

Aus dem Laboratoire de Neuropathologie de l'Institut Bunge
Antwerpen/Belgien

Les lésions du système optique prégéniculé dans les leucodystrophies ortho- et métachromatiques*

Par

LUDO VAN BOGAERT

Avec 4 Figures dans le Texte

(Manuscrit reçu Juillet 18, 1964)

L'étude clinique des altérations de la fonction visuelle au cours des leucodystrophies présente encore d'énormes lacunes. Ceci est dû au fait qu'un certain nombre de cas (aujourd'hui de moins en moins nombreux) n'ont été diagnostiqués, dans le passé, qu'après autopsie, surtout s'il ne s'agit pas de cas familiaux. D'autre part, un certain nombre de ces malades sont trop jeunes ou trop atteints au point de vue mental pour être examinés avec toutes les ressources de la sémiologie ophtalmologique. On peut espérer que cette carence sera compensée très bientôt car les cas familiaux (c. à. d. ceux où un diagnostic anatomique a été posé sur un des malades décédés) sont de plus en plus nombreux. L'attention est attirée sur ces fratries et une étude systématique du fond d'œil avec les méthodes électrorétinographiques modernes permet tout de même une approche du problème même si un examen plus fin (acuité visuelle, champ visuel etc.) se révèle impossible du fait de la déficience psychique de ces malades. Ce qui manque en outre, à l'heure actuelle, surtout, à nos observations, ce sont des successions d'exams systématiques par le même observateur.

Nous ne toucherons pas ici à ces problèmes d'ophtalmologie clinique: deux de nos collaborateurs ont fait récemment l'inventaire des documents existant dans la littérature en ne retenant que les cas contrôlés et ils y reviendront dans une publication prochaine.

L'étude histopathologique des voies visuelles prégéniculées de ces malades est rarement complète dans les protocoles publiés et elle présente cependant un très grand intérêt. Il s'avère en effet évident que l'appareil visuel de la rétine à la bandelette optique participe au même désordre métabolique que nous considérons aujourd'hui comme le substratum de ces maladies et dont W. SCHOLZ a, le premier, mesuré et

* Herrn Prof. W. SCHOLZ in alter Verehrung und Freundschaft zum 75. Geburtstag gewidmet.

montré toute l'importance. Nous ne pouvions apporter de meilleur hommage au Professeur SCHOLZ à l'occasion de son anniversaire qu'en montrant, à l'appui du matériel que nous avons pu examiner personnellement, que l'hypothèse avancée par lui pour l'interprétation des lésions de la substance blanche est applicable aux lésions de l'appareil visuel.

Notre travail est basé sur l'étude de dix cas de leucodystrophie métachromatique¹, deux cas de leucodystrophie dont la situation est non fixée du fait que la vérification de la métachromasie n'a plus été possible faute de matériel², d'un cas à substance prélipophile non métachromatique³, de six cas à substance soudanophile⁴, d'un cas de maladie de PELIZAEUS-MERZBACHER⁵ et de deux cas à pigment sidérophile⁶. La valeur de cette série, numériquement valable, est diminuée du fait que nous n'avons malheureusement pas pu examiner, dans chaque cas, les divers étages des voies optiques pré-géniculées, faute de matériel restant.

Comme un certain nombre de ces cas ont été étudiés ou publiés ailleurs au point de vue histochimique et biochimique nous avons cru utile de faire figurer les numéros indicatifs qu'ils portent dans nos archives.

Nous voudrions remercier Mme E. OSETOWSKA (Varsovie), MM. L. ANTUNES (Lisbonne), C. A. JERVIS (Washington), P. SOURANDER (Göteborg) et S. YOKOI (Yokohama) de nous avoir communiqué du matériel et des préparations de certains de leurs cas publiés ou inédits.

La rétine a été examinée dans trois cas mais nous ne retiendrons les lésions comme valables que dans un seul cas personnel.

Le premier travail où se trouvent décrites les lésions de la rétine est celui de COGAN et collaborateurs (1958) avec du matériel appartenant à trois auteurs différents. COGAN et ses collaborateurs décrivent un amincissement de la couche des fibres nerveuses de la rétine de telle façon que les cellules ganglionnaires arrivent à se trouver directement apposées à la membrane limitante. A cause des variations locales, ils n'ont pas pu vérifier la diminution numérique de ces éléments. Les grandes cellules montrent une légère soudanophilie, nette au Soudan IV

¹ IBP 27 (VAN BOGAERT-SCHOLZ 1932) IBP 28 (VAN BOGAERT-BERTRAND 1933); IB 202/37 (VAN BOGAERT-DEWULF 1939); IB 67/41 (DUBOIS et LEY 1947); IB 205/58; IB 50/59 (KALICANIN 1962); IB 112/60; P.A.N. 64/61 (E. OSETOWSKA et coll., à paraître 1964); IB 22/63 (ANTUNES 1960); P.S. 1/63 (SOURANDER 1963).

