

Prise en charge de la mucopolysaccharidose de type IV A ou maladie de Morquio A (à propos d'un cas)

Management of type IV A mucopolysaccharidosis or Marquio A syndrome (A case report)

Amina Benbellal, Hanène Belabbassi, Sarrah Ait Ziane, Houria Kaced

1Service de Médecine Physique et de Réadaptation du CHU Djillali Bounaama. Douéra, Alger et Faculté de médecine université Saad Dahleb. Blida - Algérie.

Correspondance à :
Amina BENDELLAL
benbellal_amina@yahoo.com

DOI:<https://doi.org/10.48087/BJMS.cr.2019.6209>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

La maladie de Morquio A, ou mucopolysaccharidose de type IV A (Morquio A syndrome, MPS IVA), est une maladie génétique rare ; multisystémique, et extrêmement invalidante. Elle est liée à un déficit enzymatique en N-acétylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (GALNS), enzyme lysosomale responsable de la dégradation du kératane sulfate (KS) et de la chondroïtine-6-sulfate (C6S), éléments présents principalement dans le cartilage et la cornée. Cette maladie métabolique se manifeste principalement par une atteinte osseuse constante, sous forme d'une dysplasie spondylo-épi-métaphysaire progressive, et des complications ophtalmologiques, auditives et cardiaques plus modérées d'apparition tardive. Nous relatons le cas d'un enfant âgé de 8 ans qui présente cette pathologie, en étayant ses caractéristiques cliniques, et ses modalités thérapeutiques pluridisciplinaires.

Mots-clés : Maladie héréditaire du métabolisme, maladie lysosomale, mucopolysaccharidose type 4, Morquio A, kératane sulfate, GALNS.

ABSTRACT

Morquio A disease, or type IV A mucopolysaccharidosis (Morquio A syndrome, MPS IVA), is a rare; multisystemic, and extremely debilitating disease. It is linked to an enzyme deficiency of N-acetylgalactosamine-6-sulphate sulphatase (GALNS), a lysosomal enzyme responsible for the breakdown of keratan sulfate (KS) and chondroitin-6-sulphide (C6S), present on cartilage and the cornea. This metabolic disease clearly manifests itself in the form of progressive spondylo-epi-metaphyseal dysplasia and ophthalmological, auditory and cardiac and moderate complications of late onset. We describe here an 8-year-old child who presents this pathology, by detailing its clinical characteristics, and its multidisciplinary therapeutic modalities.

Keywords: Hereditary disease of metabolism, lysosomal disease, mucopolysaccharidosis type 4, Morquio A, keratan sulfate, GALNS.

Introduction

La mucopolysaccharidose IV A (maladie de de Morquiotype A : OMIM # 253000) a été décrite en 1929 de façon concomitante par Luis Morquio, pédiatre en Uruguay, comme une « forme familiale de dystrophie osseuse », et par James Brailsford, radiologue anglais, qui parla de « osteochondrodystrophia deformans » [1]. Il s'agit d'une affection autosomique récessive rare, dont la prévalence est estimée à 1/250 000 naissances. Cette affection métabolique est liée à un déficit enzymatique en N-acétylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (GALNS), enzyme lysosomale responsable de la dégradation du kératane sulfate (KS) et du chondroïtine-6-sulfate (C6S). La KS s'accumule en particulier dans le cartilage et dans la cornée, mais le mécanisme par lequel cette accumulation entraîne les signes osseux reste à ce jour inconnu. [2] La MPS IVA se présente initialement comme un déficit statural avec dysplasie spondylo-épi-métaphysaire. Les signes extra-osseux, plus tardifs, concernent essentiellement le système auditif, la cornée, et les valves cardiaques. Il s'agit d'une maladie progressive dont la cinétique est très variable d'un patient à un autre. [3]

