, G. G. Giordano, G. C. Guazzi

- | | |
|----------------------------|-------------------------------|
| 1. Introduction | 3. Discussion |
| | 3.1. Commentaires cliniques |
| | 3.2. Commentaires biologiques |
| 2. Histoire Clinique | 4. Conclusions |
| 2.1. Antécédents familiaux | Résumé |
| 2.2. Observation I | Bibliographie |
| 2.3. Observation II | |

1. Introduction

On connaît actuellement 31 familles d'idiotie spongieuse familiale du type van Bogaert et Bertrand (cf Tab. I).

Dans toutes ces familles se retrouvent, aussi bien dans l'ordre clinique que dans l'ordre histopathologique, les critères fixés par van Bogaert et Bertrand (1949) lors de l'identification de la maladie.

Sans remonter à Morgagni ou à Virchow, il est certain qu'on pourrait retrouver dans la littérature classique des cas analogues. Ils ont été confondus avec d'autres maladies. On peut considérer comme sûres, à cause de la description minutieuse des signes cliniques et des lésions élémentaires, les familles suivantes:

1. Globus et Strauss (1928): cas IV, interprété comme maladie de Schilder: 1 famille;
2. Canavan (1931): interprété comme maladie de Schilder: 1 famille;
3. Russel et Tallermann (1937): interprété comme sclérose diffuse dégénérative progressive: 1 famille;
4. Jervis (1942): interprétés comme maladies de Krabbe précoces: 2 familles;
5. Jervis (1954): interprété comme maladie de Krabbe précoce: 1 famille.

Quelques cas récents, publiés par Feigin et al (1968), sont plus difficiles à classer. Nous y reviendrons dans la discussion.

La première famille italienne est celle de Gaburro et al (1965). L'identification de la maladie a été faite histologiquement sur le matériel qui avait été envoyé à l'Institut Bunge à Anvers. Le diagnostic clinique de maladie de Werdnig-Hoffmann

Tab. I. Synthèse bibliographique

Auteurs	Année de publication	N. de familles
1. van Bogaert et Bertrand	1949	2
Bourguignon et Chouraqui	1937	2
van Bogaert	1939	2
van Bogaert	1963	2
van Bogaert et Bertrand	1967	2
2. Meyer	1950	2
3. Blackwood et Cumings	1955	1
4. de Vries et al	1958	2
5. Wolman	1958	1
6. Zu Rhein et al	1960	1
7. Tariska	1961	2
8. Banker et al	1964	3*
9. Sachs et al	1965	1
10. Gaburro et al	1965	1
11. Hogan et Richardson	1965	1
12. Buchanam et Davis	1965	1
13. Henn et al	1965	1
14. Adachi et al	1966	1
15. Adachi et Aronson	1966	1
16. Kolkman et Volzke	1966	1
17. Gambetti et Gonatas	1967	1

* y compris la famille originale de Canavan, 1931.

était sans doute légitime, si l'on songe à la brièveté de l'évolution (une première sœur était morte 8 jours après la naissance; la deuxième 3 jours après la naissance).

Nous rapportons aujourd'hui la seconde famille italienne avec une enquête génétique approfondie.

Il est avant tout intéressant de relever que les deux familles italiennes sont non-juives et que dans les deux cas il s'agit de formes congénitales. Dans notre famille, cependant, s'il est vrai que les premiers signes de la maladie ont apparu dès la naissance, il faut ajouter que l'évolution ultérieure a été plus classique.

L'autre famille à forme congénitale est celle de Sachs et al (1965).

2. Histoire Clinique

2.1. ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX (Fig. 1)

1. Les grands parents paternels de nos probants D.C. I/1 et I/2 sont morts à un âge avancé, sans maladies particulières. Ils ont eu 8 enfants: 6 fils (II/1, 2, 3, 4, 5, 8) et 2 filles (II/6, 7).

II/1, marié une première fois sans enfants, a eu de son second mariage trois enfants, 2 fils (III/1, 3) et 1 fille (III/2). Ils sont en bonne santé.

III/1, bien portant, a eu 3 enfants: 2 fils (IV/1, 2) et 1 fille (IV/3) vivants et sains.

III/2, bien portante, a eu 2 enfants: 1 fils (IV/4) et 1 fille (IV/5) bien portants.

III/3 est marié, sain et sans enfants.

II/2, bien portant, a eu deux fils: III/4 a été hospitalisé dans un Institut Psychiatrique avec le diagnostic de démence précoce. Son frère cadet (III/5) est en bonne santé, marié, sans enfants.

II/3 a eu 2 enfants: l'aînée (III/6) est célibataire, souffre depuis l'enfance de crises épileptiques généralisées et est une caractérielle. Le cadet (III/7), bien portant, a un fils (IV/6) bien portant.

II/4 a épousé C. II/11 et est le grand-père de nos probants. Il est vivant et en bonne santé.

Nous reprendrons cette lignée en détails plus loin.

II/5 a épousé également une C. II/12, sœur de C. II/11: deux frères ont donc épousé deux sœurs. Ils sont en bonne santé: ils ont un fils (III/12) qui est bien portant et il-y-a eu un avortement (III/13).

II/6 est en bonne santé et est entrée en religion.

II/7 s'est mariée, n'a pas eu d'enfants et est décédée à la suite d'une tumeur du sein.

II/8 est marié, bien portant et a deux enfants: 1 fils (III/14) et une fille (III/15), tous les deux en bonne santé.

2. Les grands parents paternels de la mère de nos probants (qui sont également les grands parents maternels du père de nos probants) C. I/3 et S. I/4 sont morts à un âge avancé. I/4 a présenté une hypertension artérielle à partir de la quarantaine. Ils ont eu 10 enfants: 7 fils (II/9, 10, 13, 15, 16, 17, 18) et 3 filles (II/11, 12, 14).

II/9 est bien portant, marié, sans enfants.

II/10 est bien portant et a un fils (III/16) bien portant.

II/11 est la grand-mère de nos probants. Elle a épousé D.C. II/4. Elle a toujours été en bonne santé et est décédée à l'âge de 55 ans par traumatisme crânien. Nous reprendrons plus bas cette lignée.

