



" FOUR SUCCESSFUL PREGNANCIES IN A PATIENT WITH
MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I TREATED BY ALLOGENEIC
BONE MARROW TRANSPLANTATION"

Short report publié dans le « Journal of Inherited Metabolic Disease »
le 13 mars 2009.

Ganaëlle Remérand
Interne en pédiatrie à Clermont-Ferrand
Mémoire de DES de pédiatrie, 08/10/2010.

Four successful pregnancies in a patient with mucopolysaccharidosis type I treated by allogeneic bone marrow transplantation

**G. Remérand • E. Merlin • R. Froissart • F. Brugnon •
J. Kanold • L. Janny • F. Deméocq**

Received: 7 November 2008 / Submitted in revised form: 15 January 2009 / Accepted: 20 January 2009 /

Published online: 13 March 2009

© SSIEM and Springer 2009

HDLM (1)

Sonia, née le 11/03/1982 est adressée par son médecin traitant en mai 1985 (3ans) pour suspicion de maladie de surcharge devant:

- dysmorphie faciale avec traits grossiers,
- ensellure nasale plate,
- cou et tronc courts,
- mains trapues,
- pectus excavatum,
- hyper lordose lombaire, hypercyphose dorsale,
- coxa vara,
- flessum irréductible des coudes et des genoux,
- abdomen proéminent avec hernie ombilicale,
- HSMG.
- opacités cornéennes bilatérales.



HDLM (2)



- × Infléchissement de la courbe de croissance staturale jusqu'à -2DS à 3ans.

Bonne croissance pondérale stable à +1DS.

- × Retard du développement psychomoteur avec un niveau évalué à 2ans (à l'âge de 3ans et 2mois).

Marche acquise à 18 mois.

Langage bi syllabique depuis l'âge de 2ans.

EXAMENS PARACLINIQUES

× BILAN RADIOLOGIQUE: déformations orthopédiques - dysplasie osseuse progressive.

-côtes et extrémités internes des clavicules exagérément larges (« oar-shaped »),

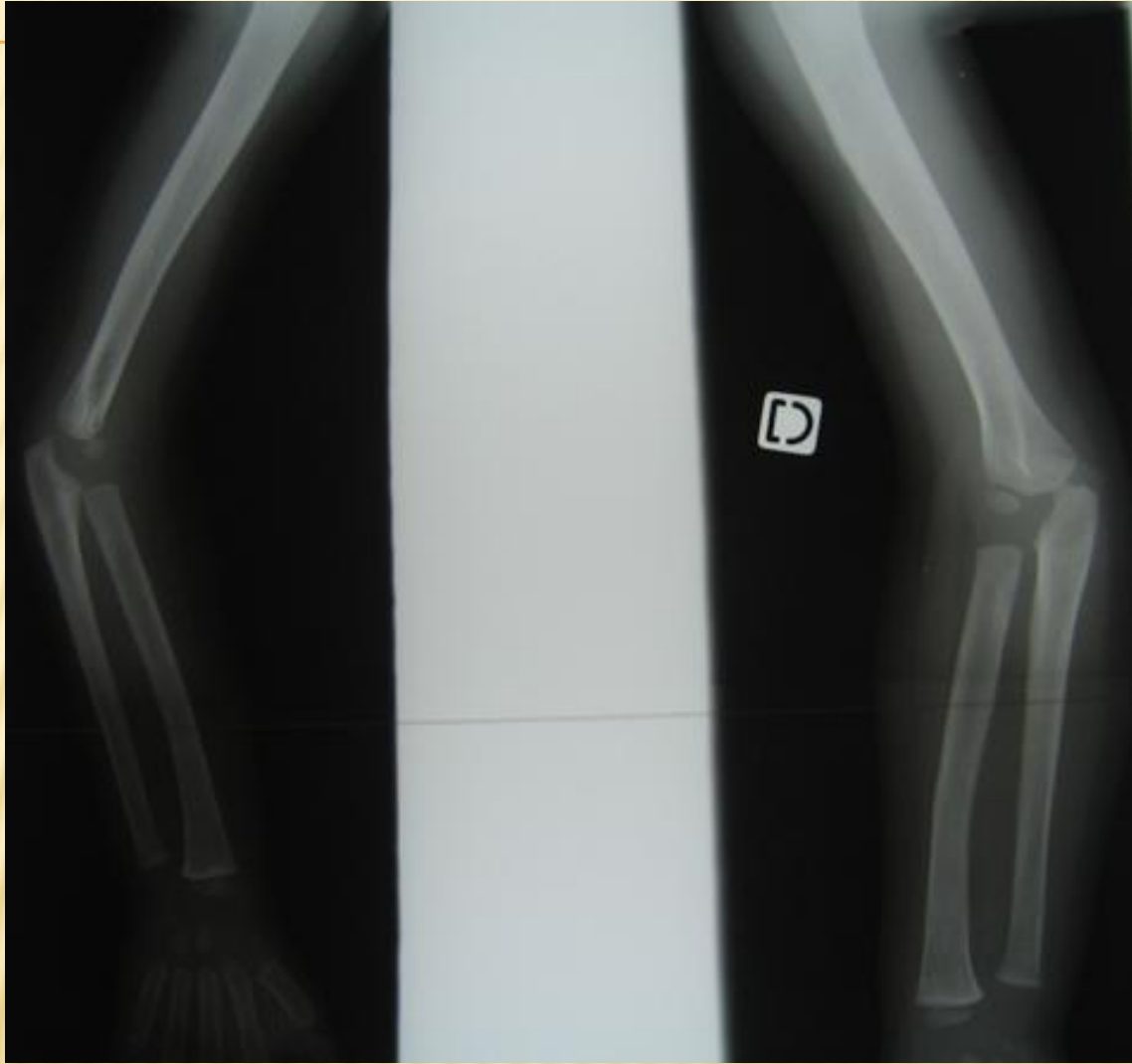
-aspect trapu des os longs des MS y compris des métacarpiens avec défaut de modelage ,

