

# Mucopolysaccharidose de type 1

**Auteur : Professeur Jean-Marie SAUDUBRAY<sup>1</sup>**

**Date de création : Août 1998**

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

<sup>1</sup>Consultation spécialisée maladies métaboliques, Département de pédiatrie clinique de génétique médicale, Hôpital Necker - Enfants Malades 149 Rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France.  
[Elisabeth.saudubray@nck.ap-hop-paris.fr](mailto:Elisabeth.saudubray@nck.ap-hop-paris.fr)

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

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

[Critères diagnostiques / Définition](#)

[Méthodes de diagnostic biologique](#)

[Références](#)

## Résumé

La maladie de Hürler (MPS I-H) et ses formes plus modérées : Scheie (MPS I-S) et Hürler-Scheie (MPS I-H/S) sont des maladies de surcharge lysosomale, du groupe des mucopolysaccharidoses. Elles sont dues au déficit d'une même enzyme, l'alpha-L-iduronidase, responsable de l'accumulation dans les lysosomes des différents tissus de deux mucopolysaccharides : le dermatane-sulfate (DS) et l'héparane sulfate (HS). L'incidence est de l'ordre de 1/80 000 naissances (essentiellement type I-H). La transmission se fait sur le mode récessif autosomique. Dans la MPS I-H, l'enfant est normal à la naissance, les signes n'apparaissant que progressivement, au cours de la première année. Le tableau clinique associe hernies, dysmorphie faciale, hirsutisme, limitations articulaires, dysostose multiple, nanisme, hépatosplénomégalie, atteinte cardiaque, surdité, atteinte respiratoire, opacités cornéennes, et régression psychomotrice aboutissant à un retard mental sévère. Dans la maladie de Scheie, l'intelligence est conservée et les problèmes sont surtout cardiaques et oculaires. Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence de l'excrétion urinaire accrue de DS et HS et du déficit enzymatique (sérum, leucocytes, fibroblastes, trophoblastes ou amniocytes). Le gène est localisé (en 4p) et de nombreuses mutations identifiées. En dehors des traitements symptomatiques, le seul traitement spécifique actuel est l'allogreffe de moelle osseuse, et des essais cliniques de thérapeutique enzymatique substitutive (Laronidase, Aldurazyme) sont en cours d'évaluation.

## Mots-clés

Surcharge lysosomale, alpha-L-iduronidase, dermatane-sulfate, héparane sulfate, locus 4p

## Nom de la maladie et ses synonymes

Mucopolysaccharidose de type I, Maladie de Hurler

## Critères diagnostiques / Définition

Cliniquement, l'attention est attirée soit sur les troubles du développement, soit sur les anomalies morphologiques, en particulier la cyphose lombaire et l'aspect grossier du visage et des extrémités. Les modifications craniofaciales sont les plus évocatrices et ont valu à la maladie son nom de gargoylisme. Sous le front saillant, le nez est aplati à sa racine avec des narines élargies ; les lèvres sont épaissies et

écartées laissant apercevoir une langue volumineuse et des dents petites et mal implantées. La voix est rauque, la respiration souvent bruyante. L'aspect trapu des membres, la limitation du jeu des articulations, les mains en griffe, contribuent à donner à l'enfant une attitude simiesque bien particulière. Le tronc est déformé par une cyphose dorsale basse ou lombaire ; son diamètre antéro-postérieur est augmenté. Une pilosité anormale de la base du cou ou de la région dorsale n'est pas exceptionnelle. L'abdomen est volumineux et les hernies ombilicale et inguinale sont fréquentes. Le foie et la rate sont augmentés de volume. A

l'auscultation cardiaque, on entend parfois un souffle systolique de pointe. Il est plus rare de percevoir un souffle diastolique qui traduit une insuffisance aortique. L'examen de l'oeil à la lampe à fente met en évidence de fines opacités cornéennes. L'examen audiométrique décèle, avec une certaine fréquence, un déficit de l'audition par atteinte de l'oreille interne associée parfois à celle de l'oreille moyenne. L'évolution de la maladie de Hurler est particulière sévère. La croissance staturale, sensiblement normale dans les toutes premières années de la vie, se ralentit et le retard se marque de plus en plus. Il s'accompagne d'une dégradation physique et mentale progressive, avec une perte des acquisitions antérieures. Les sujets atteints dépassent rarement l'âge de la puberté. Une infection intercurrente ou une défaillance cardiaque sont les causes habituelles du décès.