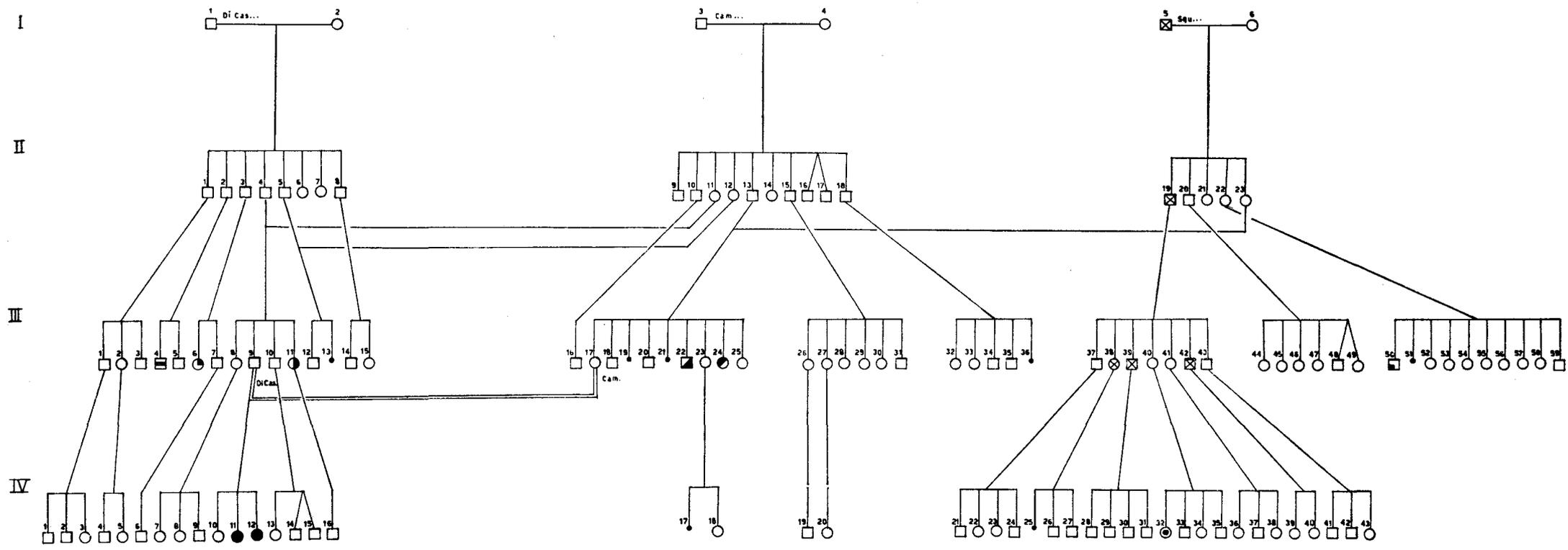
II/12 a épousé D.C. (II/5) et nous avons déjà parlé de leurs enfants (III/12 et 13).

II/13 est âgé actuellement de 62 ans; il a fait un infarctus du myocarde il y a quelques années. Il a épousé S. (II/23) dont nous reparlerons plus loin. Ils sont les grands parents maternels de nos probants.

II/14 est décédé de cause imprécisée à 52 ans; elle était religieuse.

II/15 marié, bien portant, a eu six enfants: 5 filles (III/26, 27, 28, 29, 30) et 1 fils (III/31), tous vivants et sains. Seulement les deux premières filles sont mariées: la première (III/26) a 1 fils (IV/19) bien portant; la seconde (III/27) a une fille (IV/20) bien portante.

II/16 et II/17 sont jumeaux. II/16 a été fusillé à l'âge de 25 ans par les Allemands. II/17 est mort à l'âge de 22 ans de tuberculose.



- Consanguinité
- Démence précoce
- Epilepsie
- Poliomyélite
- +7 mois..Asthme
- +14 mois..Encephalopathie
- +11 mois..Meningite
- Maladie de van Bogaert- Bertrand
- Avortement
- Plusieurs avortements
- Jumeaux
- Syphilis

Arbre généalogique de la famille DiCas.-Cam.

Fig. 1. Arbre généalogique de la famille D. C. - C.

II/18 est bien portant et a eu 2 filles (III/32, 33) et 2 fils (III/34, 35), qui tous sont vivants et sains. Une dernière grossesse s'est terminée par un avortement (III/36).

3. Les grands parents maternels de la mère sont S. I/5 et S. I/6.

I/6 est morte très vieille. I/5 lui aussi est mort agé mais il était syphilitique. Cette donnée est importante car nous retrouvons la syphilis dans les deux générations suivantes de cette lignée. Ils ont eu deux fils (II/19, 20) et 3 filles (II/21, 22, 23).

II/9 est mort à l'âge de 80 ans par thrombose cérébrale et était syphilitique. Il a eu 7 enfants:

III/37 est vivant et bien portant. Il a eu 2 fils (IV/21, 24) et 2 filles (IV/22, 23), tous bien portants.

III/38 est syphilitique: elle a eu un avortement (IV/25) et a 2 fils (IV/26, 27) bien portants.

III/39 est également syphilitique. Il a eu 4 fils (IV/28, 29, 30, 31), tous en bonne santé.

III/40 est apparemment saine. Elle aurait présenté de nombreux avortements (IV/32), puis a eu 2 fils (IV/33, 35) et 1 fille (IV/34) bien portants.

III/41 est bien portante. Elle a eu 2 filles (IV/36, 38) et 1 fils (IV/37) bien portants.

III/42 est syphilitique. Il a eu deux filles (IV/39, 40) qui sont bien portantes.

Le dernier III/43 est bien portant. Il a 2 fils (IV/41, 42) et 1 fille (IV/43) vivants et sains.

II/20 s'est marié trois fois. Il n'a pas eu d'enfants des deux premières femmes. De son troisième mariage, à 60 ans, il a eu 5 filles (III/44, 45, 46, 47, 49) et 1 fils (III/48). Les deux derniers (III/48, 49) sont jumeaux. Ils sont tous en bonne santé.

II/21 est bien portante; mariée, sans enfants.

II/22 est saine et a eu 2 fils (III/50, 59), 1 avortement (III/51) et 7 filles (III/52, 53, 54, 55, 56, 57, 58). Tous ces enfants sont en bonne santé sauf l'aîné qui est décédé à l'âge de 11 mois de « méningite ».

La cadette (II/23) a épousé C. (II/13) et c'est ainsi que la lignée S. s'inscrit dans la lignée C. Ils ont eu 4 filles (III/17, 23, 24, 25), 3 fils (III/18, 20, 22) et deux avortements (III/19, 21). Elle est décédée d'un cancer du sein.

L'aînée C. (III/17) a épousé D. C. (III/9). Nous reprendrons plus loin cette famille.

III/18 et III/20 sont vivants, bien portants et célibataires.

III/22 est décédé à l'âge de 7 mois de crises asthmatiques.

III/23 est bien portante, mariée; elle a eu un avortement (IV/17) et 1 fille (IV/18) de 2 ans 1/2 qui est saine.