-inflexions diaphysaires fémorales et tibiales.

-hypoplasie des ailes iliaques et des épiphyses fémorales, coxa vara.

× ETT

discret épaissement pariétal et du SIV.









DIAGNOSTIC POSITIF



Bilan enzymatique:

α -L-iduronidase plasmatique=0 nM/h/ml (témoin 1,24)

α -L-iduronidase leucocytaire= 0,3 nM/h/mg de protéines (témoin 9,1)

α -L-iduronidase fibroblastique = 0 nM/h/mg

Biochimie

GAG urinaires élevés.

Surcharge lymphocytaire en GAG (PAS).

Myélogramme :

moelle osseuse riche avec présence d'histiocytes à surcharge mucopolysaccharidosique.

✘ Inclusion cytoplasmique monocytaire.



Analyse génétique:

mutations p.P533R et p.E178K du gène **IUAD** (chromosome 4) associé au phénotype intermédiaire de MPS I : MPS type I-H/S (syndrome de Hurler-Scheie) (Ventury et al 2002).

	MPS IH	HS	S
Retard mental	+++++	-	-
Hydrocéphalie	+++	+/-	-
Compression de la moelle épinière	+++	+++	+
Perte de l'ouïe	+++	++	+/-
Opacification cornéenne (photo 3)	+++	+++	+++
Anomalies osseuses	+++++	++++	++
Restrictions articulaires	+++++	++++	+++
Maladie respiratoire obstructive	+++++	+++	+/-
Atteinte cardiaque	+++++	++++	+++
Syndrome du canal carpien (photo 4)	+++++	++++	+++
Dysostose multiples	+++++	+++	+/-
Hernies ombilicale ou inguinale	+++	++	+



Opacification cornéenne



Syndrome du canal carpien

ALLOGREFFE DE MOELLE



- × Allogreffe de moelle osseuse réalisée à 4 ans et 3 mois.
- × Donneur : sœur âgée de 15 ans, histocompatible, hétérozygote pour l'allèle du gène muté.
- × Conditionnement par BUSULFAN et CYCLOPHOSPHAMIDE.
- × Prophylaxie contre GVH par METHOTREXATE CICLOSPORINE et PREDNISONNE.
- × Prise du greffon à J24.

EVOLUTION ...5 ans après la greffe

- ✗ Disparition des signes clinico-biologiques de surcharge.
- ✗ Normalisation de l'activité de l' α -L-iduronidase plasmatique (9,1 nM/h/ml).

EVOLUTION (2)



× GVH

-aigüe avec atteintes cutanée et digestive.

-chronique avec atteinte sclérodermiforme cutanéomuqueuse (poursuite corticothérapie et Ciclosporine A pdt 2 ans).

× Complications évolutives du sd de Hurler-Scheie

-Raideurs articulaires et arthralgies des membres et du rachis.

-Syndrome obstructif respiratoire.

-Ulcères cornéens récurrents.

× Retard intellectuel (QI 80-95 à 15 ans).

× Puberté normale, DPR : 14 ans.

EVOLUTION (3)

- ✘ Entre l'âge de 18 et 26 ans : 4 grossesses menées à terme, enfants sains.

