

malattie rare



**Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta per la prevenzione,
la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare**

RACCOMANDAZIONI RELATIVE ALLA MUCOPOLISACCARIDOSI

(Codice di esenzione: RCG140)

Versione aggiornata al gennaio 2021

Sommario

1.Introduzione	3
a. Definizione	3
b. Epidemiologia	4
c. Eziologia e Patogenesi	4
d. Manifestazioni cliniche	5
2. Il PDTA	9
a. Criteri di ingresso	9
b. Criteri di diagnosi	9
b1. Elementi clinici	9
b2. Esami di laboratorio essenziali per la diagnosi (Figura 1 e 2).	9
c. Stadiazione della malattia	10
c1. Esami di laboratorio:	10
c2. Esami radiologici/consulenze specialistiche:	10
d. Criteri terapeutici	11
d1. Trattamento curativo:	11
d2. Trattamento palliativo, conservativo e delle complicanze.	12
e. Procedure anestesilogiche	13
f. Monitoraggio	14
3. Aspetti assistenziali	19
4. Offerte Assistenziali Regione Piemonte e Valle d'Aosta (soggette ad aggiornamento periodico)	20
5. Laboratori per la diagnostica avanzata: Dosaggio GAGs, analisi enzimatiche, analisi molecolare	20
6. Bibliografia	21
Figura 1 FLOW-CHART DIAGNOSTICA 1: SCREENING INIZIALE PER IL SOSPETTO CLINICO DI MPS.	22
FIGURA 2: FLOW-CHART DIAGNOSTICA 2: DETERMINAZIONE ENZIMATICA DEGLI ENZIMI SPECIFICI SULLA BASE DEL RISULTATO DELLA RICERCA DEI GAGs SULLE URINE E SUCCESSIVO ESAME GENETICO MOLECOLARE	23

1.Introduzione

a. Definizione

Le Mucopolisaccaridosi (MPS) sono un gruppo eterogeneo di malattie lisosomiali caratterizzate dal difetto di degradazione dei glicosaminoglicani (GAGs, o mucopolisaccaridi), i principali componenti della sostanza intercellulare e del tessuto connettivo. Ognuna delle diverse forme di MPS coinvolge uno dei 10 enzimi necessari alla degradazione dei GAGs, singolarmente o in combinazione. L'accumulo di queste sostanze determina compromissione della funzione lisosomiale, sofferenza cellulare, tissutale e d'organo (1, 2).

Come le altre malattie lisosomiali, sono patologie croniche, con un coinvolgimento multisistemico e progressivo, caratterizzate da una grande eterogeneità che determina un *continuum* fenotipico, da forme gravi ad esordio neonatale a forme lievi paucisintomatiche a esordio tardivo. Tale eterogeneità, in parte determinata dall'attività enzimatica residua, correla solo parzialmente con il tipo di mutazione. Altri fattori potenzialmente implicati nell'ampia variabilità fenotipica sono polimorfismi che possono influenzare, anche in presenza della stessa mutazione, il livello di attività residua, determinanti genetiche nei meccanismi di *splicing* della proteina enzimatica coinvolta, polimorfismi del substrato da degradare, fattori genetici al di fuori del gene malattia e fattori ambientali.

Le MPS sono trasmesse con modalità autosomica recessiva, ad eccezione della MPS di tipo II, che è legata al cromosoma X.

La prima classificazione delle MPS era erroneamente basata sugli aspetti fenotipici e clinici della malattia. L'attuale classificazione è invece basata sul difetto enzimatico ed è riportata nella Tabella I (3, 4).

Essendo malattie rare e complesse, le MPS necessitano di essere seguite in un Centro Specialistico multidisciplinare.

b. Epidemiologia

La reale incidenza delle MPS è difficile da stimare in quanto i lavori epidemiologici in merito sono scarsi e spesso limitati a ristrette aree geografiche e, di conseguenza, a un limitato numero di soggetti. Complessivamente, è possibile stimare che l'incidenza delle MPS, che rappresentano circa il 30% delle malattie da accumulo lisosomiale, sia fra 1.9 e 4. casi su 100.000. Questa è l'incidenza riscontrata anche in Italia sulla base di uno studio nazionale coordinato dal Ministero della Salute che ha coinvolto 21 centri pediatrici (tra cui tutti i maggiori centri per malattie metaboliche uniformemente distribuiti sul territorio nazionale) nel periodo 1985-1997. Ciò che sembra differire rispetto ad altri Paesi europei è la frequenza delle diverse forme di MPS: in Italia la MPS II e la MPS IV sono le più rappresentate, a differenza di altri Paesi dove la MPS I rappresenta la forma più diagnosticata.

Grazie all'avvio di programmi di screening neonatale per le MPS, è stato dimostrato che l'incidenza di tale patologia è maggiore rispetto all'atteso e corrisponde a 1:14.567 nel Missouri e di circa 1:17.643 a Taiwan (5). La principale problematica connessa con lo screening neonatale della MPS è rappresentata dall'elevato numero di pazienti con pseudodeficienza, ovvero con attività enzimatica ridotta in vitro che non si associa tuttavia allo sviluppo di segni e sintomi di malattia.

Sono attualmente in corso studi pilota regionali anche in Italia per la diagnosi tramite screening neonatale della MPS. Da uno studio preliminare sembra che l'incidenza possa essere di circa 1:66.491 soggetti (5).

c. Etiologia e Patogenesi

Nelle MPS l'accumulo dei GAGs è causato dal deficit degli enzimi lisosomiali coinvolti nella loro degradazione.

Queste complesse molecole organiche sono costituite da lunghe catene non ramificate di polisaccaridi (ripetizione di disaccaridi) legate a specifiche proteine; esse sono ubiquitarie e rappresentano la principale componente del tessuto connettivo, cartilagineo e della matrice extracellulare. Tali molecole regolano gli scambi osmotici tra il liquido interstiziale e le cellule circostanti e risultano essere molto idrofile.