² IBP 27 (VAN BOGAERT-SCHOLZ 1932); IB 89/43.

³ IB 157/39 (VAN BOGAERT, DEWULF et POSER 1957).

⁴ IB 42/54 et IB 169/58 (VAN BOGAERT, EDGAR et KARCHER 1961); IB 126/59 HOOFT, DELOORE, van BOGAERT et GUAZZI à paraître); IB 101/60 (YOKOI II, 1963); IB 31/62 (HOOFT DELOORE, van BOGAERT et GUAZZI à paraître); IB 53/63 (YOKOI I, 1963).

⁵ IB 99/60 (YOKOI IV 1963).

⁶ IB 111/34 (VAN BOGAERT et NYSSSEN 1956); IB 99/60 (YOKOI III, 1963).

et au Soudan noir. Avec la méthode au crésyl-violet acide, sur la rétine étalée, on observe une métachromasie nette. Ces grandes cellules prennent également le PAS mais à l'hématoxyline-éosine et à l'hématoxyline simple elles ne montrent aucune coloration anormale. Malgré la présence de ce matériel métachromatique, ces cellules ne paraissent pas anormalement gonflées et ne montrent pas non plus de phénomènes de dégénérescence cellulaire. L'aspect des cellules ganglionnaires chargées de substance anormale rappelle, d'après ces auteurs, ce qu'on voit dans la maladie de TAY-SACHS mais dans la leucodystrophie métachromatique, ce sont de préférence et presque exclusivement les grandes cellules qui sont affectées. Le matériel qu'on y observe n'est pas biréfringent.

RENARD et ses collaborateurs (1963) insistent eux aussi sur la netteté de la surcharge dans les colorations au PAS, sur la légère augmentation de volume de ces cellules, surtout à la périphérie de la rétine. Ils décrivent les gonflements comme beaucoup moins importants que ceux qu'on observe dans la maladie de TAY-SACHS. Eux aussi, notent que quelques unes des cellules distendues sont optiquement vides, le matériel de surcharge ayant été extrait au cours de la préparation technique. Ils décrivent en outre, dans la région juxtamaculaire, la présence de petites cellules arrondies à noyau foncé excentrique à protoplasme coloré en rouge vif, siégeant surtout dans la couche des cellules ganglionnaires et à leur voisinage dans la couche plexiforme interne. RENARD et ses collaborateurs croient qu'il s'agit là de petites cellules microgliales chargées d'un produit glycolipidique. Comme ce produit s'y trouverait lié à des protéines, il serait moins soluble et ne prendrait pas le PAS. Nous n'avons pas pu, dans notre matériel personnel, contrôler l'existence de ces éléments car la rétine doit être coupée à congélation ; or notre matériel avait été inclus à la celloidine.

P. SOURANDER a présenté, en Mai 1963, à la Société Européenne de Pathologie Ophtalmologique l'étude d'un cas analogue dont il a bien voulu nous confier des documents anatomiques. Cliniquement, il s'agissait d'un enfant de 7 ans et demi qui présentait une atrophie temporale des nerfs optiques. Le diagnostic de leucodystrophie métachromatique était posé du vivant du malade. Dans la rétine, les grandes cellules ganglionnaires étaient d'une abondance normale mais beaucoup d'entr'elles contenaient une substance granuleuse prenant intensément le crésyl-violet acétique et se colorant en rouge avec le PAS. La substance granuleuse métachromatique disparut entièrement après extraction par le méthanol-chloroforme. La couche interne et externe ne montraient aucune anomalie.

Ce sont aussi COGAN et ses collaborateurs qui ont, les premiers, insisté sur les lésions du *nerf optique*. Ils décrivent la présence de blocs myéliniques immédiatement sous le revêtement méningé et dans la

partie la plus périphérique du nerf optique, blocs de myéline se colorant, disent-ils, intensément avec le SOUDAN IV, le crésyl-violet et le PAS. Ils insistent sur l'absence de corps granuleux. Les lésions sont les mêmes au niveau des nerfs ciliaires.

