

**Syndrome de Hurler chez un enfant de 5 ans au service de pédiatrie  
de Befelatanana Antananarivo**  
**Screaming syndrome in a 5-year-old child in the paediatric ward  
of Befelatanana Antananarivo**

Rakotomahefa Narison ML<sup>1\*</sup>, Ratsimbazafy ABA<sup>2</sup>, Andriatahina TN<sup>3</sup>, Rabeantoandro S<sup>1</sup>, Raobijaona HS<sup>4</sup>

1. Unité Pilote d'Oncologie Pédiatrique, CHU JRA Antananarivo
2. Service de pédiatrie, CHU Analakininina, Toamasina, Madagascar
3. Service de Pédiatrie, CHR D Moramanga, Madagascar
4. Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo Madagascar

\* Auteur correspondant : Rakotomahefa Narison Mbolanirina Lala  
mahefambola@yahoo.fr

**RESUME**

**Introduction :** Le syndrome de Hurler fait partie des mucopolysaccharidoses qui sont des maladies génétiques rares caractérisées par une surcharge lysosomiale due aux troubles du métabolisme des glycosaminoglycanes. L'objectif est de décrire l'aspect clinique de la maladie afin d'aider les cliniciens à poser le diagnostic de mucopolysaccharidose.

**Observation :** Une fille de cinq ans vue au service de Pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire de Befelatanana présentait un tableau clinique typique de mucopolysaccharidose de type I (syndrome de Hurler) associant macrocéphalie, dysmorphisme crânio-facial et une hernie ombilicale. Les radiographies ont montré une augmentation du volume de la boîte crânienne et une cyphose lombaire. Le dosage des glycosaminoglycanes dans les urines ainsi que l'électrophorèse des mucopolysaccharides urinaires ont permis de confirmer le diagnostic en retrouvant la présence de héparane sulfate et de dermatane sulfate. L'enfant a été traité symptomatiquement et a été perdu de vue.

**Conclusion :** A Madagascar, la confirmation diagnostique est difficile à obtenir, nécessitant une corrélation clinico-biologique et la prise en charge actuelle reste symptomatique

**Mots clés :** Macrocéphalie, mucopolysaccharidoses, opacité cornéenne, syndrome de Hurler.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Hurler's syndrome is one of the mucopolysaccharidosis, which are rare genetic diseases characterized by lysosomal overload due to the disorders of glycosaminoglycan metabolism. The objective is to describe the clinical aspect of the disease in order to help clinicians diagnose mucopolysaccharidosis.

**Observation:** A five-year-old girl examined in the Pediatrics Department of the Befelatanana University Hospital Centre presented a typical clinical picture of mucopolysaccharidosis type I (Hurler's syndrome) combining macrocephaly, craniofacial dysmorphism and umbilical hernia. X-rays showed an increase in cranial volume and lumbar kyphosis. The determination of glycosaminoglycans in the urine and the electrophoresis of urinary mucopolysaccharides confirmed the diagnosis by finding the presence of heparan sulfate and dermatan sulfate. The child was treated symptomatically and was lost sight of.

**Conclusion:** In Madagascar, diagnostic confirmation is difficult to obtain, requiring clinical-biological correlation and current management remains symptomatic

**Keywords:** Corneal opacity, macrocephaly, mucopolysaccharidosis, screaming syndrome.

## INTRODUCTION

---

Les mucopolysaccharidoses (MPS) dont fait partie le syndrome de HURLER sont des maladies génétiques rares caractérisées par une surcharge lysosomiale due aux troubles du métabolisme des glycosaminoglycanes. C'est une maladie rare, affectant environ 1,07 pour 100.000 naissances [1]. Selon l'aspect clinique et le déficit enzymatique, il existe 7 catégories différentes de MPS (I-H : syndrome de Hurler, I-S : syndrome de Scheie, II : syndrome de Hunter, IIIA/B/C : syndrome de Sanfilippo, IV : syndrome de Morquio, VI : syndrome de Maroteaux-Lamy et VII : syndrome de Sly), tous héréditaires, récessifs autosomiques (sauf le type II récessif lié à l'X) [2, 3]. Selon le type, l'évolution est chronique, progressive et variable.