III/24 est morte à l'âge de 14 mois. Elle pourrait avoir fait une maladie analogue à celle de nos probants (qui sont ses neveux). Selon les renseignements obtenus de la famille III/24 est tombée malade à l'âge de 6-7 mois avec des épisodes de diarrhée. Elle a présenté ensuite une encéphalopathie progressive qui a évolué jusqu'à la mort à l'âge de 14 mois. Elle a été vue par un pédiatre (Prof. L. Auricchio) une semaine avant le décès. L'hospitalisation qui avait été demandée n'a pas pu être réalisée.

III/25 est vivante et saine.

4. Nous reprenons maintenant l'étude de l'arbre généalogique des branches directes dont descendent nos probants.

Du mariage de D.C. II/4 et de C. II/11, grands parents paternels de nos malades, naissent 4 fils (III/8, 9, 10, 11).

III/8, bien portant, a eu deux filles (IV, 7 et 8) et 1 fils (IV/9), tous bien portants.

III/9 épouse C. III/17: ce sont les parents de nos probants. Tous les deux sont en bonne santé, sans aucun signe actuel d'ordre neurologique, psychiatrique ou viscéral. Notre enquête psychologique en particulier a clairement démontré qu'il s'agit ici de personnes d'un bon niveau intellectuel avec une structuration normale de leur personnalité.

Ils sont cousins au premier degré: C. III/17 étant la fille d'un frère de la mère de D.C. III/9.

Ils ont eu trois filles. Ils ont alors décidé de ne plus avoir d'autres enfants. Si l'on songe qu'ils sont Napolitains, on peut mieux évaluer l'importance de cette prise de conscience.

La fille aînée (IV/10) a actuellement 9 ans et elle est en parfaite santé.

La seconde, Silvia (IV/11) est notre première probante.

La troisième, Maria Maddalena (IV/12) est notre seconde probante.

III/10, frère du père, est bien portant: il a une fille (IV/13) et 2 fils jumeaux (IV/14, 15) bien portants.

III/11 a fait une poliomyélite à l'âge de 11 mois, est mariée et a 1 fils (IV/16) bien portant.

En résumé, notre arbre généalogique comprend trois souches. Les deux premières (D.C. et C.) s'allient une première fois à la génération II et de nouveau à la génération III. Nos probants, de la génération IV, sont cousins au premier degré.

La troisième souche (S.) s'allie à la seconde (C.) à la génération II. Dans cette troisième souche il y a une infection syphilitique qui se retrouve dans les générations I, II et III mais qui ne semble pas s'être révélée cliniquement ni biologiquement dans les ascendants directs de nos probants. La syphilis se trouve chez le grand-père maternel de la mère de nos probants et chez le frère aîné de leur grand-mère maternelle. Parmi les descendants de ce dernier (oncle de la mère de nos probants) il y a encore trois syphilitiques.

Il ne semble pas que la grand-mère maternelle, la cadette de cette famille, ait présenté des signes cliniques de syphilis.

Dans la lignée D.C. il y a un cousin du père qui souffre de schizophrénie et une cousine qui est une caractérielle épileptique. Une sœur du père a fait une poliomyélite.

Dans la lignée C. il y a plusieurs avortements. Un frère de la mère est décédé à l'âge de 7 mois avec une histoire clinique qui semble avoir été caractérisée par des épisodes asthmatiques. Une sœur de la mère (III/24) est morte à l'âge de 14 mois: elle pourrait avoir eu une maladie analogue à celle de nos probants mais nous n'avons pas pu le contrôler directement.

2.2. OBSERVATION I (IV/11): D.C. Silvia, âgée de 10 mois.¹

La mère aurait subi un traumatisme abdominal pendant la grossesse, à 7 mois. Il n'y a pas eu de risques d'avortement.

L'enfant est née à terme, normalement. Elle pesait 4 Kg. La mère a noté d'emblée

¹ Nous n'avons pas examiné personnellement cette enfant. L'histoire a été recueillie chez la mère. Les données cliniques nous ont été fournies par les médecins de l'Hôpital Cardarelli (Naples) que nous remercions ici bien sincèrement.

qu'elle était fort flasque. Les vagissements étaient très faibles. Il y avait des difficultés de la succion et elle a été nourrie au compte-gouttes. Elle a ouvert les yeux à l'âge de 10 jours.

A partir de la 3ème semaine de la vie, elle a présenté des secousses cloniques de quatre membres avec rotation vers le haut des globes oculaires. De temps à autre, crises de vomissement indépendantes des repas.

Selon la mère, tout le développement psychomoteur a été fort lent et retardé avec un déficit marqué de la posture, du langage, de la coordination sensorio-motrice et de la sociabilité. Le développement somatique par contre se serait fait normalement. Les différents traitements ne donnant aucun résultat, l'enfant est entrée à l'Hôpital Cardarelli (Naples) à l'âge de 10 mois.

A l'entrée: l'enfant est dans un bon état général. Macrocéphalie, hypotonie généralisée marquée, surtout au niveau des muscles de la nuque, tête ballante. La stimulation lumineuse déclenche des spasmes de flexion. Déficit grave et global du développement psychomoteur.

L'examen montre un fond d'œil normal et en particulier l'absence de la tache rouge-cerise.

L'EEG montre des altérations graves, diffuses, sans signes de foyers: l'ensemble plaidant pour une importante encéphalopathie cortico-sous-corticale.

La radiographie du crâne montre une absence de lésions destructives des os de la voûte et de la base. Absence de signes d'hypertension intracrânienne. Déformation de la voûte par un développement considérable des os pariétaux. Discrète asymétrie du crâne par augmentation des diamètres de l'hémicrâne droit.

Une pneumoencéphalographie fractionnée sous narcose a montré des signes d'atrophie cérébrale surtout corticale au niveau des deux hémisphères cérébraux, atrophie symétrique.

Dans le sang: réaction de Bordet-Wassermann négative, de même que dans le sang de la mère.

Liquide céphalo-rachidien clair. Réactions de Nonne, Appelt, Pandey négatives. Protéines totales 0.10 gm ‰. Glucose 0.75 gm ‰. Cellules 0.2/mm³. Réaction de Bordet-Wassermann négative.

Evolution. Après l'encéphalographie gazeuse, pratiquée sous narcose, l'enfant ne se réveille pas. Elle fait une poussée thermique et des troubles respiratoires et décède 33 heures après, par collapsus cardiocirculatoire.

2.3. OBSERVATION II (IV/12): D. C. Maria Maddalena, 18 mois.

L'enfant est née au huitième mois par césarienne et pesait 2 Kg.