Par contre, SOURANDER (1963) décrit du matériel métachromatique abondant à la fois intra- et extra-cellulaire. Il note dans son cas une démyélinisation grave du nerf optique avec gonflement et fragmentation des gaines myéliniques.



Fig. 1. Cas Pic... Démyélinisation diffuse du nerf optique. Quelques produits hématoxylaïfines se voient à la périphérie des faisceaux sur le revêtement arachnoidien (congélation, Woelcke-Heidenhain)

Dans nos 21 observations personnelles, il n'y a pas de différence entre les aspects du nerf optique, qu'il s'agisse d'une désintégration du type métachromatique, du type préliipoïde ou du type soudanophile.

Dans ces trois groupes, on peut distinguer deux grandes formes d'altérations morphologiques. Il n'est pas certain qu'elles ne représentent pas deux étapes dans l'atteinte du nerf.

On peut observer une démyélinisation affectant *sans prédilection* l'ensemble des faisceaux, plus ou moins intensément suivant les cas. Cet aspect est réalisé dans notre série par l'observation Pic... (IB 67/41) où le nerf optique est saisi près du globe oculaire, présentant une démyélinisation diffuse sans produits soudanophiles importants mais avec des produits PAS positifs dans les faisceaux les plus périphériques (Fig. 1).

Dans ce même cas, une préparation un peu plus caudale, avec la technique au crésyl-violet acétique montre une accumulation de corps granuleux nettement métachromatiques à la périphérie du nerf. On en trouve toutefois un certain nombre dans l'épaisseur même du nerf optique. Ces coupes confirment ainsi ce qu'on voit dans les rouge-écarlate où c'est à la périphérie que les corps granuleux sont les plus nets et le mieux colorés en jaune sale quoiqu'on en trouve également qui sont disséminés dans les autres faisceaux.

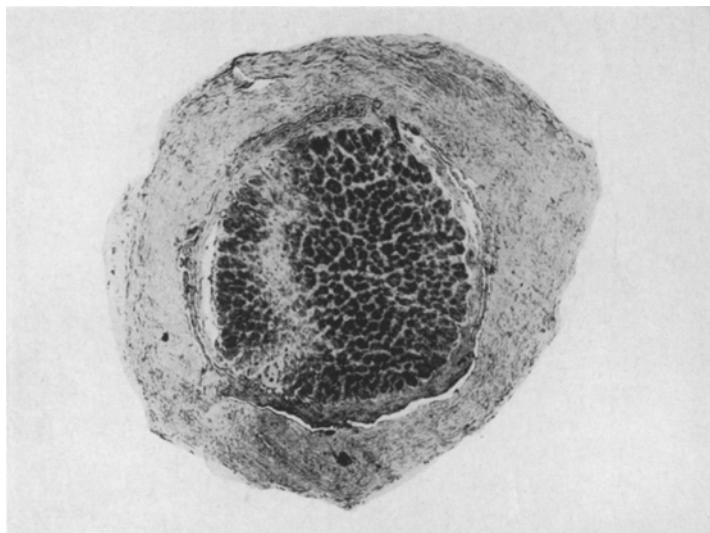


Fig. 2. Cas Deck... Démyélinisation renforcée dans le champ des fibres axiales (congélation, Woelcke-Heidenhain)

Le même aspect peut se voir dans la leucodystrophie à pigment sidérophile (VAN BOGAERT-NYSSSEN). Dans le cas G. (INADA 1931; YOKOI cas 3, 1963) (IB 53/63) le nerf optique montre aussi une simple démyélinisation discrète. Les Soudan sont quasi négatifs mais il y a dans les PAS quelques produits positifs et isolés en général à la périphérie du nerf. Le segment que nous avons étudié intéresse la partie orale du nerf optique près du globe oculaire.

On peut observer un autre type d'altération consistant en une *démyélinisation diffuse* nettement *renforcée* quoique d'intensité variable suivant les cas *au niveau des faisceaux axiaux du nerf optique*, faisceaux répondant approximativement à la topographie du faisceau papillomaculaire (Fig. 2). La démyélinisation respecte le plus souvent les secteurs latéraux et dorsaux du nerf optique.

Cette atteinte préférentielle se retrouve dans 5 de nos cas.