In base alle caratteristiche chimiche si riconoscono 7 diverse molecole suddivise in GAGs non solforilati, il cui unico rappresentante è l'acido ialuronico, e in molecole solforilate quali il condroitin-solfato, cheratan-solfato, dermatan-solfato, eparan-solfato ed eparina. I GAGs, ancorandosi covalentemente con residui di serina a un asse proteico, formano i proteoglicani che una volta sintetizzati divengono costituenti fondamentali della matrice extracellulare e di numerosi tessuti di derivazione mesenchimale a funzione trofo-meccanica. Tra questi il tessuto connettivo (nelle sue varie forme: connettivo lasso, connettivo reticolare - costituisce lo stroma di sostegno degli organi parenchimatosi: organi linfoidi, fegato, tessuto mieloide del midollo osseo, ghiandole endocrine - e connettivo denso - elemento tipico del derma), il tessuto cartilagineo (prevalentemente cartilagine ialina) e il tessuto osseo. Nelle MPS il coinvolgimento tissutale e degli organi dipende dal tipo/tipi di GAGs che si accumulano a causa del deficit enzimatico; per esempio, l'accumulo di eparan-solfato si associa a ritardo cognitivo. La variabilità fenotipica invece è influenzata dall'entità del substrato che non viene degradato e dalla velocità con cui questo si accumula.

d. Manifestazioni cliniche

Le MPS sono patologie croniche a decorso progressivo estremamente eterogenee per esordio e gravità. Le varie forme condividono alcune caratteristiche cliniche e fenotipiche che comprendono in varia misura:

- aspetto dismorfico: macrocefalia, lineamenti grossolani, sopracciglia folte, radice del naso appiattita, filtro aumentato, labbra carnose, bocca semiaperta con lingua protrusa, denti spaziati, gengive ipertrofiche, padiglioni auricolari grandi e carnosi;
- cute spessa, irsutismo, capelli crespi;
- ritardo mentale (presente in misura variabile a seconda del tipo di MPS, assente in alcune forme);
- sordità;
- opacità corneale;
- cardiopatia/valvulopatia;
- ernie ombelicali ed inguinali;
- visceromegalia;
- disostosi generalizzata, cifosi dorso-lombare, limitazioni della motilità articolare (soprattutto a livello del gomito, delle ginocchia e della mano, che assume un aspetto ad artiglio), difetto staturale e della maturazione scheletrica.

Generalmente i pazienti sono normali alla nascita e sviluppano progressivamente i segni e sintomi con il passare del tempo. Nelle varianti a esordio tardivo, mono o paucisintomatiche, le manifestazioni fenotipiche possono essere estremamente aspecifiche, quali sindrome del tunnel carpale, dito a "scatto", valvulopatie; l'aspettativa di vita può essere sovrapponibile a quella della popolazione generale.

A causa dell'eterogeneità fenotipica, il fenotipo clinico è in pochi casi diagnostico del tipo di MPS ed è necessaria quindi una valutazione congiunta della sintomatologia, dei parametri biochimici (GAGs urinari, del livello di attività enzimatica) strumentali e dell'analisi genetica per arrivare ad una diagnosi di certezza.

MPS tipo I (Hurler, Hurler-Scheie, Scheie)

La MPS I caratterizzata dal *deficit di alfa-1-iduronidasi* che determina l'accumulo di eparan- e dermatan-solfato. Il fenotipo varia dalla forma più grave, detta sindrome di Hurler, a quella meno grave, sindrome di Scheie, con un fenotipo intermedio definito Hurler-Scheie, anche se è corretto immaginare uno spettro continuo di malattia, dalla forma più grave a esordio precoce, a quella paucisintomatica a esordio più tardivo. Inizialmente erano considerate malattie diverse (MPS I e MPS V, rispettivamente), fino a quando non si è riconosciuto nei pazienti il medesimo deficit enzimatico.

I pazienti con sindrome di Hurler hanno un esordio precoce e grave della patologia che porta generalmente alla diagnosi nei primi 18 mesi di vita. Alla nascita spesso appaiono normali, ma già nei primi mesi di vita manifestano ernia inguinale o ombelicale e ricorrenti infezioni delle vie aeree superiori. Dai 6-8 mesi possono sviluppare il gibbo a corto raggio e successivamente diventano più evidenti altre manifestazioni multi-sistemiche, quali:

- facies grossolana con radice del naso piatta, labbra carnose, macroglossia, sopracciglia folte, impianto basso dei capelli che sono abbondanti e opachi;
- cardiache: cardiomiopatie, valvulopatie, soprattutto displasia con prolasso della mitrale; ipertensione polmonare e sistemica; ostruzione delle coronarie;