Table 1 Main characteristics of 4 children born to a patient with MPS I treated by BMT

Year of birth	Sex	Term (weeks of gestation)	Birth weigh (g) (centile)	Apgar score	Outcome
2000	F	37 + 4	2570 (12th)	5-7-9	Normal cognitive development
2002	F	39 + 4	3240 (40th)	9-10-10	Normal cognitive development
2004	F	38	2630 (12th)	9-10-10	Generalised seizure at 7 months Pulmonary infection at 2 years
2008	F	37 + 3	2370 (7th)	9-10-10	Normal cognitive development Normal cognitive development

- ✘ 1^{er} cas de grossesse rapporté après AGM chez une patiente aux antécédents de MPS-I.

PEC des MPS I

× Traitement enzymatique substitutif (Clarke et al 2009, Pastores et al 2008)

-Laronidase (ALDURAZYME®) variante polymorphe de l'enzyme α -L-iduronidase humaine produite avec ADN recombinant.

-permet une amélioration de la fonction respiratoire, une diminution de l'atteinte articulaire, et de la surcharge viscérale en GAG.

-Clarke, Wraith JE, Beck M, et al. L'efficacité à long terme et la sécurité de laronidase dans le traitement de la mucopolysaccharidose de type I. *Pediatrics*. Jan 2009; 123 (1) :229-40.

-Pastores GM. Laronidase (Aldurazyme): La thérapie de remplacement enzymatique pour la mucopolysaccharidose de type I. *Expert Opin Biol Ther*. Juil 2008; 8 (7) :1003-9.

× Grefte de moelle osseuse

- × Depuis 1980, paraît être le tt le + prometteur (Hobbs et al 1981, Staba et al 2004).
- × Amélioration du pronostic orthopédique, respiratoire, neurologique, de la surcharge viscérale.
- × Augmentation drastique de l'espérance de vie.

ALLOGREFFE ET FERTILITE (1)

- ✗ Atteinte ovarienne probable par accumulation de GAG dans les MPS.
- ✗ Nécessité de fortes doses de chimiothérapie myéloablatrice pour le conditionnement pré-greffe (BUSULFAN, CYCLOPHOSPHAMIDE) , car fort risque de rejet (Boelens et al 2007).
- ✗ Altération de la fertilité des patientes greffées (Grigg et al 2000), d'autant plus que la greffe a lieu après la puberté (Carter et al 2006, Sanders et al 1996).
- ✗ Peu de données concernant la fertilité des patientes allogreffées avant la puberté.
Néanmoins, l'équipe de Polgreen (2008) ne retrouve pas d'atteinte ovarienne dans une cohorte de 20 patientes traitées par AGM avant la puberté pour MPS IH.
- ✗ Seul un cas de grossesse a été reporté chez une patiente MPS IH allogreffée (à l'âge de 14 mois) mais n'a pas été menée à terme (IVG) (Hendriksz et al 2004).

ALLOGREFFE ET FERTILITE (2) : procréation médicalement assistée

- × Cryopréservation d'ovocytes

Méthode actuellement la plus efficace mais ne pouvant être réalisée chez les patientes pré pubères (nécessité de stimulation ovarienne).

- × Cryopreservation de cortex ovarien

Peut être réalisée en période prépubertaire.

Faible taux d'efficacité: 8 grossesses rapportées (après chimiothérapie non myéloablative pour lymphome hodgkinien et non hodgkinien et sarcome d'Ewing)

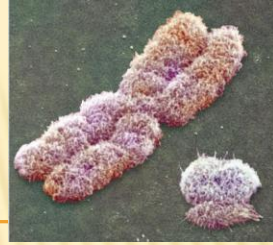
(Ernst et al 2010, Andersen et al 2008, Demeestere et al 2007, Silber et al 2007, Meirow et al 2005, Donnez et al 2004).

ALLOGREFFE ET FERTILITE (3) : procréation médicalement assistée

- × Cryopreservation de cortex ovarien (suite)

Mais technique expérimentale avec développement de nouvelles méthodes de congélation ayant donné des résultats encourageants : congélation lente (Schubert et al 2008) et vitrification (Varghese et al 2008).

CONCLUSION



- ✘ Maladie autosomique récessive, avec atteinte multisystémique progressive.
- ✘ Létale dans la 2nde décade.
- ✘ Thérapeutique dominée par l'allogreffe de moelle osseuse.
- ✘ Amélioration du pronostic fonctionnel, neurologique et de l'espérance de vie.
- ✘ Espoirs quant à la fertilité des femmes allogreffées. Intérêt d'élargir les indications de cryopréservation de cortex ovarien avant la greffe.
- ✘ Reste la nécessité de l'évaluation du rapport bénéfice risque de ces techniques de PMA pour les MPS I.