Dans le cas D. (IB 112/60) le nerf optique présente en dehors d'un renforcement fibreux considérable de sa gaine sur toute son étendue intracérébrale une démyélinisation diffuse avec accentuation des lésions dans les champs de fibres axiales répondant aux faisceaux papillomaculaires (Fig. 3). Dans les coupes cytologiques correspondantes, il y a à ces niveaux une augmentation de la glie cellulaire diffuse et une augmentation des lymphocytes péricapillaires au niveau des septa. Il n'y a plus de produits dégénératifs soudanophiles. Avec la méthode par le PAS

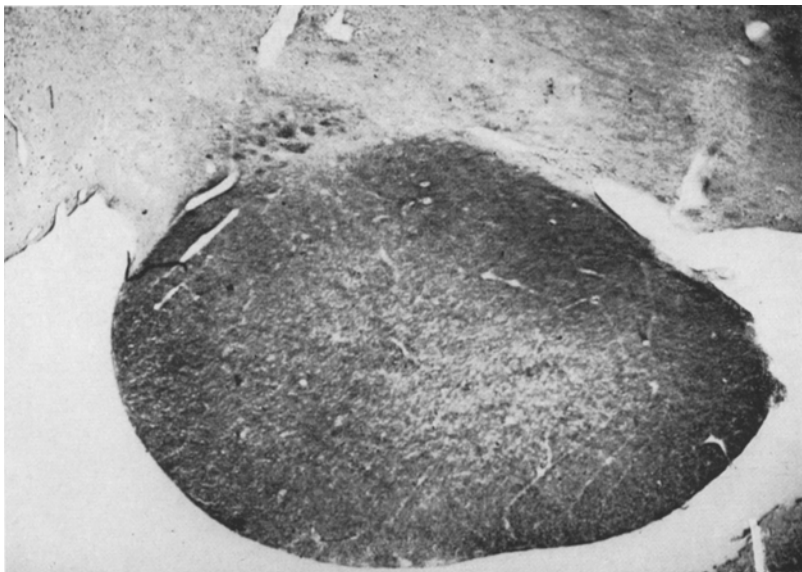


Fig. 3. Cas Mach... Démyélinisation grave de la partie ventrale de la bandelette (congélation, Woelcke-Heidenhain)

on trouve à la périphérie immédiatement sous le revêtement pial quelques granulations qui prennent le colorant en rouge foncé.

Dans le cas P... (IB 67/41) on trouve la même démyélinisation au niveau des fibres les plus centrales et à la périphérie du nerf de nombreux corps granuleux PAS-positifs, hématoxylaffines et se colorant au SOUDAN en jaune sale. Ils présentent la réaction métachromatique très nettement. On en trouve également un certain nombre disséminés dans l'épaisseur du nerf optique.

Dans le cas K... (IB 157/39), leucodystrophie à substance préliipoïde mais sans métachromasie même au crésyl-violet-acide, à l'emplacement des fascicules centraux plus pâles on trouve encore un certain nombre de corps granuleux PAS-positifs et quelques corps granuleux à contenu préliipoïde.

La substance métachromatique et les débris PAS-positifs peuvent être intra- ou extra-cellulaires. C'est ainsi qu'on trouve des débris PAS-positifs en l'absence de corps granuleux tant au centre qu'à la périphérie du nerf.

Dans les observations que nous venons de rappeler il s'agit de cas à évolution lente.

Dans des cas à évolution rapide chez de tous jeunes enfants, comme dans le cas Co... II (IB 31/62), leucodystrophie soudanophile, la démyélinisation du nerf optique est difficilement reconnaissable. On trouve simplement dans les espaces périvasculaires quelques corps granuleux prenant le PAS et le SOUDAN. Chez le frère de ce cas (IB 126/59) également leucodystrophie soudanophile, le nerf optique ne présente ni démyélinisation ni débris myéliniques colorables.

Il y a aussi des cas à évolution lente, par exemple le cas B. (IB. 111/34) et le cas W. (IB 112/37) où dans le nerf optique on ne trouve ni dans les préparations myéliniques ni dans les coupes cytologiques des altérations nettes.

Sur les coupes horizontales passant *par la zone d'entrée des nerfs optiques dans le chiasma* on trouve dans un certain nombre de cas — et précisément dans ceux où l'atteinte préférentielle se situe au niveau du faisceau papillo-maculaire et des faisceaux axiaux environnants — une démyélinisation diffuse des zones latérales médianes et parfois postérieures du chiasma, cette topographie variant sur nos coupes horizontales avec la hauteur où se situe la préparation.