Les premiers mouvements respiratoires ont été peu importants et les gémissements très faibles. A cause de sa prématurité elle a été mise en couveuse durant 5 jours. Nourrie artificiellement parce qu'elle ne suçait pas.

Les parents ont remarqué une ressemblance frappante avec les troubles présentés par sa sœur Silvia: les mêmes cris faibles et rares, impossibilité de succion, absence de mouvements de pédallement, crises fréquentes de vomissement, secousses des quatre membres, spontanées ou par stimulation acoustique ou tactile. Tout le développement psychomoteur a été déficitaire.

Elle entre à l'âge de 10 mois à la Clinique des Maladies Nerveuses et Mentales de l'Université de Naples.

A l'entrée: enfant bien nourrie, rien à signaler au point de vue viscéral.

Examen neurologique. Légère macrocéphalie. Pupilles isocoriques, eucycliques. Réflexes à la lumière torpides. Nystagmus horizontal spontané. Strabisme convergent alternant.

Déficit de la posture du cou par hypotonie marquée des muscles de la nuque. Tête ballante.

Déficit de la posture du tronc avec accentuation de la cyphose dorsale en position assise.

Au niveau des membres supérieures: le trophisme est normal, il y a hypotonie, diminution de la force. Les réflexes proprioceptifs sont normaux et symétriques. Les réflexes de préhension et de Moro sont présents des deux côtés. Absence des réflexes toniques du cou sur les membres.

Au niveau des membres inférieurs: pieds en valgus équin. Trophisme normal. Hypotonie, diminution de force.

Réflexes proprioceptifs vifs et symétriques. Réflexes plantaires en extension. Réflexes de préhension présents.

De temps à autre apparaissent spontanément des secousses cloniques aux quatre membres. On les déclenche également par des stimulations acoustiques ou tactiles.

Examen psychique. L'enfant est torpide et ne participe pas à l'ambiance, elle ne montre aucune réaction mimique au son de la voix ou d'une sonnette, ne sourit pas à sa mère ni en réponse au sourire de l'examineur. Ne suit pas du regard l'objet qui bouge. Elle exprime seulement des sons gutturaux simples, mais ne vocalise pas.

Examen psychométrique. Au test de Brunet-Lézine: déficit grave du développement psychomoteur, plus marqué pour la ligne de posture (QDP = 0.22).

Examen ophtalmologique. Le fond d'œil montre une pâleur discrète des papilles, pas de tache cerise ni de dépôts pigmentaires.

L'EEG (Dr. Paolozzi) montre une activité thêta et delta de 3-5 c/s de voltage moyen ou élevé, polymorphe et polyrythmique, symétrique. Souffrance diffuse de degré moyen cortico-sous-corticale.

La radiographie du crâne (Dr. Smaltino) montre une macrocéphalie discrète.

Sang: Détermination du groupe sanguin:

Père: groupe A Rh +;

Mère: groupe O Rh -;

Enfant: groupe O Rh +.

Une biopsie cérébrale est pratiquée dans la région préfrontale droite selon la méthode du Dr. D'Andrea.

Technique (VB 107/68). Sur coupes à congélation, méthodes de Nissl et au Soudan III; sur coupes à la paraffine: méthodes de Nissl, de Holzer, de Spielmeyer, de van Gieson et à l'hématoxyline-éosine.

Diagnostic histologique (Fig. 2). Il y a dans l'ensemble peu d'artefacts: quelques neurones sont hyperchromatiques, d'autres en chromatolyse suraiguë avec gonflement du noyau et éclatement de la membrane nucléaire. Nulle part on ne voit de figures de dégénérescence schafférienne au niveau du cytoplasme neuronal ou glial. Autour de quelques veinules post-capillaires on trouve un ou deux macrophages soudanophiles. Il n'y a pas non plus d'infiltration cellulaire périvasculaire ni de prolifération microgliale, en particulier on ne

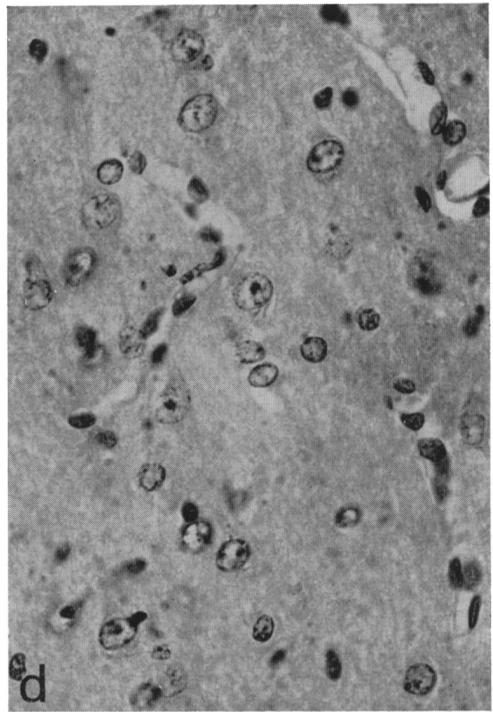
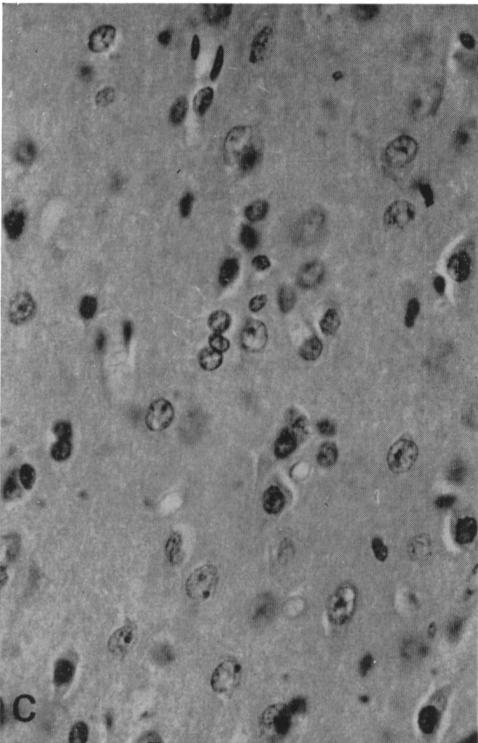
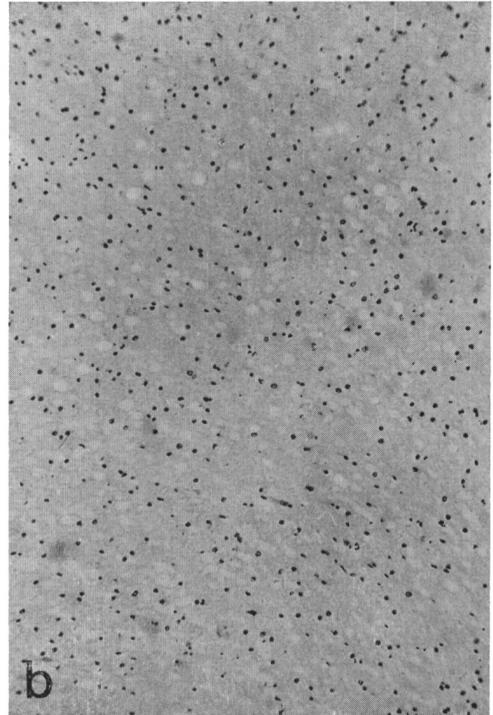
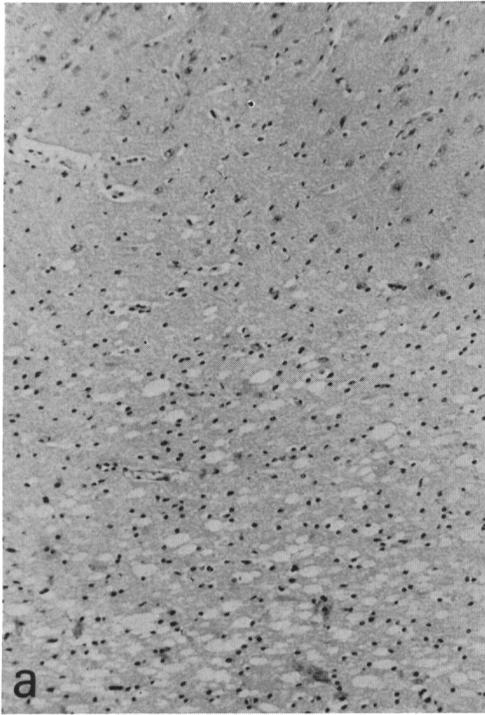