En Afrique, comme à Madagascar, la confirmation diagnostique est difficile à réaliser mais orientée par une petite taille, une anomalie de la cornée, des dysostoses multiples et des infiltrations de viscères et confirmée par le dosage de l'enzyme déficiente.

Nous en rapportons un cas chez une fillette de cinq ans, originaire d'Antananarivo. L'objectif est de décrire l'aspect clinique de la maladie afin d'aider les cliniciens à poser le diagnostic de MPS.

## OBSERVATION

---

Une fillette de cinq ans, a été adressée en consultation externe pédiatrique par son médecin traitant pour macrocéphalie et troubles visuels.

Elle a été hospitalisée dans le service de pédiatrie du Centre Hospitalo-universitaire de Befelatanana Antananarivo.

L'augmentation progressive du périmètre crânien a été constatée par ses parents depuis l'âge d'un an, ainsi que les troubles visuels mal caractérisés mais avec changement de la coloration de la cornée. Aucun bilan ni traitement n'a été effectué jusqu'alors à part des massages chez le tradipraticien devant une difficulté à la marche et une petite taille constatée par ses parents.

Dans ses antécédents, on note une naissance sans particularité avec un poids de 3,3 Kg et une taille de 50 cm. La période néonatale était simple. Il existe un léger retard du développement psychomoteur. Aucun cas semblable n'a été retrouvé ni dans la fratrie ni dans la famille et les parents sont non consanguins.

A l'admission, l'enfant a pesé 11,650 kg et mesurait 70 cm (-4DS) avec un périmètre crânien de 52 cm (+2DS). Cliniquement, l'enfant était en bon état général. Il n'y avait ni signe de détresse respiratoire, ni trouble hémodynamique ni anomalie neurologique.

Morphologiquement, la disproportion entre le crâne et la taille a été frappante avec la présence d'un aspect dysmorphique caractéristique associant macrocéphalie, front très proéminent. Un hirsutisme au niveau du dos et des épaules a été observé (Figures 1).

Il a été noté une hyperlordose lombaire, une raideur articulaire au niveau des 2 membres avec démarche dandinante et enfin il y avait un élargissement de l'extrémité inférieure des avant-bras.

Une hernie ombilicale avec distension abdominale et une splénomégalie stade 2 ont été constatées.

Du point de vue ophtalmologique, l'enfant présentait une coloration blanche de la cornée. Elle semblait voir normalement ce qu'on lui montrait mais l'acuité visuelle a été évaluée à 2/10 pour les deux yeux par l'ophtalmologiste qui a noté également une dystrophie cornéenne et une photophobie. L'examen du fond d'œil a été impossible à pratiquer sans anesthésie générale.

Par ailleurs, le reste de l'examen somatique était normal.



**Figure 1 :** Disproportion entre le crâne et la taille et opacification de la cornée

Les examens radiographiques montraient une augmentation du volume de la boîte crânienne sans signe radiologique d'hypertension intracrânienne et une cyphose lombaire importante (Figures 2).



**Figure 2 :** Augmentation du volume de la boîte crânienne et cyphose lombaire

Le diagnostic de mucopolysaccharidose est évoqué et un bilan biologique dont un examen urinaire a été effectué en collaboration avec l'Institut Pasteur de Madagascar et le Laboratoire Marcel Mérieux du Great Ormond Street Hospital (Londres Royaume-Uni). Les résultats étaient un pH égal à 6, une créatinine urinaire à 4,9 mmol/l, un total des Glycosaminoglycane (GAG) à 567 mg/l, un GAG/créatinine ratio à 116.

L'électrophorèse des mucopolysaccharides urinaires montrait la présence d'Héparane sulfate et de dermatane sulfate.

Elle a bénéficié de traitement symptomatique à base de fluidifiant-bronchique et de kinésithérapie respiratoire. Elle a été perdue de vue après 2 années d'évolution de sa maladie.