#### Méthodes de diagnostic biologique

A la radiographie, le crâne est scaphocéphale ; il se produit une fermeture prématurée de la suture sagittale qui n'est plus visible sur les clichés de face. La selle turcique est élargie et anormalement profonde. Sur le cliché de profil, on note une anomalie du corps des vertèbres dorsales et lombaires qui prend un aspect en éperon ou en crochet. Les côtes sont élargies en palette. Les os longs ont une diaphyse massive mais il n'y a pas d'éversion métaphysaire comparable à celle que l'on observe chez les achondroplases. Les épiphyses sont quelque peu déformées, irrégulières ou fragmentées. Le bassin est étroit et les cols fémoraux déformés en valgus. Un retard du développement des os du carpe est fréquent. Enfin, les os de la main sont trapus, en particulier les métacarpiens qui ont perdu leur modelage habituel, ce qui leur confère un aspect en "pain de sucre".

L'examen du sang et de la moëlle peut révéler trois types d'anomalies :

- a) l'anomalie d'Alder est exceptionnelle et n'a qu'une valeur médiocre pour le diagnostic. Elle consiste en la présence de volumineuses granulations basophiles dans le cytoplasme des leucocytes.
- b) la cellule de Gasser est un lymphocyte dans le cytoplasme duquel on trouve, après une coloration de May-Grunwald-Giemsa, quelques vacuoles centrées par un point sombre. Elle manque rarement mais doit être recherchée avec attention car elle est peu abondante.
- c) la cellule de Buhot est un plasmocyte qui contient de nombreuses vacuoles centrées par une formation sombre en forme de pointé de croissant ou de bâtonnet. Cette cellule est

retrouvée dans la moëlle où sa présence est constante.

d) enfin, on peut observer de volumineuses cellules réticulaires dont le cytoplasme est bourré de granulations basophiles.

L'examen anatomique des viscères et du système nerveux démontre la surcharge. Les cellules nerveuses sont tuméfiées et "ballonisées" en raison de l'accumulation d'une substance dont les caractères tinctoriaux sont ceux des glycolipides tandis que la charge en MPS est moins importante. En microscopie électronique? cette accumulation revêt la forme de nombreux corpuscules, dits corps zébrés, car ils sont composés de bandes denses transversales séparées par des zones claires. La glie et la myéline paraissent normales. Les espaces périvasculaires dilatés sont envahis de cellules interstitielles, les méninges épaisses.

Dans le foie, la surcharge qui porte essentiellement sur l'héparane-sulfate, intéresse électivement les cellules parenchymateuses qui sont bourrées de vacuoles arrondies et claires. Ces vacuoles représentent des lysosomes dilatés par la substance de surcharge d'aspect granuleux. De nombreuses granulations métachromatiques apparaissent dans les fibroblastes en culture.

#### Références

**Baxter** MA, Wynn RF, Deakin JA, Bellantuono I, Edington KG, Cooper A, Besley GT, Church HJ, Wraith JE, Carr TF, Fairbairn LJ: Retrovirally mediated correction of bone marrow-derived mesenchymal stem cells from patients with mucopolysaccharidosis type I. *Blood* 99 (2002) 1857-1859.

**Beesley** CE, Meaney CA, Greenland G, Adams V, Vellodi A, Young EP, Winchester BG. Mutational analysis of 85 mucopolysaccharidosis type I families: frequency of known mutations, identification of 17 novel mutations and in vitro expression of missense mutations. *Hum Genet* 109 (2001) 503-511.

**Boor** R, Miebach E, Bruhl K, Beck M: Abnormal somatosensory evoked potentials indicate compressive cervical myelopathy in mucopolysaccharidoses. *Neuropediatrics* 31 (2000) 122-127.

**Clarke** LA, Muenzer J, Kolodny EH, Pastores GM, Beck M, Wraith JE: RhIDU enzyme replacement therapy for MPS I: 24-week extension study. *Am J Hum Genet* 71 (Suppl) (2002) 581.

**Kakkis** ED, McEntee MF, Schmidtchen A, Neufeld EF, Ward DA, Gompf RE, Kania S, Bedolla C, Chien SL, Shull RM: Long-term and high-dose trials of enzyme replacement therapy

in the canine model of mucopolysaccharidosis I. *Biochem Mol Med* 58 (1996) 156-167.

Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF: Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 281 (1999) 249-254.

**Peters C**, Shapiro EG, Anderson J, Henslee-Downey PJ, Klemperer MR, Cowan MJ, Saunders EF, deAlarcon PA, Twist C, Nachman JB, Hale GA, Harris RE, Rozans MK, Kurtzberg J, Grayson GH, Williams TE, Lenarsky C, Wagner JE, Krivit W: Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone

marrow transplantation in fifty- four children. The Storage Disease Collaborative Study Group. *Blood* 91 (1998) 2601-2608.

**Poorthuis BJ**, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, Niezen-Koning KE, van Diggelen OP: The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 105 (1999) 151-156.

**Wippermann CF**, Beck M, Schranz D, Huth R, Michel-Behnke I, Jungst BK: Mitral and aortic regurgitation in 84 patients with mucopolysaccharidoses. *Eur J Pediatr* 154 (1995) 98-101.