

# Mucopolysaccharidose de type VII ou Maladie de Sly

**Auteur : Dr Irène MAIRE<sup>1</sup>**

**Date de création : février 1997**

**Mise à jour : septembre 1998**

**Editeur scientifique : Professeur Jean-Marie Saudubray**

<sup>1</sup>Laboratoire de Biochimie Pédiatrique, Hôpital Debrousse, 29 Rue Soeur Bouvier, 69322 Lyon Cedex 5, France. [irene.maire@chu-lyon.fr](mailto:irene.maire@chu-lyon.fr)

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et ses synonymes](#)

[Critères diagnostiques / Définition](#)

[Incidence](#)

[Description clinique](#)

[Mode de prise en charge incluant les traitements](#)

[Méthodes de diagnostic biologique](#)

[Conseil génétique et diagnostic prénatal](#)

[Références](#)

## Résumé

*La mucopolysaccharidose de type VII (MPS VII) ou maladie de Sly est une maladie de surcharge lysosomale, très rare, du groupe des mucopolysaccharidoses. Elle est due au déficit en bêta-D-glucuronidase responsable de l'accumulation dans les lysosomes de divers glycosaminoglycanes : dermatane-sulfate (DS), héparane-sulfate (HS), et chondroïtine-sulfates (CS). La transmission se fait sur le mode récessif autosomique. La symptomatologie est extrêmement hétérogène : formes anténatales (anasarque foeto-placentaire non immun), formes néonatales sévères (avec dysmorphie, hernies, hépatosplénomégalie, pieds bots, dysostose, hypotonie importante et troubles neurologiques évoluant vers un retard statural et mental profond en cas de survie) et formes très modérées découvertes à l'adolescence ou à l'âge adulte (cyphose thoracique). Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence de l'excrétion urinaire accrue de glycosaminoglycanes, CS seulement ou CS+HS+DS, parfois en défaut dans les formes tardives, et du déficit en bêta-D-glucuronidase (leucocytes, fibroblastes, trophoblaste ou amniocytes). Le gène est localisé (en 7q21-q22) et plusieurs mutations ont été identifiées en bon accord avec l'hétérogénéité clinique. Il existe des allèles pseudodéficients pouvant compliquer le diagnostic prénatal et le diagnostic des formes pauci-symptomatiques. Le traitement est symptomatique. Une greffe de moelle osseuse a été réalisée dans un cas de forme modérée. Les traitements spécifiques (allogreffe de moelle osseuse, thérapie enzymatique substitutive et thérapie génique) font l'objet de nombreux essais sur le modèle animal murin.*

## Mots-clés

surcharge lysosomale, bêta-D-glucuronidase, héparane-sulfate, chondroïtine-sulfates, locus 7q21-q22

## Nom de la maladie et ses synonymes

Mucopolysaccharidose de type VII ou Maladie de Sly

## Critères diagnostiques / Définition

La maladie de Sly ou mucopolysaccharidose de type VII (MPS VII) est une erreur innée du métabolisme due au déficit en bêta-glucuronidase. Cette enzyme lysosomale est

nécessaire à l'hydrolyse des résidus - glucuronide présents dans divers mucopolysaccharides (ou glycosaminoglycans) et son déficit conduit à leur accumulation tissulaire et à leur excrétion urinaire accrue.

La transmission est autosomique récessive. Le gène est connu et localisé en 7q21-22.

**Incidence**

Il s'agit d'une mucopolysaccharidose très rare puisqu'une trentaine de cas seulement ont été rapportés depuis la description initiale de la maladie par Sly en 1973. Toutefois, sa fréquence est peut être sous estimée puisque la présentation la plus fréquente est la forme anténatale sans doute sous-diagnostiquée.

**Description clinique**

La présentation clinique de la maladie est caractérisée par une extrême hétérogénéité.

\* Forme à révélation anténatale :

Elle est l'objet d'un nombre croissant de cas publiés ces dernières années. Le tableau est celui d'une anasarque foetoplacentaire non-immune se révélant entre 16 et 30 semaines d'aménorrhée, pouvant conduire à un décès in utero ou à une interruption médicale de grossesse devant le pronostic désastreux. A l'examen du fœtus, on retrouve généralement, outre l'anasarque, une hypoplasie pulmonaire sévère, une hépatosplénomégalie, un tableau plus ou moins net de dysostose multiple.

\* Forme néonatale sévère :

La dysmorphie est évidente dès la naissance avec des traits grossiers, des oedèmes des extrémités et des pieds bots varus-équins. Classiquement, on retrouve une hépatosplénomégalie et un ictère, des hernies inguinales et/ou ombilicale, un mauvais état neurologique avec hypotonie, des troubles de l'alimentation et respiratoires. Dans les premières années de vie, les épisodes de pneumonie sont nombreux et le retard au développement est classique. Les radiographies montrent un tableau de dysostose multiple. L'évolution peut être rapidement fatale ou la survie prolongée de quelques mois à quelques années.

\* Forme infantile :

Elle correspond à la description initiale de la maladie par Sly et rappelle la maladie de Hürler. Le tableau comporte une dysmorphie faciale, des hernies, une protrusion sternale, un cou court, une cyphose dorso-lombaire avec des anomalies vertébrales, des raideurs articulaires, une hépatosplénomégalie, des infections ORL à répétition. Le retard mental est plus modéré et surtout moins progressif que dans la maladie de Hürler. L'hypoacousie et les opacités cornéennes n'apparaissent que tardivement de même que les atteintes valvulaires (mitrale, aortique) ou cardiaques.