**Tableau I** : Classification selon les signes cliniques [5]

Classification	Nom	Manifestations Cliniques
MPS I H	Hurler	Opacification de la cornée, dysostose multiple, organes de grande taille, maladie cardiaque, retard mental, espérance de vie réduite
MPS I H/S	Hurler/Scheie	Phénotype intermédiaire entre Hurler et Scheie
MPS I S	Scheie	Opacification de la cornée, restrictions articulaires, intelligence normale
MPS II (sévère)	Hunter	Dysostose multiple, organes de grande taille, sans opacification de la cornée, retard mental, espérance de vie réduite
MPS II (légère)	Hunter	Intelligence normale, petite taille
MPS III A	Sanfilippo A	Retard mental, hyperactivité, relativement peu de manifestations somatiques
MPS III B	Sanfilippo B	Phénotype similaire à MPS III A
MPS III C	Sanfilippo C	Phénotype similaire à MPS III A
MPS III D	Sanfilippo D	Phénotype similaire à MPS III A
MPS IV A	Morquio A	Anomalies squelettiques typiques, opacification de la cornée, hypoplasie de l'odontoïde, existence de formes plus légères
MPS IV B	Morquio B	Spectre de gravité comme pour Morquio A
MPS VI	Maroteaux-Lamy	Dysostose multiple, opacification cornéenne, intelligence normale, espérance de vie réduite pour les formes graves
MPS VII	Sly	Dysostose multiple, augmentation de volume du foie, ample spectre de gravité

## DISCUSSION

La mucopolysaccharidose est une maladie rare touchant une personne sur 22500 [1, 3] dont les plus anciennes ont été décrites par HUNTER en 1917 et HURLER en 1919 [4]. Elle est caractérisée essentiellement par une opacification de la cornée, une cyphose dorsolombaire, un épaissement des poignets et des bras, une augmentation du volume du foie, un retard mental, une régression neurologique, une petite taille, une mégacéphalie, des traits faciaux grossiers, un faciès en « gargouille », un abdomen protubérant et des dysostoses multiples occasionnant un nanisme [2, 5, 6].

La conséquence de la maladie affecte aussi bien l'enfant que la famille. La dysmorphie et le ronflement continu présent dans sa vie quotidienne génèrera une mauvaise qualité de vie, un état de stress et d'inquiétude permanent [7].

Les enfants atteints de mucopolysaccharidoses sont normaux à la naissance ; les anomalies apparaissent habituellement à la deuxième année [8].

Plusieurs types de mucopolysaccharidoses ont été décrits dans la littérature et en fonction du type, il peut y avoir ou non un retard mental, une régression neurologique ou une opacification de la cornée [8]. La classification selon les manifestations cliniques des mucopolysaccharidoses est donnée dans le tableau I.

Les mucopolysaccharidoses sont classées en fonction du substrat non ou partiellement dégradé, ainsi le diagnostic de certitude orienté par la mise en évidence des glycosaminoglycanes

excrétés anormalement dans les urines nécessite le dosage des enzymes spécifiques dans différents tissus ou dans des cultures de fibroblastes cutanés. Suivant le type, on peut observer une incapacité mentale et physique ainsi qu'une réduction significative de l'espérance de vie de la personne atteinte [5].

En dehors des traitements symptomatiques à visée respiratoire (kinésithérapie, fluidifiants), à visée cardiaque (tonicardiaques), à visée neurologique (antalgiques, massages), à visée orthopédique (chaussures, corsets), les traitements actuels se basent soit sur la thérapie par substitution enzymatique qui pourrait modifier l'histoire naturelle des mucopolysaccharidoses si administrée précocement [6], soit sur l'allogreffe de moelle osseuse qui est encore plus intéressante [9].

L'apport d'hormone de croissance ne corrige pas les anomalies staturales [10]. Quant à la thérapie génique, elle promet de bons résultats mais reste encore aux essais actuellement [4, 11-14]. La survie moyenne est de 11,6 ans [1].

L'aspect morphologique et clinique de notre observation nous permet de suspecter une mucopolysaccharidose type I (syndrome de Hurler) et la présence de héparane et de dermatane sulfate dans les urines rend le diagnostic plus probable. Le dosage de l'enzyme déficitaire n'a pas pu être réalisé. L'enfant n'a bénéficié que de traitements symptomatiques. Pour Madagascar, la mise en place d'un critère diagnostic basé essentiellement sur la clinique et sur le protocole standardisé de prise en charge multidisciplinaire aurait été bénéfique pour l'enfant et la famille [15]. Notons que la MPS de

type I est considérée comme le prototype des maladies de surcharge [2].