- respiratorie: molti fattori contribuiscono ad aggravare i sintomi respiratori quali le anomalie strutturali della facies: radice nasale piatta (scarso passaggio aria) e macroglossia, l'ostruzione delle vie aeree per deposito di GAGs nelle mucose, l'ipertrofia adenoidea e tonsillare che condizionano rinite cronica, sinusite e otiti recidivanti, la presenza di abbondanti e vischiose secrezioni, le anomalie della trachea e della laringe. Questi pazienti hanno un aumentato rischio di infezioni, possono avere precocemente apnee ostruttive notturne, il che implica l'impiego di ausili respiratori;
- organomegalia: l'epato- e splenomegalia determinata dall'accumulo di GAGs può essere massiva, ma non è generalmente presente insufficienza d'organo;
- deficit uditivo generalmente precoce, trasmissivo e misto, correlato alla gravità delle manifestazioni somatiche. I fattori che contribuiscono al suo sviluppo sono le ricorrenti infezioni dell'orecchio medio causate da una alterata funzionalità della tuba di Eustachio, la disostosi degli ossicini propri dell'orecchio e il danneggiamento dell'ottavo nervo cranico;
- oculari: possono essere presenti opacamento della cornea nel primo anno di vita, degenerazione retinica, cataratta, glaucoma e compressione del nervo ottico;
- scheletriche: dolicocefalia, gibbo, deformazioni della colonna, petto carenato, alterata conformazione del bacino, lussazione dell'anca, alterazioni delle coste (a spatola) e della clavicola, dita a scatto, rigidità articolare, ritardo di crescita che porta a una statura finale ridotta rispetto alla popolazione generale. Nei bambini con presentazione grave già a sei mesi sono evidenti e identificabili anomalie ossee, rilevabili con i comuni metodi di indagine radiologica, in particolare all'anca, alle vertebre (gibbo) e alle coste. A 10-14 mesi l'alterazione della colonna diventa evidente, con gibbo e cifosi dorsale. Le vertebre sono ipoplasiche e ovaloidi. Tipicamente la pelvi è alterata con una testa femorale piccola e coxa valga con progressiva deformità e difficoltà nella deambulazione. Dai due anni compare una rigidità articolare che con il progredire dell'artropatia coinvolge tutte le articolazioni. La disostosi delle falangi e l'ispessimento sinoviale determinano la caratteristica deformazione ad artiglio delle mani;
- alterazioni neurologiche: ritardo mentale progressivo e grave, idrocefalo comunicante, compressione del midollo con mielopatia spinale da problemi ossei come sublussazioni vertebrali, ipoplasia o assenza del processo odontoide, alterazione dell'arco posteriore dell'atlante e da infiltrazione dei tessuti molli con deposito di GAGs con ipertrofia del legamento posteriore e ispessimento della dura o dell'aracnoide, sindrome da tunnel carpale per compressione e intrappolamento.

Se non trattata, la patologia è letale generalmente entro i 10 anni a causa del coinvolgimento respiratorio e cardiaco.

La sindrome di Scheie, la forma attenuata della MPS I, esordisce più tardivamente; i pazienti affetti hanno generalmente un'intelligenza normale, statura nella norma e manifestazioni somatiche meno evidenti. La durata della vita è normale anche se può sopraggiungere una disabilità come conseguenza del danno articolare, neurologico, visivo e cardiaco.

Una presentazione intermedia tra questi due estremi fenotipi è rappresentata dalla sindrome di Hurler-Scheie, con esordio generalmente tra i 3 e gli 8 anni, ma come già detto in precedenza esiste in realtà un *continuum* fenotipico tra queste due forme.

MPS tipo II (sindrome di Hunter)

La MPS di tipo II, detta anche sindrome di Hunter, è causata dal deficit dell'enzima *iduronato-2-solfatasi*. I bambini affetti, alla nascita, sono generalmente normali e i primi segni e sintomi possono comparire nei primi mesi di vita o anni dopo la nascita; infatti, come per la MPS I, si osserva un'espressione variabile della malattia. Si tratta dell'unica MPS I a trasmissione *X-linked*. La forma grave si presenta con gli stessi segni e sintomi della MPS, ad eccezione dell'opacità corneale. Caratteristiche della MPS II sono invece le macchie mongoliche blu e il *rash* papulare.

MPS tipo III (sindrome di Sanfilippo)

La sindrome di Sanfilippo, di cui esistono 4 sottotipi (A, B, C e D), è causata dal deficit di una delle 4 idrolasi deputate al metabolismo dell'eparan-solfato. L'accumulo di eparan-solfato determina primariamente un danno al sistema nervoso centrale, mentre le anomalie somatiche sono generalmente lievi. Le cause del danno al sistema nervoso centrale non sono tutt'ora chiare, ma sembra che l'accumulo determini la disregolazione di molteplici vie cellulari, portando a neuro-infiammazione, stress ossidativo, autofagia compromessa e difetti nel *signaling* cellulare. La presentazione clinica della sindrome di Sanfilippo comprende solitamente tre fasi:

1. la prima fase, spesso precedente la diagnosi, caratterizzata da un ritardo nello sviluppo, che coinvolge primariamente il linguaggio e che si può associare a problemi uditivi;
2. la seconda fase, abitualmente tra i 3 e 4 anni, in cui compaiono problemi comportamentali quali l'iperattività e il disturbo dell'attenzione, l'irritabilità, l'atteggiamento afinalistico, caotico, talvolta aggressivo. In questa fase sono frequenti anche i disturbi del sonno come difficoltà di addormentamento, risveglio precoce, risvegli notturni e, in alcuni casi, inversione del ritmo sonno-veglia.
3. La terza fase, dopo la prima decade, è segnata da un decadimento cognitivo e motorio con una progressione che varia in base alla gravità di malattia e che porta ad uno stato vegetativo e alla morte entro la terza decade di vita. Le anomalie fenotipiche, tra cui dismorfismi facciali sono frequenti ma spesso meno evidenti che nelle altre MPS e talvolta i pazienti possono raggiungere un'altezza normale.