L'hétérogénéité clinique de la maladie de Morquio, particulièrement en termes de sévérité, a été soulignée depuis longtemps, elle est due à l'existence de différentes mutations qui touchent le gène GALNS. La quantification des GAGs oriente le diagnostic en démontrant une excrétion élevée dans les urines du KS. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence du déficit enzymatique pouvant être recherché sur leucocytes et/ou surfibroblastes cutanés, ainsi qu'au niveau des villosités chorionales et du liquide amniotique en cas de diagnostic prénatal. Cette sévérité est classiquement déterminée selon l'âge d'apparition des premiers symptômes. On distingue les formes sévères (premiers signes visibles avant 1 an, parfois dès la naissance); les formes intermédiaires (entre 1 et 5 ans) ; les formes à progression lente (premiers signes tardifs, parfois après 20 ans) [3].

Nous rapportons le cas d'un enfant présentant la maladie de Morquio A, dans sa forme intermédiaire, en soulignant les principales caractéristiques cliniques, diagnostiques de sa pathologie, et en étayant les différentes modalités thérapeutiques multidisciplinaires.

Observation

Il s'agit d'un garçon âgé de 8 ans, issu d'un mariage consanguin de 2^{ème} degré, avec des antécédents d'une β thalassémie homozygote, d'une ectopie testiculaire bilatérale et d'une luxation congénitale des hanches ; traitées. Le diagnostic de la MPS VI A a été posé en pédiatrie vers l'âge de 2 ans, devant l'apparition des premières manifestations squelettiques à savoir un *genu valgum* bilatéral sévère avec déformations costo-vertébrales à type de *pectus carinatum* et cyphose thoracolombaire. La positivité du dosage urinaire de la KS a permis de confirmer ce diagnostic.

Actuellement, l'enfant présente un retard statural (-2 DS), un faciès dysmorphique associant un aplatissement de la base du nez, une mâchoire carrée et une bouche large (figure 1) avec une mauvaise dentinogenèse, et présence de plusieurs caries. Cette anomalie bucco-dentaire a nécessité des mesures d'hygiène avec soins spécifiques en chirurgie dentaire.



Figure 1. Faciès dysmorphique avec genu valgum.



Figure 2. Myélopathie cervicale

Le cou de notre patient est très court et la radiographie du rachis cervical, objective une hypoplasie de l'odontoïde et une striction du foramen magnum, responsable d'une myélopathie cervicale (Figure 2), à l'origine d'un syndrome pyramidal irritatif. Compte tenu de ce tableau, l'enfant est suivi en neurochirurgie par des contrôles cliniques et radiologiques annuels.

Les membres supérieurs présentent une micromélie rhizomélique, un flessum des coudes avec un développement insuffisant des épiphyses de l'humérus et des deux os de l'avant-bras à type d'anomalies de forme et de structure. Quant aux métaphyses elles sont peu irrégulières. On note également une hyperlaxité ligamentaire localisée, avec des gros poignets incurvés et relâchés. Au niveau des mains, une brachydactylie est présente avec un aspect conique ou crénelé de l'extrémité proximale des métacarpiens sur la radiographie. Ces os ont conservé un modelage diaphysaire normal.

Aux membres inférieurs ; l'enfant présente un genu valgum bilatéral sévère de 40° à droite et de 30° à gauche rendant la marche difficile : en ciseaux. Il a été traité initialement par un traitement conservateur à l'âge de 4 ans par deux attelles anti valgum nocturnes sans aucune amélioration, suivi d'une épiphysiodèse fémoro-tibiale interne bilatérale à l'âge de 6 ans sans un réel gain fonctionnel sur la qualité de la marche (Figure 3).



Figure 3. épiphysiodèse fémoro-tibiale interne bilatérale.



Figure 4. Cyphose thoracique.

A noter aussi l'existence de raideurs des hanches et des chevilles, associées à des pieds plats de 3ème degré et un valgus calcanéen bilatéral.