Fig. 2. *a)* Etat spongieux de la jonction cortico-sous-corticale; *b)* état spongieux de la substance blanche profonde avec prolifération de noyaux gliaux foncés; *c)* et *d)* prolifération astrocytaire à noyaux nus (Alzheimer II) de taille différente (coupes à la paraffine - méthode de Nissl).

voit pas de microglie en bâtonnets. Il y a au contraire dans l'écorce une prolifération diffuse, parfois en rosette, de noyaux du type astrocytaire. On ne voit pas de gémistiocytes. Les noyaux astrocytaires sont de taille variable mais dans l'ensemble ils sont plus grands que ceux des astrocytes normaux. Certains présentent quelques masses chromatiniennes mais le plus souvent il s'agit de noyaux nus, du type Alzheimer II. Nous n'avons pas trouvé de noyaux du type Alzheimer I. A la jonction cortico-sous-corticale, plus manifestement dans le sous-cortex, il y a une spongieuse à microvacuoles isomorphes. Dans cette zone de spongieuse on observe une augmentation du nombre des noyaux gliaux foncés du type oligoglial et quelques noyaux clairs.

Conclusion: il s'agit d'une idiotie spongieuse du type van Bogaert-Bertrand.

Evolution. L'enfant se remet lentement de l'intervention et de la narcose, mais sans complications post-opératoires.

Rentrée à la maison, le syndrome clinique se modifie peu. Intensification des crises de vomissement et des secousses cloniques. Parfois apparaissent des mouvements de décérébration. Elle fait des épisodes de fièvres toujours jugulés par le traitement aux antibiotiques.

A l'âge de 18 mois, une poussée thermique s'accompagne de crises de cyanose et l'enfant meurt dans cet état.

En résumé, de parents consanguins naissent trois enfants de sexe féminin.

L'aînée, âgée actuellement de 9 ans, est en bonne santé. La seconde et la troisième présentent un même syndrome clinique caractérisé par:

- 1) l'apparition des premiers signes de la maladie dès la naissance;
- 2) une discrète macrocéphalie avec hypotonie généralisée, mais plus accentuée au niveau des muscles du cou avec tête ballante;
- 3) des secousses cloniques spontanées ou provoquées par des stimulations diverses;
- 4) des crises de vomissement;
- 5) un fond d'œil normal, chez la deuxième enfant; une paleur de la papille chez la troisième. Ni l'une ni l'autre ne présentaient de tache rouge cerise.

La biopsie cérébrale pratiquée chez la troisième enfant montre le tableau typique de l'idiotie spongieuse de van Bogaert-Bertrand.

Une enfant meurt à l'âge de 10 mois à la suite d'une encéphalographie gazeuse sous narcose; l'autre meurt à l'âge de 18 mois au cours d'une poussée hyperthermique.

3. Discussion

Nous ne reprendrons pas ici l'histoire naturelle de la maladie, ni les doutes concernant des artefacts possibles qui ont rendu sa naissance difficile, pas plus que les polémiques nationalistes sur le nom de baptême qui lui a été attribué.

Il est certain que le mérite de l'avoir isolée du groupe de plus en plus hétérogène des scléroses diffuses dégénératives et d'avoir fixé les traits essentiels qui permettent de la soupçonner cliniquement revient tout entier à van Bogaert et Bertrand. Lors-

qu'on identifiera le trouble biologique qui la détermine, on pourra ajouter à leur nom celui du fortuné biochimiste.

La récente monographie de van Bogaert et Bertrand (1967) expose tout cela *in extenso*, avec une analyse clinique, génétique et histologique de la plus grande partie des familles connues. On se rapportera à ce travail de base pour toute étude ultérieure.

Nos commentaires seront très brefs.

3.1. COMMENTAIRES CLINIQUES

L'affection n'est pas liée au sexe mais il y a quelques familles où seulement les garçons ou les filles sont touchés. Dans notre famille il y a trois filles, dont deux malades. La maladie est récessive. On trouve la consanguinité dans la famille de Russell et Tallermann (1937), dans l'observation 2 de Jervis (1942), dans les deux familles princeps de van Bogaert et Bertrand (1949) et dans notre famille actuelle.

Lorsque l'enquête génétique est poussée assez loin il n'est pas rare de trouver des tares neuro-psychiatriques importantes, soit du côté paternel, soit du côté maternel.

Dans notre souche D.C. il y a une démence précoce, une épilepsie, une poliomyélite. Dans la souche C. des avortements, des enfants morts en bas âge, une sœur de la mère décédée d'une encéphalopathie progressive à 14 mois. Dans la souche S. on suit sur trois générations une infection syphilitique.