MPS tipo IV (sindrome di Morquio)

La sindrome di Morquio è causata dal deficit di *N-acetilgalattosamina-6-solfatasi*, nel tipo A, e di *beta-galattosidasi* nel tipo B, responsabili della degradazione del cheratan-solfato. La tipo A è la forma più frequente e grave ed è caratterizzata da una displasia spondilo-epifiso-metaplasica che generalmente viene diagnosticata durante il secondo anno di vita, dopo l'acquisizione della motricità. Le deformità scheletriche (platispondilia, cifosi, scoliosi, petto carenato, ginocchio valgo, deformità delle ossa lunghe) diventano più evidenti con la crescita del bambino. A differenza delle altre MPS dove prevalgono le contratture e le rigidità articolari, nella malattia di Morquio tipo A vi è un'importante iperlassità articolare che determina lussazioni frequenti. Il coinvolgimento scheletrico non causa solo il deterioramento della deambulazione e delle attività quotidiane, ma anche l'arresto della crescita attorno agli 8 anni, con una statura finale di 1-1,50 metri, a seconda della gravità della malattia. Le complicanze neurologiche sono secondarie alle deformità scheletriche. Verso i 5-6 anni

l'ipoplasia del processo odontoideo e l'iperlassità articolare causano instabilità delle prime due vertebre cervicali, con rischio di compressione sul midollo spinale. I sintomi extra-scheletrici comprendono i problemi respiratori, l'epatomegalia, le valvulopatie, la sordità e le opacità corneali. La morte, nei casi più gravi, sopraggiunge per la compressione midollare o l'insufficienza respiratoria.

Nella variante B, i pazienti hanno generalmente alterazioni scheletriche meno pronunciate.

MPS tipo VI (sindrome di Maroteaux-Lamy)

La MPS VI è causata dal *deficit dell'enzima N-acetilgalattosamina-4-solfatasi*, responsabile della degradazione del dermatan-solfato. I pazienti presentano un quadro fenotipico simile alla sindrome di Hurler, con minore o assente coinvolgimento cognitivo.

MPS tipo VII (sindrome di Sly)

Il deficit di beta-glucuronidasi (degradazione dell'eparan- e dermatan-solfato) responsabile della sindrome di Sly il cui quadro clinico, ampiamente variabile, è sovrapponibile a quello della MPS I. Nella maggior parte dei casi, tuttavia, la malattia è letale alla nascita a causa di un importante quadro di idrope fetale.

MPS tipo IX (sindrome di Natowicz)

Questa MPS, determinata dal deficit dell'enzima ialuronidasi, è stata descritta in un unico soggetto. Il tratto più caratteristico è la presenza di noduli periarticolari bilaterali con episodi di edema doloroso periarticolare e generalizzato a risoluzione spontanea. I dismorfismi facciali non sono accentuati, normali la mobilità articolare e l'intelligenza.

2. II PDTA

a. Criteri di ingresso

Si tratta di una patologia multisistemica ad espressione variabile.

Questo PDTA si rivolge a tutti i pazienti con segni e sintomi sospetti per MPS o con familiarità da indagare, nati in regione Piemonte e Valle d'Aosta o che si rivolgono a centri piemontesi provenienti da altre regioni.

Associata a questo è anche la necessità di *counseling* genetico per i familiari del paziente.

b. Criteri di diagnosi

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare una esenzione per malattia rara.

b1. Elementi clinici

I segni clinici di presentazione sono elencati nella Tabella II (6).

b2. Esami di laboratorio essenziali per la diagnosi (Figura 1 e 2).

- 1) Dosaggio dei GAGs urinari. L'analisi quantitativa permette di evidenziare una aumentata escrezione di GAGs su campione di urine raccolto nelle 24 ore o su singola minzione. Tale esame, se positivo, conferma il sospetto diagnostico; se negativo deve essere presa in considerazione la possibilità che si tratti di un falso negativo, come accade frequentemente soprattutto nella MPS I e nella MPS IV. La negatività dello screening urinario dei GAGs non deve perciò portare ad una sospensione delle indagini se il sospetto clinico è circostanziato. L'analisi qualitativa dei GAGs permette di definirne il tipo: dermatan-solfato, eparan-solfato, cheratan-solfato e condroitin-solfato. In questo modo è possibile identificare il tipo di MPS e procedere al dosaggio enzimatico specifico.
- 2) Misurazione dell'attività enzimatica. Questa viene effettuata con dosaggio biochimico specifico su leucociti o altre cellule mononucleate del sangue periferico o su fibroblasti in coltura da biopsia cutanea. In condizioni fisiologiche, i leucociti del sangue periferico hanno normale attività dell'enzima specifico mentre la loro capacità di scindere i GAG è notevolmente diminuita nei pazienti con MPS. Più recentemente si è affinato il dosaggio dell'attività enzimatica su spot di sangue (DBS).
- 3) Diagnosi molecolare. Il gene responsabile noto per tutti i tipi di MPS: come detto in precedenza tutte le MPS sono recessive, con l'unica eccezione della MPS II che è trasmessa attraverso il cromosoma X. L'individuo affetto nelle forme recessive portatore di due mutazioni patologiche, nelle forme *X-linked* sono affetti solo i maschi che hanno un'unica mutazione patologica sul loro cromosoma X. Tramite l'analisi molecolare è anche possibile identificare i portatori in quanto questi ultimi possono presentare una attività enzimatica normale.

Il paziente dopo essere informato dell'esistenza del registro MARARE, delle sue finalità e in particolare della rilevanza della registrazione sia per la esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria (pagamento del ticket) sia ai fini di un futuro trattamento. Qualora il paziente acconsenta, sarà inserito con scheda definitiva, codice RCG140, nel Registro MARARE da un operatore con le credenziali d'accesso al sistema informatico di registrazione.

c. Stadiazione della malattia

Una volta formulata la diagnosi, il paziente deve essere sottoposto ad approfondimenti clinici al fine di evidenziare in ogni singolo caso il coinvolgimento d'organo.