Au niveau du tronc, un pectus carinatum est proéminent, associé à une cyphose thoracolombaire T12-L3 de 30° avec une platyspondylie de tous les corps vertébraux qui se prolongent de profil par un éperon (ou rostre) antérieur, typiquement médian avec une hypoplasie antérieure de L1 (figure 4). Cette déformation a été traitée par une orthèse du tronc, qui a pour objectif de réduire la cyphose de la jonction thoraco-lombaire en prenant en charge le pectus carinatum au niveau sternal haut en dégageant le reste de la cage thoracique en antérieur, ce même point servira de contre appui à l'appui postérieur situé sur la vertèbre L2 destiné à la correction de la cyphose thoraco-lombaire, et un autre appui antérieur au niveau pubien, en dégageant l'abdomen. Une amélioration radio-clinique est ainsi obtenue. (Figure 4). Cette déformation évolutive et majeure du tronc associée aux infections pulmonaires à répétition, étaient responsables d'un syndrome respiratoire mixte avec diminution de la capacité de ventilation pulmonaire retrouvés à l'EFR, ce qui a imposé un suivi régulier en pneumophysiologie associé à une kinésithérapie respiratoire.

Étant donné le risque de problèmes cardiaques auquel il est exposé, le patient a bénéficié d'un examen échocardiographique, qui révélait des cavités cardiaques gauches dilatées et une insuffisance mitrale minime, nécessitant des contrôles cliniques annuels. Des examens ORL et ophtalmologiques périodiques sont réalisés régulièrement à la recherche d'otites ou de surdités ainsi que des opacités cornéennes.

Discussion

Notre cas illustre les caractéristiques typiques de la maladie de Morquio A, avec un aspect clinique et radiographique de la forme intermédiaire de cette pathologie.

La MPS IV A intermédiaire est une dysplasie spondylo-épiphyso-métaphysaire qui se révèle dans la deuxième année de vie après l'acquisition de la marche. Les déformations squelettiques (dysmorphie faciale, platyspondylie, cyphose, scoliose, pectus carinatum, genu valgum, déformation des os longs) s'accroissent au fur et à mesure de la croissance de l'enfant. L'hyperlaxité ligamentaire s'accompagne de fréquentes luxations (hanches, genoux). Outre les difficultés pour la marche et les douleurs, l'atteinte squelettique conduit à un arrêt de croissance vers l'âge de 8 ans et une taille définitive allant de 1m à 1,50 m. Les complications neurologiques possibles sont secondaires aux anomalies squelettiques. Dès l'âge de 5 ou 6 ans, l'hypoplasie de l'odontoïde, aggravée par l'hyperlaxité des ligaments, entraîne une instabilité au niveau des deux premières vertèbres cervicales avec un risque de compression de la moelle épinière. Les manifestations extra-squelettiques incluent des difficultés respiratoires, des valvulopathies, une surdité et des opacités cornéennes, une hépatomégalie qui ne cause pas une insuffisance hépatique, mais peut nuire à l'alimentation et à la respiration. L'intelligence est normale [3,4].

Ces manifestations cliniques sont corrélées à la distribution tissulaire restreinte du kératane sulfate (KS), dès lors l'excrétion urinaire accrue de KS peut orienter le diagnostic biologique, qui repose sur la mise en évidence du déficit enzymatique, pouvant être recherché sur leucocytes et/ou sur fibroblastes cutanés, ainsi qu'au niveau des villosités chorionales et du liquide amniotique en cas de diagnostic prénatal. La recherche de mutations du gène GALNS est systématiquement proposée et permet dans certains cas de prédire la sévérité du phénotype. [2]

Actuellement, trois thérapeutiques spécifiques sont disponibles: la thérapie génique, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) et le traitement enzymatique substitutif: Vimizim (« Elosulfase alpha » utilisée aux USA et actuellement en Europe). Le choix du traitement dépend du phénotype et de l'âge du patient. Le Vimizim doit être réservé aux patients marchants et son indication dans les formes modérées doit être discutée. La posologie recommandée est de 2mg/kg/semaine. [7,10] Le suivi évolutif est indispensable pour prévenir les complications, les anticiper et les prendre en charge. Il permet aussi de mieux comprendre l'histoire naturelle de la maladie ou l'évolution sous traitement spécifique.