La famille de Canavan (1931), Banker et al (1964), de Russell et Tallermann (1937), de Jervis (1942), de van Bogaert et Bertrand (1949), de Blackwood et Cumings (1954), de de Vries et al (1958), de Wolman (1958), de Adachi et Aronson (1966), de Adachi et al (1966) sont d'origine israélite.

La famille de Zu Rhein et al (1960), de Hogan et Richardson (1 cas, 1965), de Gaburro et al (1965), notre famille actuelle sont d'origine non-juive. D'autres auteurs ne spécifient pas l'origine de leur famille.

L'âge de début est variable. La maladie peut être congénitale à évolution suraiguë (famille de Gaburro et al, 1965; famille de Sachs et al, 1965) ou congénitale à évolution prolongée (notre famille actuelle).

En général, elle apparaît dans les 6 ou 8 premiers mois de la vie. C'est l'hypotonie grave avec tête ballante qui attire l'attention; puis apparaissent les secousses cloniques, des poussées fébriles, des troubles visuels, sans tache rouge cerise. Le déficit psycho-moteur devient de plus en plus grave. Souvent à l'hypotonie succède une spasticité. Un détail important est la mégalencéphalie. Ce signe était net dans nos cas et reste un des caractères distinctifs des plus précieux vis à vis de la maladie de Tay-Sachs-Klenk, qu'elle évoque par tant de chaînons. Dans la maladie de Tay-Sachs-Klenk (où la tache rouge cerise n'est pas obligatoire), la mégalencéphalie apparaît seulement après 20 mois. Ces enfants meurent en général vers 2 ou 3 ans. Seul le patient de Zu Rhein vivait encore à l'âge de 4 ans.

Il n'existe pas actuellement d'examen biologique, en dehors de la biopsie cérébrale, qui puisse confirmer le diagnostic. Cette dernière sert avant tout à exclure la présence d'une maladie de Tay-Sachs-Klenk, à éliminer la maladie de Pelizaeus-

Merzbacher du type Seitelberger (1952), à exclure une leucodystrophie soudanophile avec angiomatose méningée telle qu'elle a été décrite par Guazzi et Martin (1966). L'encéphalopathie de Leigh, avec ses signes localisateurs de foyers irréversibles dans le tronc cérébral, est ici hors de cause.

Toutes les familles actuellement connues ont été identifiées seulement après la vérification anatomique d'un de leurs membres ou sur une biopsie cérébrale (Zu Rhein et al, 1960; Adachi et al, 1966; Gambetti et Gonatas, 1967; notre famille actuelle).

Il va de soi que la biopsie cérébrale est indispensable pour les études de microscopie électronique.

3.2. COMMENTAIRES BIOLOGIQUES

L'idiotie spongieuse familiale de van Bogaert-Bertrand rentre dans les maladies métaboliques présumées. Aucune anomalie biologique certaine n'a pu être identifiée. La maladie n'est reconnaissable actuellement que sur le plan anatomo-clinique. Rien de constant, même sur le plan morphologique, n'a pu être observé, en dehors des lésions du névraxe.

La lésion nerveuse élémentaire est l'état spongieux associé aux noyaux nus d'Alzheimer du type II, parfois du type I, avec une topographie préférentielle. Cet état spongieux particulier n'a rien à faire avec ce que l'on voit dans la maladie de Wilson, la maladie de Pick, certaines encéphalites, certaines encéphalopathies hépatiques, certains cas d'urémie, dans l'intoxication médicamenteuse, expérimentale ou alimentaire, par le mercure organique ni dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob-Heidenhain-Nevin. L'un de nous (G.C.G.) a déjà discuté des pathogénies et des différences substantielles des différents états spongieux dans un travail d'ensemble avec Ishino et van Bogaert.

Répetons seulement ici que tout état spongieux est le résultat d'une constellation de facteurs dont l'un ou l'autre peuvent prédominer dans une forme déterminée et constituer ainsi la lésion particulière qui le caractérise.

La dynamique lésionnelle de chaque forme ne pourra être éclaircie que lorsqu'on connaîtra mieux les étapes du métabolisme de l'angio-gliome de Hortega. Les extrapoler aujourd'hui de l'un à l'autre processus, risque de semer la confusion, avec des hypothèses sans bases suffisantes.

Ce qui est certain, dans la maladie qui nous occupe, est le fait que l'état spongieux, tout en étant ubiquitaire, a des zones d'atteinte préférentielle: la jonction cortico-sous-corticale cérébrale et l'écorce cérébelleuse. Les noyaux nus sont également ubiquitaires, mais on les voit mieux au niveau de la substance grise. Cet état spongieux reste toujours à microvacuoles isomorphes, ils n'évoluent pas vers la cavitation ou la nécrobiose. Il ne s'accompagne pas de lésions décelables optiquement de la barrière hématoencéphalique. Il ne s'accompagne pas de produits normaux ou anormaux de la désintégration myélinique.

Notre impression — mais ceci reste une impression — est que le trouble devrait être cherché au niveau du mécanisme qui règle l'échange des électrolytes au niveau

des membranes neurogliales (astro- et neuroglie dans une étape fonctionnelle et morphologique particulière, disons indifférenciée, vis-à-vis des fonctions de l'astroglie et de l'oligoglie mûres).

Se demander si une telle maladie, avec de telles lésions, rentre ou non dans le cadre des leucodystrophies classiques ou dans le cadre d'états dysmyéliniques particuliers n'a pas pour nous beaucoup de sens aujourd'hui. On ne sait d'ailleurs plus bien ce que le mot de leucodystrophie signifie. Si par leucodystrophie on entend encore une désintégration anormale des gaines de myéline au sens de Einarson et Neel (nous n'en connaissons plus aucune), la maladie de van Bogaert et Bertrand ne l'est certainement pas.

Adachi et al (1966) ont montré les premières images ultrastructurelles de l'affection. Les microvacuoles de cet état spongieux semblent naître par accumulation de l'eau intracellulaire et par la séparation de lamelles de myéline. L'étude histo-chimique de ces auteurs a révélé également que l'activité ATPase est diminuée. Gambetti et Gonatas (1967) ont montré de belles images de mitochondries fortement anormales.

Il est évident que jusqu'au moment où l'on aura identifié un hypothétique trouble biologique général, la biopsie cérébrale, avec analyse chimique du tissu frais et l'étude ultrastructurelle de la lésion, restera notre unique moyen d'approche directe de la maladie.

Une voie d'approche indirecte est la voie expérimentale.