Per la stadiazione iniziale della malattia il clinico si avvale di esami di laboratorio e strumentali.

c1. Esami di laboratorio:

- Assetto ematologico: Emocromo con formula
- Quadro proteico elettroforetico, immunoglobuline sieriche, beta2-microglobulina
- PT, PTT, fibrinogeno e didimero
- Funzionalità epatica: AST, ALT, GGT, alfafetoproteina
- Assetto lipidico/metabolico: colesterolo totale, HDL, LDL, glicemia
- Biomarcatori: GAGs urinari
- In età pediatrica periodici controlli clinici con misurazione di statura, peso, velocità di crescita

c2. Esami radiologici/consulenze specialistiche:

- TAC o RMN cerebrale e della colonna
- Rx dello scheletro
- Ecografia addome completo con misurazione diametro epatico e splenico
- Visita cardiologica
- ECG ed ecocardiogramma
- Visita Neurologica
- Velocità della conduzione nervosa (VCN)/elettromiografia (EMG)
- Test neuropsicologici e propedeutici alla frequentazione della scuola
- Valutazione psicologica
- Visita otorinolaringoiatrica e rinofibroscopia
- Audiometria e potenziali evocati uditivi
- Visita oculistica completa ed esame ortottico
- Esami strumentali oculistici per valutare mezzi diottrici, tono oculare e retina
- Visita pneumologica e prove di funzionalità respiratoria
- Polisonnografia
- Visita ortopedica
- Test di valutazione della qualità della vita
- Visita completa con anamnesi ed esame obiettivo generale

d. Criteri terapeutici

Il trattamento delle MPS si può suddividere in:

d1. Curativo (cura la patologia di base): si tratta della terapia enzimatica sostitutiva attualmente disponibile per MPS I, II, IV-A e VI e del trapianto di cellule staminali che si effettua nella MPS I-Hurler.

d2. Palliativo: questo non cura la patologia di base, ma può essere in grado di migliorare la qualità di vita del paziente, ad esempio con derivazione ventricolo-peritoneale per idrocefalo, adenotonsillectomia, intervento per lussazione dell'anca.

I diversi possibili trattamenti per le varie forme sono riportati in Tabella III.

d1. Trattamento curativo:

TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA

La terapia enzimatica sostitutiva costituisce oggi lo standard terapeutico di riferimento. Essa è praticata con un'infusione endovenosa lenta dell'enzima deficitario, prodotto mediante tecniche di ricombinazione del DNA. L'infusione viene generalmente effettuata ogni settimana e il dosaggio deve essere personalizzato per ciascun paziente sulla base della situazione clinica. Presenta il grosso svantaggio di non essere efficace a livello del sistema nervoso centrale in quanto l'enzima non è in grado di superare la barriera emato-encefalica.

È attualmente disponibile solo per il trattamento della MPS I, II, IV-A e VI (7-10).

Trattandosi di una terapia con enzima ricombinante sono descritte reazioni simil-anafilattiche di varia gravità, in genere non tali da imporre la sospensione del trattamento. Circa l'80-90% dei pazienti sviluppa tuttavia anticorpi IgG il cui titolo nel siero tende a ridursi nel tempo (11). Pochi pazienti sviluppano anticorpi IgE. Tale trattamento risulta inefficace qualora vi sia un coinvolgimento del sistema nervoso centrale in quanto l'enzima non è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica (12).

TRAPIANTO di CELLULE STAMINALI EMATOPIETICHE

Il trapianto è stato proposto e utilizzato con successo nei pazienti affetti da MPS I fenotipo Hurler, trattati entro i 2 anni di vita. Le cellule trapiantate, oltre a essere in grado di degradare i prodotti all'interno del proprio lisosoma, sono generalmente in grado di rilasciare nello spazio extracellulare piccole quantità di enzima funzionante (1). La maggior parte delle cellule, attraverso un meccanismo di *uptake* recettore-mediato in grado di internalizzare l'enzima dallo spazio extracellulare e trattenerlo all'interno del proprio lisosoma. L'enzima mancante viene prodotto dalle cellule derivate dalla cellula trapiantata, che si differenziano in macrofagi e cellule della microglia, permettendo così il passaggio al sistema nervoso centrale. Se effettuato precocemente e prima dello sviluppo di sintomi neurologici può ridurre la progressiva degenerazione del sistema nervoso, ridurre l'organomegalia, migliorare la funzionalità cardiaca e la crescita staturale. La stabilizzazione della malattia avviene dopo un periodo di latenza di 6-24 mesi.

Prima di candidare un paziente al trapianto devono quindi essere valutate attentamente le sue

condizioni, l'età e la presumibile evoluzione nel breve-medio periodo. La causa di questo periodo di latenza sembra essere legata alla cinetica di ricambio di macrofagi e istiociti tissutali e delle cellule microgliali cerebrali e al tempo necessario all'eventuale *clearance* dei metaboliti tossici accumulati.

I risultati migliori si ottengono in pazienti senza significativi danni somatici e neuropsichici, cioè prima dei 24 mesi di vita, meglio prima dei 12. Dei pazienti trapiantati, oltre l'80% diventa un lungo-sopravvivate con una prognosi senz'altro migliore rispetto al paziente non trapiantato, soprattutto dal punto di vista cognitivo.

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche indicato solo nelle forme gravi di MPS fenotipo-Hurler, in quanto gravato da mortalità e morbilità non trascurabili, legate al regime di condizionamento, all'immunosoppressione e alla *graft-versus-host-disease* (GVHD). Negli ultimi anni si è avuta una progressiva riduzione della mortalità e delle complicazioni peri-trapianto e per questo motivo si stanno allargando le indicazioni al trapianto anche a quei pazienti MPS-Hurler-Scheie che dimostrano un deterioramento cognitivo. In questi casi l'età del trapianto può essere più elevata e la decisione trapiantologica si basa soprattutto sulle performance cognitive (il QI deve essere superiore a 70).

Alcuni pazienti affetti da MPS II con meno di 24 mesi di età sono stati sottoposti a trapianto, ma ulteriori studi clinici sono necessari per determinarne l'efficacia. I tentativi di trapianto di cellule staminali fatti in pazienti con MPS III non hanno dato risultati positivi (13-16).

d2. Trattamento palliativo, conservativo e delle complicanze.