## CONCLUSION

Les mucopolysaccharidoses font parties des maladies orphelines avec un aspect clinique très frappant. Le diagnostic paraclinique repose sur la mise en évidence de glycosaminoglycane dans les urines et le typage exact, donné par l'identification et le dosage de l'enzyme déficitaire dans le sang ou dans les leucocytes mais qui ne sont pas encore réalisables localement.

L'évolution clinique est variable selon le type, pouvant être très grave pour le type I ou la maladie de HURLER. Actuellement, il existe une possibilité thérapeutique à type d'enzymothérapie par substitution enzymatique et par greffe de moelle osseuse, la thérapie génique étant encore au stade d'essais. A Madagascar, la confirmation diagnostique est difficile à obtenir, nécessitant une corrélation clinico-biologique et la prise en charge actuelle reste symptomatique

## REFERENCES

- Moore D, Connock MJ, Wraith E, Lavery C. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I : Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. Sept 2008;16;3:24.
- Lala-Gitteau AE, Majzoub S, Labarthe F, Blesson S, Pisella PJ. Un point d'appel ophtalmologique à l'origine du diagnostic de deux cas de mucopolysaccharidose. *J Fr Ophtalmol*. Fev 2007;30(2):165-9.
- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. Jan 1999;281(3):249-54.
- Vidailhet M. Mucopolysaccharidoses. *Enc Méd Chir (Elsevier, Paris), Pédiatrie*, 4-059-V-20, 1996, 4p.
- Diarra Y. La mucopolysaccharidose de type I ou maladie de Hurler chez un garçon de 10 ans. *Cahiers de Santé*. 2002;12:409-10.
- Gabrielli O, Clarke LA, Ficcidenti A, Santoro L, Zampini L, Volpi N et al. 12 year follow up of enzyme-replacement therapy in two siblings with attenuated mucopolysaccharidosis I: the important role of early treatment. *BMC Med Genet*. 2016;17:19.
- Soni-Jaiswal A, Mercer JS, Jones A, Bruce IA, Callery P. Mucopolysaccharidosis I ; Parental beliefs about the impact of disease on the quality of life of their children. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:96.
- Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: C. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly et al. *The metabolic basis of inherited disease*, McGraw-Hill, New York (1995), pp. 2465-93.
- Eisengart JB, Rudser KD, Xue Y, Orchard P, Miller W, Lund T et al. Long-term outcomes of systemic therapies for Hurler syndrome : an international multi-center comparison. *Genet Med*. Nov 2018;20(11):1423-9.
- Polgreen LE, Thomas W, Orchard P, Whitley CB, Miller BS. Effect of Recombinant Human Growth Hormone on Changes in Height, Bone Mineral Density, and Body Composition Over 1-2 Years in Children with Hurler or Hunter Syndrome. *Mol Genet Metab*. Feb 2014;111(2):101-6.
- Hopwood JJ, Morris CP. The mucopolysaccharidoses: diagnosis, molecular genetics and treatment. *Mol Biol Med*. Oct 1990;7(5):381-404.
- Field RE, Buchanan JA, Copplemans MG, Aichroth PM. Bone-marrow transplantation in Hurler's syndrome. *J Bone Joint Surg*. Nov 1994;76(6):975-81.
- Kennedy DW, Abkowitz JL. Kinetics of central nervous system microglial and macrophage engraftment: analysis using a transgenic bone marrow transplantation model. *Blood*. Aug 1997;90(3):986-93.
- Catcher E, Del Maestro R. Mucopolysaccharidoses and spinal cord compression: case report and review of the literature with implications of bone marrow transplantation. *Neurosurgery*. Jul 2000;47(1):223-9.
- Parini R, Deodato F, Rocco MD, Lanino E, Locatelli F, Messina C et al. Open issues in Mucopolysaccharidosis type I-Hurler. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017;12:112.