\* Formée modérée :

Elle est généralement diagnostiquée tardivement sur des anomalies squelettiques plus ou moins sévères : cyphoscoliose, dysplasie de hanche. Par contre, il n'y a pas d'hépatosplénomégalie,

d'opacités cornéennes et l'intelligence est normale ou quasi-normale.

**Mode de prise en charge incluant les traitements**

\* Traitement symptomatique

Il est identique à celui des autres mucopolysaccharidoses et est essentiel à la qualité de vie des malades. Dans les formes tardives, il sera surtout orthopédique.

\* Traitement spécifique

Aucun malade n'a reçu à ce jour de traitement spécifique mais l'existence d'un modèle murin a fait de cette maladie le prototype pour l'étude des thérapies spécifiques des mucopolysaccharidoses : greffe de moëlle osseuse allogénique et thérapie génique, thérapie enzymatique substitutive par apport d'enzyme recombinante ou par implants intrapéritonéaux ("néo-organes") de fibroblastes du malade génétiquement modifiés. Le problème reste l'efficacité limitée de ces thérapies sur l'atteinte osseuse.

**Méthodes de diagnostic biologique**

La présence de granulations d'Alder dans les polynucléaires a seulement une valeur indicative.

L'étude des mucopolysaccharides dans les urines (ou le surnageant du liquide amniotique pour les formes anténatales) objective une augmentation de l'excrétion urinaire mais l'étude qualitative montre, selon les malades, soit une excrétion des chondroïtines sulfates seulement, soit une excrétion complexe de chondroïtines sulfates, dermatane sulfate et héparane sulfate.

La mise en évidence du déficit en bêta-glucuronidase est effectuée dans (le sérum), les leucocytes, (ou les fibroblastes en culture), ou dans le surnageant du liquide amniotique et les cellules amniotiques cultivées pour les formes à révélation in utero. L'existence de sujets pseudodéficients présentant une activité de la glucuronidase très faible mais pas de MPS VII, doit conduire à n'affirmer le diagnostic que par l'étude conjointe des mucopolysaccharides et de l'activité enzymatique.

Les études moléculaires permettent de mieux comprendre l'hétérogénéité de la maladie mais, compte tenu de la diversité des mutations retrouvées, le diagnostic repose toujours sur l'étude des mucopolysaccharides urinaires et de la bêta-glucuronidase.

**Conseil génétique et diagnostic prénatal**

En l'absence de traitement efficace à ce jour, le diagnostic prénatal est offert aux couples à risque (= ayant eu un enfant atteint). Le diagnostic de la maladie est donc essentiel,

dans les formes à révélation in utero, pour éviter la récurrence de grossesses conduisant à des morts in utero ou des interruptions médicales de grossesse tardives.

Une étude familiale incluant l'étude de la bêta-glucuronidase chez les deux parents est indispensable avant tout diagnostic prénatal pour préciser la situation des parents hétérozygotes vis à vis d'un éventuel allèle pseudodéficientaire.

Dans le cas général, un tel allèle - très rare - n'est pas présent et le diagnostic prénatal est tout à fait fiable et rapide (résultat dans la journée de réception du prélèvement) par étude de la bêta-glucuronidase sur une ponction de villosités choriales réalisée vers 11 semaines d'aménorrhée.

Si un allèle pseudodéficientaire est présent chez l'un des parents, le diagnostic prénatal est possible soit en complétant l'étude de la bêta-glucuronidase par l'étude des mucopolysaccharides dans le surnageant du liquide amniotique prélevé vers 15 semaines d'aménorrhée, soit en recherchant les deux mutations du malade - si elles ont été identifiées - dans l'ADN extrait d'une ponction de villosités choriales.

#### Références

- DeKremer** R.D., Givogri I., Agarana C.E. et al. (1992). Mucopolysaccharidosis type VII (-glucuronidase deficiency) : a chronic variant with an oligosymptomatic severe skeletal dysplasia. *Am. J. Med. Genet.* 44, 145-152.
- Islam** M.R., Vervoort R., Lissens W. et al. (1996). -glucuronidase P408S, P415L mutations : evidence that both mutations combine to produce an MPS VII allele in certain Mexican patients. *Hum. Genet.* 98, 281-284.
- Neufeld** E.F., Muenzer J. (1995). The mucopolysaccharidoses. Dans "The metabolic bases of inherited disease". Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., éditeurs. McGraw Hill, New-York, 7ème édition, p. 2465-2494.
- Sands** M.S., Erway L.C., Vogler C. et al. (1995). Syngeneic bone marrow transplantation reduces the hearing loss associated with murine mucopolysaccharidosis type VII. *Blood* 86, 2033-2040.
- Vervoort** R., Islam M.R., Sly W.S. et al. (1996). Molecular analysis of patients with -glucuronidase deficiency presenting as hydrops fetalis or as early mucopolysaccharidosis VII. *Am. J. Hum. Genet.* 58, 457-471.
- Vogler** C., Levy B., Kyle W.J., et al. (1994). Mucopolysaccharidosis VII : postmortem biochemical and pathological findings in a young adult with -glucuronidase deficiency. *Modern Pathology* 7, 132-137.
- Wolfe** J.H., Kyle J.W., Sands M.S. et al. (1995). High level expression and export of -glucuronidase from murine mucopolysaccharidosis VII cells corrected by a double copy retrovirus vector. *Gene Therapy* 2, 70-78.
- Vogler** C., Sands M.S., Levy B. et al. (1996). Enzyme replacement with recombinant -glucuronidase in murine mucopolysaccharidosis type VII. *Pediatr. Res.* 39, 1050-1054.
- Moullier** P., Bohl D., Cardoso J. et al. (1995). Long-term delivery of a lysosomal enzyme by genetically modified fibroblasts in dogs. *Nature Medicine* 1, 353-357.