La terapia conservativa deve essere personalizzata e si basa sulla valutazione dei problemi clinici emergenti o prioritari nel singolo paziente. In molte MPS il trattamento sintomatico rappresenta l'unica opzione terapeutica disponibile, ma anche nelle MPS per cui vi è una terapia specifica, esso rappresenta un aspetto fondamentale ed indispensabile per migliorare la qualità della vita del paziente. Visto l'ampio spettro di manifestazioni della patologia è fondamentale un approccio multidisciplinare che richiede la collaborazione di cardiologi, neurologi, pneumologi, otorinolaringoiatri, fisiatristi, oculisti, ortopedici, neurochirurghi e anestesisti.

In casi selezionati possono essere indicati interventi chirurgici. Per tutti gli interventi chirurgici bisogna ricordare che i pazienti affetti da MPS hanno un aumentato rischio anestesiológico dato dalla difficoltà nell'intubazione dovuta al ridondante tessuto sopraglottico, alla conformazione delle vie aeree di diametro ridotto ed alla possibile instabilità atlanto-assiale.

Sono inoltre importanti una consulenza psicologica per il supporto del paziente e della famiglia ed un intervento fisioterapico-motorio per contrastare la rigidità progressiva delle articolazioni. In età pediatrica possono essere necessari interventi logopedici per affrontare disturbi della produzione del linguaggio e psicomotori per l'ipotonia, il ritardo motorio e mentale.

e. Procedure anestesiológicas

L'elevata prevalenza di ostruzione delle vie aeree e malattia polmonare restrittiva in combinazione con manifestazioni cardiovascolari, rendono i pazienti con MPS ad elevato rischio anestesiológico. Oltre a questo, tra i tipici problemi rilevabili in questi pazienti, vi sono

l'ostruzione delle vie aeree dopo intubazione o estubazione, la difficoltà o impossibilità all'intubazione con necessità di ricorrere alla fibroscopia e talvolta alla tracheotomia di emergenza. Le vie aeree superiori nei pazienti con MPS, infatti, possono essere ristrette a causa dell'accumulo di GAGs, con conseguente macroglossia, ipertrofia adenotonsillare e ispessimento dei tessuti molli nella laringe- faringe. L'ostruzione progressiva delle vie aeree superiori può essere aggravata da deformità del cranio o della colonna vertebrale, così come dalla presenza di un naso a sella, collo corto e tozzo, laringe anteriore alta, anomalie mandibolari o vertebre cervicali anormali. Anche la limitata ampiezza di movimento dell'articolazione temporo-mandibolare, infatti, unita alla rigidità e instabilità del rachide cervicale, causano ulteriori difficoltà procedurali.

La compressione del midollo spinale può verificarsi a causa del restringimento del canale spinale nelle regioni cervicocranica e toracolombare in pazienti con MPS I, II, IV e VI. Nei pazienti con MPS IV, e in una certa misura quelli con MPS VI, è invece presente una instabilità atlantoassiale a causa dell'ipoplasia odontoide.

A causa dell'elevato rischio quindi, i benefici di una procedura dovrebbero sempre essere bilanciati rispetto ai rischi associati. Pertanto, prima di ogni intervento deve essere effettuata un'attenta valutazione dei fattori di rischio, che consenta all'anestesista di anticipare potenziali problemi che possono insorgere durante o dopo la procedura.

Deve essere eseguita un'approfondita valutazione preoperatoria utilizzando un approccio multidisciplinare e multispecialistico.

I potenziali rischi di un'operazione devono essere discussi anche con i pazienti e le loro famiglie.

L'anestesia nei pazienti con MPS dovrebbe essere eseguita preferibilmente da un anestesista esperto, supportato da un team multidisciplinare, in una struttura con accesso a tutte le attrezzature e al supporto necessari (17).

La chirurgia nei pazienti con MPS è gravata da un alto tasso di mortalità. Uno studio su 932 pazienti arruolati nel registro MPS I che sono stati sottoposti a un totale di 4.762 procedure ha mostrato un rischio di morte / procedura a 30 giorni e tassi di morte / pazienti dello 0,7% e del 4,2% rispettivamente (18).

f. Monitoraggio

Il paziente MPS deve essere valutato periodicamente da un punto di vista multi-specialistico, con un piano assistenziale personalizzato, per il fatto che si tratta di malattie evolutive, indipendentemente dai singoli interventi di trattamento curativo e palliativo, che saranno monitorati secondo le necessità cliniche nei diversi casi (controlli post-trapianto, monitoraggio anticorpi per la terapia enzimatica sostitutiva e possibili reazioni, controlli post-interventi chirurgici). La tabella IV riporta le indicazioni comunemente accettate per il monitoraggio di tutte le forme di MPS, senza considerare la concomitanza di trattamento curativo e il tipo di trattamento in corso. A questa indicazione di monitoraggio fa eccezione la MPS III che ha in genere un minore coinvolgimento scheletrico e cardiologico e, a giudizio clinico, potrà avere un programma di monitoraggio meno pressante. Ovviamente queste sono da intendersi come indicazioni di massima che possono variare a seconda delle necessità del singolo paziente.

Aspetto estremamente importante da non trascurare nel paziente pediatrico è rappresentato da una corretta transizione al mondo dell'adulto che coinvolga gli specialisti, il *case manager* pediatrico e quello dell'adulto.

INDICI di OUTCOME (Indicatori di efficacia della terapia e criteri di uscita)

Si considera efficace la terapia che riduca la concentrazione dei GAGs urinari e permetta un miglioramento o una stabilizzazione del quadro clinico.

Nel caso della terapia enzimatica sostitutiva (ERT), terapia costosa e da somministrare settimanalmente, sono stati presi in considerazione in altri Paesi Europei dei criteri di uscita dalla terapia.