L'administration orale des hydrazides de l'acide isonitonique (le INH des Anglo-saxons), utilisés dans le traitement de la tuberculose, en dehors des névrites et des crises convulsives, donne, chez le canard péquinois, des altérations du système nerveux central très voisines de ce qu'on voit dans la maladie de van Bogaert et Bertrand (Carlton et Kreutzberg, 1966). Carlton (1967) a obtenu des images analogues chez le canard et le poussin en utilisant le Marsilid (1-isonicotinyl-hydrazine), un inhibiteur puissant des mono-amino-oxydases.

Dans une autre étude, Kreutzberg et Carlton (1967), analysant les étapes de la dégénérescence spongieuse expérimentale obtenue avec le INH arrivent à cette conclusion, chère aussi à Seitelberger (1967), que le trouble propre à cet état spongieux doit être imputé à la neuroglie.

La possibilité que les mécanismes mis en jeu dans toutes ces expériences soient proches de ceux de la maladie naturelle ne pourra être confirmée que dans des études *in vitam* de la maladie. Nous serons donc très formels à ce propos: chaque fois qu'un soupçon fondé de la maladie se pose au lit du malade et qu'on a les moyens techniques d'étudier le matériel prélevé, la biopsie cérébrale est une obligation vis à vis du patient et surtout de la famille car elle est notre seul moyen actuel d'approcher le mécanisme du processus.

Tout récemment, Feigin et al (1968) ont présenté 7 cas de dégénérescence spongieuse infantile. Les cas 1-2-3 sont de maladies dites « du sirop d'érable »; le cas 7 est une encéphalopathie de Leigh. Les cas 4-5-6-, surtout les cas 5-6, pourraient être des maladies de van Bogaert-Bertrand.

Très justement les auteurs américains protestent contre le simplisme de certains qui voudraient se baser sur un seul signe pour définir une maladie: « The spongy state does not reflect the pathological anatomy of a disease process present in life and may not be a valid basis for delineating a nosological entity 'spongy degeneration' ».

Ad usum delphini, nous répéterons ici que la maladie de van Bogaert-Bertrand est une entité anatomo-clinique qui ne peut absolument pas être basée sur la présence d'une lésion élémentaire. C'est de l'ensemble d'une constellation de signes cliniques, génétiques, histo- et cytologiques, avec une topographie spéciale et un « tempo » d'évolution particulier que l'on délimite un processus distinct. Isoler et discuter de ce contexte un seul élément risque de rendre inintelligible le discours des auteurs.

4. Conclusions

D'un mariage consanguin (cousins au premier degré) naissent trois filles. L'aînée, âgée de 9 ans, est saine. La deuxième et la troisième — nos probants — présentent une maladie de van Bogaert-Bertrand.

L'enquête génétique porte sur quatre générations et sur trois souches; toutes les trois sont d'origine non-juive.

De la première souche, D.C., on retiendra qu'un cousin du père est schizophrène, une cousine caractérielle et épileptique, une sœur du père a fait une poliomyélite.

Dans la deuxième souche, C., il y a plusieurs avortements, un frère de la mère est décédé à l'âge de 7 mois avec des crises d'asthme, une sœur de la mère est décédé à l'âge de 14 mois, avec une encéphalopathie progressive qui pourrait être proche de celle de nos probants, mais que nous n'avons pas pu mieux détailler.

Les souches D.C. et C. se sont alliées à la deuxième et à la troisième génération, d'où la consanguinité des parents de nos malades.

La troisième souche, S., s'allie à la deuxième génération. On suit dans cette dernière la syphilis sur trois générations. Il y a dans cette souche plusieurs avortements.

Les deux probants présentent le même tableau clinique avec apparition des premiers signes de la maladie dès la naissance.

Le syndrome est progressif et se caractérise par une hypotonie grave, une tête ballante, une légère macrocéphalie, des secousses cloniques spontanées ou provoquées. Le fond d'œil est normal chez l'un, alors que chez l'autre on voit apparaître une légère pâleur de la papille: aucun des deux enfants ne présente de tache rouge cerise.

Le diagnostic, en l'absence de tout renseignement biologique humoral, est posé sur la biopsie cérébrale. Une enfant est morte à l'âge de 10 mois, l'autre à l'âge de 18 mois. Les autopsies ont été refusées. Les parents ont accepté le conseil de ne pas avoir d'autres enfants.

Le trouble biologique qui pourrait être à la base de cette altération particulière de la neuroglie est discuté à la lumière des documents expérimentaux et de la

microscopie électronique. Ils est nécessaire de poser le diagnostic de la maladie *in vitam*, car seules les études biologiques d'ordre métabolique peuvent nous aider à comprendre le mécanisme de la maladie et un jour à le contraster. Le diagnostic du vivant du malade est aujourd'hui possible.

Résumé

D'un mariage entre premiers cousins naissent trois filles, une saine et deux atteintes de maladie de van Bogaert-Bertrand. Le diagnostic clinique est fait sur biopsie cérébrale d'une des deux soeurs.

L'enquête génétique a montré qu'un cousin du père présente une schizophrénie et qu'une autre cousine est une caractérielle et épiléptique. Une sœur de la mère est décédée pour une encéphalopathie qui pourrait être analogue à celle des probants. On note également dans cette famille des cas de syphilis sur trois générations successives.

Les auteurs rappellent les symptômes essentiels de la maladie et indiquent la direction actuelle des études biologiques à la recherche du trouble métabolique présumé.

Bibliographie

- ADAGHI M., ARONSON S. M. (1966). Studies on spongy degeneration of the C.N.S. (van Bogaert-Bertrand type). In: *Inborn Errors of Sphingolipid Metabolism*. 3rd Int. Symp. Sphingolipid. Ed. B. M. Volk & S. M. Aronson, Pergamon Press, New York.
- WALLACE B. J., SCHNECK L., VOLK B. W. (1966). Fine structure of spongy degeneration of the central nervous system (van Bogaert-Bertrand type). *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, **25**: 598-616.
- BANKER B. Q., ROBERTSON J. T., VICTOR M. (1964). Spongy degeneration of the central nervous system in infancy. *Neurology*, **14**: 981-1001.
- BLACKWOOD W., CUMINGS J. N. (1954). An histological and chemical study of three cases of diffuse cerebral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **17**: 33-49.
- BOURGUIGNON G., CHOURAQUI A. (1941). *L'Atteinte Chronaxique Vestibulaire des Enfants Arriérés*. Ed. Foulon, Paris.
- BUCHANAN D. S., DAVIS R. L. (1965). Spongy degeneration of the nervous system. *Neurology*, **15**: 207-222.
- CANAVAN N. M. (1931). Schilder's encephalitis periaxialis diffusa. Report of a case in a child aged sixteen and one half months. *Arch. Neurol.*, **25**: 299-308.
- CARLTON W. W. (1967). Studies on the induction of hydrocephalus and spongy degeneration by cuprizone feeding and attempts to antidote the toxicity. *Life Sci.*, **6**: 11-19.
- (1967). Iproniazid induced encephalopathy in ducklings and chicks. *Exp. Molec. Path.*, **7**: 133-144.
- KREUTZBERG G. (1966). Isonicotine hydrazide induced spongy degeneration of the white matter in the brain of Pekin ducks. *Amer. J. Path.*, **48**: 91-105.
- DE VRIES E., VAN BOGAERT L., EDGAR G. W. F. (1958). Nouvelles observations d'idiotie familiale avec dégénérescence spongieuse des centres nerveux. *Rev. Neurol.*, **98**: 271-295.
- FEIGIN I., PENA C. E., BUDZILOVICH G. (1968). The infantile spongy degeneration. *Neurology*, **18**: 153-166.
- GABURRO D., MARTIN J. J., SCARPA P., VOLPATO S. (1965). Forme congénitale de la dégénérescence spongieuse familiale. *Rev. Neurol.*, **112**: 15-29.
- GAMBETTI P., GONATAS N. (1967). Communication a la Réunion Neuropathologique de Rome (Inédite).