Une approche multidisciplinaire est nécessaire du fait de la multiplicité des atteintes dans la MPS IV A. [10]. Les spécialistes les plus souvent impliqués sont le pédiatre, Généticien, Médecin interniste, Neurologue, médecin rééducateur, Anesthésiste, Biologiste, Cardiologue, Chirurgien orthopédique, Neurochirurgien, Odontologue, ORL, Ophtalmologue, Pneumologue, Neuropsychologue, Psychomotricien.

Le rythme du suivi est d'une à deux fois par an, variable selon l'âge du patient et le stade évolutif. La consultation de suivi est identique à celle réalisée lors de l'évaluation initiale. Elle sert à dépister les complications liées à la maladie et celles liées au traitement. En l'absence de complications et de traitement spécifique, une consultation annuelle est recommandée.

Les différents examens complémentaires sont à faire lors du bilan initial pour évaluer la sévérité de la maladie. Par la suite, leur planification et le rythme varient en fonction de l'évolution de la maladie; la plupart sont faits de façon systématique, mais doivent être rapprochés en fonction de l'examen clinique guidé par les plaintes fonctionnelles du patient mais également lorsqu'une intervention chirurgicale est programmée.

Cette maladie est caractérisée par un fort ralentissement de la croissance, qui parfois s'arrête complètement dès 6-8 ans. Cet aspect a été étudié de façon approfondie par Montañó *et al.* chez 354 patients, et ces auteurs proposent des courbes de croissance spécifiques pour les patients Morquio A [8]. Les complications articulaires doivent être limitées par la pratique de kinésithérapie régulière et par la mise en place d'orthèses. Elles nécessitent une prise en charge chirurgicale de façon fréquente. Cette dernière doit être envisagée précocement, avant l'apparition de complications irréversibles. En général, une arthrodèse postérieure, associée ou non à une laminectomie suffira à éviter une évolution fatale [4,7].

Au niveau thoracique et thoracolombaire, les problèmes les plus sévères seront les insuffisances respiratoires secondaires à des cyphoscolioses évolutives et au pectus carinatum. Les indications chirurgicales dans ces cas sont toujours très discutables vu que les patients comportent un risque anesthésique élevé et il est recommandé de regrouper plusieurs gestes chirurgicaux lors d'une même anesthésie et de se poser autant que possible la question de l'anesthésie locorégionale. Le temps d'intervention doit être au maximum réduit. Cependant, un traitement conservateur avec un corset d'immobilisation, précocement instauré, s'impose pour éviter l'évolution rapide des déformations vertébrales. Une surveillance constante est obligatoire pour prévoir le meilleur moment de l'indication chirurgicale. [4]

La correction du genu valgum, a été discutée en détail par White *et al.* L'utilisation d'une épiphysiodèse est nécessaire chez l'enfant avant la fin de la croissance ce qui permettra de prévenir des problèmes plus tard, au niveau des hanches et des chevilles (Dhawale *et al.*). Les ostéotomies et les arthroplasties du genou peuvent être option pour les enfants plus âgés [5,6].

La prise en charge des manifestations respiratoires a été discutée par Berger *et al.* Les patients doivent bénéficier de vaccin anti-pneumocoques et antigrippal de façon systématique ; et des bronchodilatateurs si nécessaire [10].

Au niveau cardio-vasculaire, une étude cardiologique approfondie (ECG, échocardiographie) associée à l'examen clinique devrait se faire en vue d'un dépistage des valvulopathies. Une valvuloplastie peut être réalisée chez les patients avec une insuffisance mitrale ou aortique sévère [Nicolini *et al.* 2008; Pagel and Almassi, 2009]. Néanmoins, l'antibiothérapie prophylactique de l'endocardite d'Osler doit être prescrite systématiquement en cas de geste à risque (notamment pour la chirurgie dentaire).