Il gruppo di lavoro propone i seguenti criteri di uscita:

- a) Se il paziente sviluppa una complicanza severa che non potrà ragionevolmente in futuro porlo in condizione di beneficiare della ERT. In questa condizione sono comprese le reazioni avverse al farmaco non controllabili farmacologicamente;
- b) Se sia impossibile somministrare il farmaco regolarmente o valutare il paziente regolarmente (mancata *compliance*);
- c) Se vi è evidenza di grave progressione della malattia con peggioramento respiratorio o cardiaco, nonostante la terapia sia somministrata regolarmente.

TABELLA I
Classificazione delle MPS.

Tipo	Nomi comuni	Gene	Enzima deficitario	GAGs accumulati
MPS I	Hurler Hurler- Scheie Scheie	<i>IDUA</i> 4p.16.3	α -1-iduronidase	DS, HS
MPS II	Hunter	<i>IDS</i> Xq.27-28	Iduronato-2-solfatasi	DS, HS
MPS III	Sanfilippo A Sanfilippo B Sanfilippo C Sanfilippo D	<i>SGSH</i> 17q.25.3 <i>NAGLU</i> 17q.21.1 <i>HGSNAT</i> 8p.11 <i>GNS</i> 12q.14.3	Eparan N-solfatasi α -N-acetilglucosaminidasi α -glucosaminide N-acetiltransferasi N-acetilglucosamina -6-solfato solfatasi	HS
MPS IV	Morqui o A Morqui o B	<i>GALNS</i> 16.q.24 <i>GLB1</i> 3p.21	N-acetilgalactosamina-6-solfatasi β -galattosidasi	KS e CS KS
MPS VI	Maroteaux-Lamy	<i>ARSB</i> 5q.12	N-acetilgalattosamina-4-solfatasi	DS
MPS VII	Sly	<i>GUSB</i> 7q.21	β -glucuronidasi	HS, DS
MPS IX	Natowicz	<i>HYAL1</i> 3p.21.3	Ialuronidasi	HA

TABELLA 2: POSSIBILI SEGNI CLINICI E SINTOMI NELLE MPS

SEDE	SEGNI E SINTOMI
Aspetto fisico	Facies dismorfica, macrocrania, macroglossia, irsutismo, cute spessa, capelli crespi, addome globoso da epato-splenomegalia, ernie inguinali e ombelicali spesso recidivanti
Quadro neurologico/ comportamentale	Perdita di acquisizioni, ritardo mentale, iperattività o altri problemi comportamentali, idrocefalo
Occhio	Opacità corneale, fotofobia, ipovisus, emeralopia
ORL	Otite media ricorrente, rinite cronica, ipoacusia, ipertrofia tonsille e adenoidi, aspetto anomalo dei denti
Apparato respiratorio	Frequenti infezioni vie aeree superiori, respiro rumoroso, apnee notturne
Cuore	Soffio da valvulopatia, cardiomiopatia
Apparato muscolo-scheletrico	Limitazioni articolari, disostosi multipla, cifosi dorsale, riduzione della motricità fine, alterazione della deambulazione, deficit staturale e della maturazione scheletrica, sindrome del tunnel carpale, coxa valga/vara

TABELLA 3: TIPI DI TRATTAMENTI DISPONIBILI PER LE VARIE FORME DI MPS

Tipo	ERT	HSCT	Terapia palliativa
MPS I	Aldurazyme®(Iaronidase)	Si	Si
MPS II	Elaprase® (idursulfase)	Possibile in casi selezionati di età inferiore a 2 anni	Si
MPS III A	Non disponibile	Sconsigliato	Si
MPS III B	Non disponibile		
MPS III C	Non disponibile		
MPS III D	Non disponibile		
MPS IV A	Vimizim® (elosulfase alfa)	Sconsigliato	Si
MPS IV B	Non disponibile		
MPS VI	Naglazyme®(galsufase)	Controverso	Si
MPS VII	Non disponibile	Controverso	Si
MPS IX	Non disponibile	Non disponibile	Si

TABELLA 4: TIPI DI ESAMI/VISITE DISPONIBILI PER LE VARIE FORME DI MPS

Esame/ Procedura	Indicazioni
Per i pazienti in ERT: GAGs urinari Anticorpi anti-enzima sostitutivo	Alla diagnosi e ogni 6 mesi Alla diagnosi, ogni 12 mesi e su indicazione clinica
Test biochimici quali esami ematochimici di routine e nutrizionali	Alla diagnosi, ogni 12 mesi e su indicazione clinica
Tomografia Computerizzata (TC) o Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) cerebrale RMN della colonna Radiografia (Rx) dello scheletro Velocità di conduzione nervosa (VCN) / Elettromiografia (EMG) Rinofibroscopia Esami oculistici e ortottici per valutare mezzi diottrici, tono oculare e retina Polisonnografia Prove di funzionalità respiratoria Audiometria/potenziali evocati uditivi	Alla diagnosi e su indicazione clinica
Visita neurologica e funzionale Visita otorinolaringoiatrica Test neuropsicologici e propedeutici alla frequentazione della scuola Valutazione psicologica Visita pneumologica Visita cardiologica, ecocardiogramma ed elettrocardiogramma (ECG) Visita ortopedica	Alla diagnosi e ogni 12 mesi
Test di valutazione della qualità di vita	Alla diagnosi e ogni 12 mesi
Visita completa con anamnesi ed esame obiettivo generale	Alla diagnosi e ogni 6 mesi

3. Aspetti Assistenziali

Attivazione di percorsi di presa in carico del paziente cronico attraverso:

- coinvolgimento attivo del MMG o PLS;
- percorsi di continuità ospedale-territorio con attivazione del NOCC-NDCC per dimissione protette-cure domiciliari- riabilitazione;
- piani assistenziali dell'Unità di valutazione multidimensionale;
- attivazione percorsi di *transitional care* nel passaggio dall'età pediatrica all'età adulta.