Dans le cas P... (IB 67/41), le cas B... (IB 50/59) et le cas K... (IB 157/39) on voit aussi bien à la périphérie que dans la partie centrale du nerf optique entrant dans le chiasma de nombreux corps granuleux soudanophiles, PAS-positifs et hématoxylaffines. Dans le cas D... (IB 102/60) : l'éclaircissement myélinique du chiasma est très net dans les zones latérales où il représente un champ triangulaire à bords flous se continuant dans la partie médiane et postérieure du corps chiasmatique.

Dans les préparations gliofibrillaires du chiasma on voit la gliose disséminée dans les deux nerfs optiques, parfois renforcée à la périphérie du nerf, pénétrer dans le chiasma. Au niveau de celui-ci, la sclérose fibrillaire est souvent renforcée au niveau de sa partie postérieure.

Il peut arriver, mais ce n'est pas fréquent, que l'ensemble du chiasma paraisse mal imprégné dans les préparations myéliniques dans de tels cas, et qu'on n'y trouve pas de débris métachromatiques ni soudanophiles, ni PAS-positifs, ni de corps granuleux. Cet aspect est d'une appréciation difficile : il s'agissait d'un cas d'évolution relativement récente et dont l'évolution avait été interrompue par une intervention cérébrale.

Au niveau de la *bandelette optique*, la répartition topographique des lésions est variable. On peut observer une démyélinisation grave atteignant toute la bandelette et ne respectant qu'une mince bande périphérique, un peu plus large au niveau ventral face à la citerne et s'accompagnant d'une légère réaction gliale fibrillaire et cellulaire étendue à l'ensemble de la bandelette. Il reste quelques corps granuleux dans la région dorsolatérale (cas M. IB 101/60).

La démyélinisation peut être discrète et diffuse sauf à la périphérie. On trouve alors au centre quelques débris hématoxyloaffines (obs. R. IBP 27). Les lésions de la bandelette ne sont pas nécessairement symétriques. Ainsi dans le cas P (IBP 28) on voit d'un côté une légère pâleur



a

Fig. 4a et b. Cas P... a Démyélinisation diffuse peu importante à droite; b Démyélinisation diffuse plus intense dans le territoire correspondant aux systèmes axiaux (celloidine, Weigert-Pal)

diffuse dans les secteurs centraux et dorsolatéraux, de l'autre côté une altération beaucoup plus grave des mêmes secteurs (Fig. 4a et b).

La démyélinisation peut exceptionnellement prédominer sur les fibres les plus ventromédianes (cas Ant... IB 22/63).

Dans d'autres cas — et ceux-ci sont les plus fréquents — à côté d'une certaine démyélinisation diffuse, il y a un renforcement de la perte myélinique au niveau des faisceaux les plus centraux, les faisceaux dorsolatéraux étant relativement plus respectés (De... IB 112/60). On ne trouve pas de corps soudanophiles mais une organisation gliofibrillaire.

Dans les parties centrales de la bandelette, on reconnaît un certain nombre de cavités vacuolaires répondant vraisemblablement à d'anciens amas de corps granuleux.



Fig. 4 b

Résumé

Les lésions rétiniennes des leucodystrophies sont encore incomplètement connues : il existe un dépôt dans les grandes cellules ganglionnaires. Cette surcharge est cependant moins frappante que celle qu'on voit dans les idioties amaurotiques de TAY-SACHS. Les difficultés techniques de leur mise en évidence nous a fait rejeter dans notre série personnelle toutes les lésions qui n'étaient pas très nettes et nous pouvons pour cette raison classer comme normales certaines rétines de nos cas quoique appartenant à des malades atteints d'une leucodystrophie contrôlée.

Les recherches ont surtout porté sur les lésions des voies optiques prégéniculées dans 21 cas de leucodystrophie. L'atteinte des fibres axiales

du nerf optique et tout spécialement de celles constituant le faisceau papillomaculaire est nette. Elle se poursuit dans le chiasma et dans la bandelette. Les dégénérescences débordent cependant les fibres attribuées au faisceau papillo-maculaire et s'étendant progressivement aux autres fibres du nerf optique. C'est ainsi qu'il y a des cas où l'atteinte du nerf optique est diffuse. Il est impossible de dire si cette atteinte est diffuse d'emblée ou si elle répond simplement à l'extension des lésions.