Plus de 79% des patients atteints de MPS IVA présentent une atteinte oculaire [9]. Classiquement, l'opacification de la cornée constitue le premier symptôme, mais chez certains patients la rétine peut être également touchée. Les patients avec une atteinte cornéenne sévère pourraient avoir recours à la kératoplastie avec greffe décornée avec en général de bons résultats. L'opacification peut néanmoins récidiver sur le greffon [3,9].

Des infections répétées des voies aériennes supérieures et une surdité ont été fréquemment rapportées chez les patients atteints de MPS IVA, qui nécessitent donc un suivi ORL rapproché. Une antibioprofylaxie pourrait être indiquée pendant les mois d'hiver, et une amygdaléctomie et une adénoïdectomie sont souvent nécessaires. Une surdité mixte résiduelle peut être observée à moyen terme. [9]

Les anomalies dentaires sont habituelles chez les patients atteints de MPS IVA [8 ; 9]. Les dents sont typiquement de petite taille, écartées et pointues, et l'émail est fin et de couleur grisâtre [3,7]. En raison du grand risque de caries dentaires, l'hygiène dentaire et les traitements préventifs et conservateurs sont primordiaux pour ces malades.

Des données récentes ont révélé que 50 % des patients atteints de MPS IVA sont diagnostiqués avant l'âge de 5 ans [7]. Le retard diagnostique peut avoir un impact psychologique majeur pour les patients et leurs familles. Il est conseillé de proposer systématiquement un soutien psychologique ainsi qu'un conseil génétique en vue d'une future grossesse [3, 7].

Conclusion

La MPS IV A est une maladie génétique rare, multisystémique et très invalidante. Il est nécessaire que le diagnostic soit évoqué précocement. Les patients atteints doivent bénéficier d'une prise en charge pluridisciplinaire en raison de la diversité des manifestations de la maladie, mais surtout d'une surveillance rapprochée vu le risque évolutif majeur.

Déclaration d'intérêts : l'ensemble des auteurs ne déclare pas de conflits d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Aaron DH, Jansen CW. 2003. Development of the Functional Dexterity Test (FDT): Construction, validity, reliability, and normative data. *J Hand Ther* 16:12–21.
2. Brailsford JE. Chondro-osteo-dystrophy. Roentgenographic and clinical features of a child with dislocation of vertebrae. *Am J Surg* 1929;7:404-10.
3. Burden of disease in patients with Morquio A syndrome : results from an international patient-reported outcomes survey » - Christian J Hendriksz et al - *Orphanet Journal of Rare Diseases* – March 2014
4. G. Baujat , V. Valayannopoulos : Natural history of Morquio A disease; *Archives de Pédiatrie* 2014;21: S32-S38www.sciencedirect.com
5. H. Bouzidi1,S. Khedhiri; S. Laradi ,S. Ferchichi , M. Daudon, A. Miled :La mucopolysaccharidose IVA(syndrome de Morquio A) : aspects clinique, biologique et thérapeutique .*Ann Biol Clin* 2007 ; 65 (1) : 5-11
6. Hendriksz CJ, Berger KI, Giugliani R, Harmatz P, Kampmann C, Mackenzie WG, Raiman J, Villarreal MS, Savarirayan R. 2015. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *Am J Med Genet Part A* 167A:11–25.
7. Morquio L. Sur une forme de dystrophie osseuse familiale. *Archives de médecine des enfants* 1929;32:129-35.
8. Montaña AM, Tomatsu S, Gottesman GS, et al. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inher Metab Dis* 2007;30:165-74.
9. Solanki GA, Martin KW, Theroux MC, Lampe C, White KK, Shediak R, Lampe CG, Beck M, Mackenzie WG, Hendriksz CJ, Harmatz PR. 2013. Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): Presentation, diagnosis, and management. *J Inher Metab Dis* 36:339–355.
10. White KK, Jester A, Bache CE, Harmatz PR, Shediak R, Thacker MM, William G, Mackenzie WG. 2014. Orthopedic management of the extremities in patients with Morquio A syndrome. *J Child Orthop* 8:295–304.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « *l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna* »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- *Open access* : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.net