- GLOBUS J., STRAUSS I. (1928). Progressive degenerative subcortical encephalopathy (Schilder's disease). *Arch. Neurol. Psychiat.*, **20**: 1190-1228.
- HENN R., GERKEN H., WIEDEMANN H. R. (1965). Ueber die cerebrale Oedemkrankheit des frühen Kindesalters. *Z. Kinderheilk.*, **93**: 277-292.
- HOGAN G. R., RICHARDSON P. (1965). Spongy degeneration of the nervous system (Canavan's disease). *Pediatrics*, **35**: 284-294.
- JERVIS G. A. (1942). Early infantile diffuse sclerosis of the brain (Krabbe's type). *Amer. J. Dis. Child.*, **64**: 1055-1072.
- (1954). Early infantile acute diffuse sclerosis of the brain (Krabbe's disease). *Mod. Prob. Pediat.*, **1**: 781-793.
- KOLMANN F. W., VOLZKE E. (1966). Ueber die spongiosen Dystrophien des Nervensystems im frühen Kindesalter. *Z. Kinderheilk.*, **97**: 222-239.
- KRUITZBERG G. W., CARLTON W. W. (1967). Pathogenetic mechanism of experimentally induced spongy degeneration. *Acta Neuropath.*, **9**: 175-184.
- MEYER J. E. (1950). Ueber eine Oedemkrankheit des Zentralnervensystem im frühen Kindesalter. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, **185**: 35-51.
- RUSSELL D., TALLERMANN F. (1937). Familial progressive diffuse cerebral sclerosis in infants. *Arch. Dis. Child.*, **12**: 71-86.
- SACHS O., BROWN W. J., AGUILAR M. J. (1965). Spongy degeneration of white matter (Canavan's sclerosis). *Neurology*, **15**: 165-171.
- SEITELBERGER F. (1967). Problem of status spongiosus. In: *Brain Edema*. Ed. J. Klatzo & F. Seitelberger, Springer, Wien.
- TARISKA S. (1962). Recent case of familial idiocy with spongy degeneration of the neuraxis. 4th Int. Congr. Neuropath. Prof. H. Jacob, Ed., G. Thieme Verlag, Stuttgart.
- VAN BOGAERT L. (1939). Idiotie avec amaurose chez un enfant d'Israélites polonais en dehors de la maladie de Tay-Sachs. *J. Belg. Neurol.*, **39**: 470-471.
- (1963). Familial spongy degeneration of the brain. *Acta Psychiat. Scand.*, **39**: 107-113.
- BERTRAND I. (1949). Sur une idiotie familiale avec dégénérescence spongieuse du névraxe. *Acta Neurol. Belg.*, **49**: 572-587.
- (1967). Spongy Degeneration of the Brain in Infancy. North Holland Publ. Co.
- WOLMAN M. (1958). The spongy type of diffuse sclerosis. *Brain*, **81**: 243-247.

RIASSUNTO

Da un matrimonio tra cugini primi nascono tre figlie, una sana e due affette da malattia di van Bogaert-Bertrand. La diagnosi clinica è stata posta in base alla biopsia cerebrale di una delle due sorelle.

L'indagine genetica ha mostrato che un cugino del padre è affetto da schizofrenia, un'altra cugina è caratteriale ed epilettica. Una sorella della madre è morta di un'encefalopatia che potrebbe essere analoga a quella dei probandi. Si osservano inoltre in questa famiglia dei casi di sifilide su tre generazioni successive.

Gli autori ricordano i sintomi essenziali della malattia e indicano la direzione attuale degli studi biologici alla ricerca della presunta turba metabolica.

SUMMARY

Three siblings were born of consanguineous parents (first cousins), two of which, our probands, affected by van Bogaert-Bertrand disease. Clinical diagnosis was made by cerebral biopsy of one of the two sisters.

The genetic research ascertained a schizophrenic paternal cousin and a girl cousin showing neurotic character and epilepsy. One maternal sister died with a picture of progressive encephalopathy that could be similar to the one showed by our probands. In this family syphilis was present for three subsequent generations.

The authors describe the essential symptoms of the disease and point out the present trend of biological research for the discovery of the supposed metabolic trouble.

ZUSAMMENFASSUNG

Aus einer konsanguiner Ehe (Vetter und Kusine ersten Grades) werden drei Mädchen geboren. Das zweite und dritte Mädchen zeigen die Krankheit von van Bogaert-Bertrand. Die klinische Diagnose wurde auf zerebrale Biopsie eines der Mädchen festgestellt.

Durch den genetischen Untersuchungsbefund bemerkt man einen Vetter des Vaters der an Schizophrenie leidet und eine Kusine die an Epilepsie und psychopatische Persönlichkeit leidet. Eine Schwester der Mutter ist an progressiver Enzephalopathia gestorben: es könnte der gleiche Fall sein, den wir hier vor uns haben. In dieser Familie gibt es in drei aufeinanderfolgenden Generationen Syphilis.

Die Verfasser beschreiben die Hauptzeichen der Krankheit und zeigen die aktuelle Tendenz der biologischen Forschungen um die angenommene Metabolismusstörung zu ermitteln.

Dr. L. Morcaldi, Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Università di Napoli, Italia.

Dr. G. Salvati, Prof. G. G. Giordano, *id.*

Dr. G. C. Guazzi, Clinica delle Malattie Nervose e Mentali, Università di Napoli, Italia.