Les produits de désintégration sont, sauf dans certains cas, peu abondants: on les trouve à la périphérie ou au centre du nerf optique. Ils sont extra- et intra-cellulaires. Ils présentent les mêmes caractères histochimiques que ceux qu'on trouve dans le système nerveux central.

Les lésions du système optique prégéniculé sont probablement précoces. Leur chronologie à l'égard des lésions cérébrales et des lésions post-géniculées de la voie optique est impossible à préciser par l'étude histopathologique seule.

Zusammenfassung

Die Läsionen der Netzhaut sind noch ungenügend bekannt: man findet Ablagerungen in den großen Ganglienzellen. Diese Ablagerungen sind weniger ins Auge fallend als diejenigen, die man bei der amaurotischen Idiotie (Tay Sachs) sieht. Durch technische Schwierigkeiten, die Ablagerungen sichtbar zu machen, sahen wir uns gezwungen, alle Fälle unserer Sammlung, bei denen keine völlige Klarheit bestand, auszulassen. So können wir gewisse Retinen als normal einordnen, obwohl sie von Kranken mit einer sicher diagnostizierten Leukodystrophie stammen.

Die Arbeit beschäftigt sich insbesondere mit den Läsionen der prägeniculären optischen Bahnen bei 21 Fällen von Leukodystrophie. Die Degeneration der Achsenfasern des Opticus und ganz besonders diejenige der Fasern des papillomaculären Bündels ist unverkennbar. Sie ist in das Chiasma und den Tractus opticus hinein zu verfolgen. Die Veränderungen breiten sich jedoch von den befallenen Fasern des papillomaculären Bündels fortschreitend auf die anderen Fasern des Opticus aus. So kommt es in einigen Fällen zu einem diffusen Befall des Opticus.

Zerfallsprodukte sind, einige Fälle ausgenommen, nicht sehr häufig anzutreffen: man findet sie an der Peripherie oder im Zentrum des Augennerven, und zwar extra- sowie intracellulär. Histochemisch zeigen sie denselben Charakter wie diejenigen, die man im Zentralnervensystem findet.

Die Läsionen des prägeniculären optischen Systems sind wahrscheinlich frühzeitig. Ihre Zeitbestimmung betreffs der cerebralen und postgeniculären Veränderungen der optischen Bahn ist durch histopathologische Studien allein nicht zu präzisieren.

Bibliographie

- ANTUNES, L.: à paraître 1964.
- BOGAERT, L. VAN, et I. BERTRAND: Les leucodystrophies progressives familiales. *Rev. neurol.* **2**, 249 (1933).
- , et A. DEWULF: Diffuse progressive leucodystrophy in the adult with production of metachromatical degenerative products (ALZHEIMER-BARONCINI). *Arch. Neurol. (Chic.)* **42**, 1083 (1939).
- — and C. M. POSER: Atypical cerebellar degeneration associated with leucodystrophy. A study of the relationship between dissimilar degeneration processus. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **16**, 209—236 (1957).
- G. W. F. EDGAR, and D. KARCHER: Type orthochromatique (à substance soudanophile) diffus de la leucodystrophie familiale. *Acta neuropath. (Berl.)* **1**, 289 (1961).
- , et R. NYSSSEN: Le type tardif de la leucodystrophie progressive familiale. *Rev. neurol.* **65**, 21 (1936).
- , u. W. SCHOLZ: Klinischer, genealogischer und pathologisch-anatomischer Beitrag zur Kenntnis der familiären diffusen Sklerose. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **141**, 510 (1932).
- DUBOIS, R., et R. A. LEY: La sclérose diffuse du type dégénératif. *J. belge Neurol. Psychiat.* **49**, 13 (1949).
- HOOFI et al.: Travail inédit 1964.
- KALICANIN, P.: Doprinosis izucavinigu metachomatske leucodistrofije. *Neuropsihijatrija* **10**, 131 (1962).
- OSETOWSKA, E. et al.: Travail inédit 1964.
- SOURANDER, P.: Histopathological studies in sulphatide lipidosis (metachromatic leucodystrophy). *Acta path. microbiol. scand. Suppl.* **154**, 83 (1962).
- YOKOI, S.: Histopathologic and histochemical aspects of leucodystrophy in the Japanese — Brain Lipids Lipoproteins and the Leucodystrophies. Amsterdam: Elsevier 1963.

Réalisé avec l'aide de la Fondation Neurologique Robert Werner

Dr. L. VAN BOGAERT, Antwerpen (Belgien),
Laboratoire de Neuropathologie de l'Institut Bunge