Utilizzo di presidi/ausili/piani terapeutici: valutare, prescrivere, revisionare periodicamente:

- fornitura di presidi/ausili;
- piani terapeutici;
- prescrizione per NPD o NED.

Bisogni riabilitativi che necessitano di interventi fisioterapici, logopedici, cognitivi, neuropsicomotori, occupazionali: i piani riabilitativi personalizzati sono definiti in modo multidisciplinare in base alle esigenze del paziente. Nella definizione del piano di riabilitazione più adeguato al soggetto, deve essere preso in considerazione:

- Livello di adeguatezza del paziente e/o del caregiver nell'attuazione del progetto riabilitativo personalizzato;
- frequenza e durata degli interventi riabilitativi: tali parametri variano a seconda della necessità del paziente e sono di norma effettuati sul territorio;
- la valutazione del bisogno e l'erogazione dei servizi sono in carico ai servizi territoriali (Neuropsichiatria infantile e fisioterapia)

Bisogni assistenziali ed educativi che necessitano di interventi infermieristici specialistici: con particolare riferimento alla possibilità di garantire il diritto allo studio (DGR 50-7641 del 21/5/2014: "approvazione del protocollo di intesa fra l'USR per il Piemonte del MIUR e la regione Piemonte recante: Sinergie istituzionali per il diritto allo studio delle alunne e degli alunni affetti da patologie croniche che comportano bisogni speciali di salute in orario scolastico/formativo").

Fragilità/risorse sociali e previdenziali: prendere in considerazione i parametri sociali di fragilità/risorse sociali e previdenziali, con specifico riferimento a:

- rete familiare, informale e istituzionale;
- abitazione/territorio;
- condizioni economiche e diritti esigibili;
- esenzioni dalla spesa sanitaria: in fase diagnostica utilizzare R99, a diagnosi confermata utilizzare quella specifica parziale o totale a seconda della malattia di base e della gravità del quadro clinico (RCG140)
- richiesta di invalidità civile (che prevede in alcuni casi l'erogazione di un diritto economico) e dei diritti previsti dalla L. 104/92 per il paziente o i suoi caregiver.

4. Offerte Assistenziali Regione Piemonte e Valle d'Aosta (soggette ad aggiornamento periodico)

- SC Pediatria - Presidio "Ospedale Infantile Regina Margherita" - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Piazza Polonia 94, Torino, tel. 011.3135363;

- Centro Multidisciplinare di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare, Ospedale S.G.Bosco, Torino, tel. 011.2402056;

5. Laboratori per la diagnostica avanzata: Dosaggio GAGs, analisi enzimatiche, analisi molecolare

- Laboratorio di Biochimica Clinica (Baldi e Riberi) Ospedale Molinette, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, corso Bramante 88, Torino. Tel. 011-6337240.

- SCdU Immunogenetica e Biologia dei Trapianti.

6. Bibliografia

1. Gaffke L et al. Changes in cellular processes occurring in mucopolysaccharidoses as underestimated pathomechanisms of these diseases. *Cell Biol Int*. 2019.
2. Zhou J et al. A basic understanding of mucopolysaccharidosis: Incidence, clinical features, diagnosis, and management. *Intractable Rare Dis Res*. 2020 Feb;9(1):1-9.
3. Neufeld EF. The mucopolysaccharidoses. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. Scriver CR et al. Eds. New York: McGraw Hill; 2001.
4. Sun A. Lysosomal storage disease overview. *Ann Transl Med*. 2018 Dec;6(24):476.
5. Donati MA et al. Newborn screening in mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr*. 2018 Nov 16;44(Suppl 2):126.
6. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr* 2004; 144: 527-534.
7. Kakkis ED et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med*. 2001; 344:182-188.
8. Muenzer J et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genet Med*. 2011; 13:95-101.
9. Harmatz P et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): Results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics*. 2005; 115:681- 689.
10. Hendriksz CJ. Elosulfase alfa (BMN 110) for the treatment of mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome). *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016; 9:1521-1532.
11. Schweighardt B et al. Immunogenicity of elosulfase alfa, an enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome: Results from MOR-004, a phase III trial. *Clin Ther*. 2015; 37:1012-1021.
12. Sawamoto K et al. Therapeutic options for mucopolysaccharidoses: Current and emerging treatments. *Drugs*. 2019; 79:1103-1134.
13. Lum SH et al. Changes in the incidence, patterns and outcomes of graft failure following hematopoietic stem cell transplantation for Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2017; 52:846-853.
14. Warkentin PI et al. Bone marrow transplantation in Hunter syndrome: A preliminary report. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1986; 22:31-39.
15. Chinen Y et al. Long-term therapeutic efficacy of allogenic bone marrow transplantation in a patient with mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab Rep*. 2014; 1:31-41.
16. Krivit W et al. Bone-marrow transplantation in the Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis type VI). Biochemical and clinical status 24 months after transplantation. *N Engl J Med*. 1984; 311:1606-1611.
17. Robert Walker, Kumar G. Belani et al, Anaesthesia and airway management in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis* (2013) 36:211–219 DOI 10.1007/s10545-012-9563-
18. Arn P, Whitley C, Wraith JE et. al., High rate of postoperative mortality in patients with mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *J Pediatr Surg* 2012 47:477–484
19. Moretto et al. Anesthesiological risks in mucopolysaccharidoses. *Italian Journal of Pediatrics* 2018, 44(Suppl 2):116 <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0554-1>
20. Hendriksz CJ, Berger KI, et al. 2015. International guidelines for the management and

treatment of Morquio A syndrome. Am J Med Genet Part A 167A:11-25.

Figura 1 FLOW-CHART DIAGNOSTICA 1: SCREENING INIZIALE PER IL SOSPETTO CLINICO DI MPS.

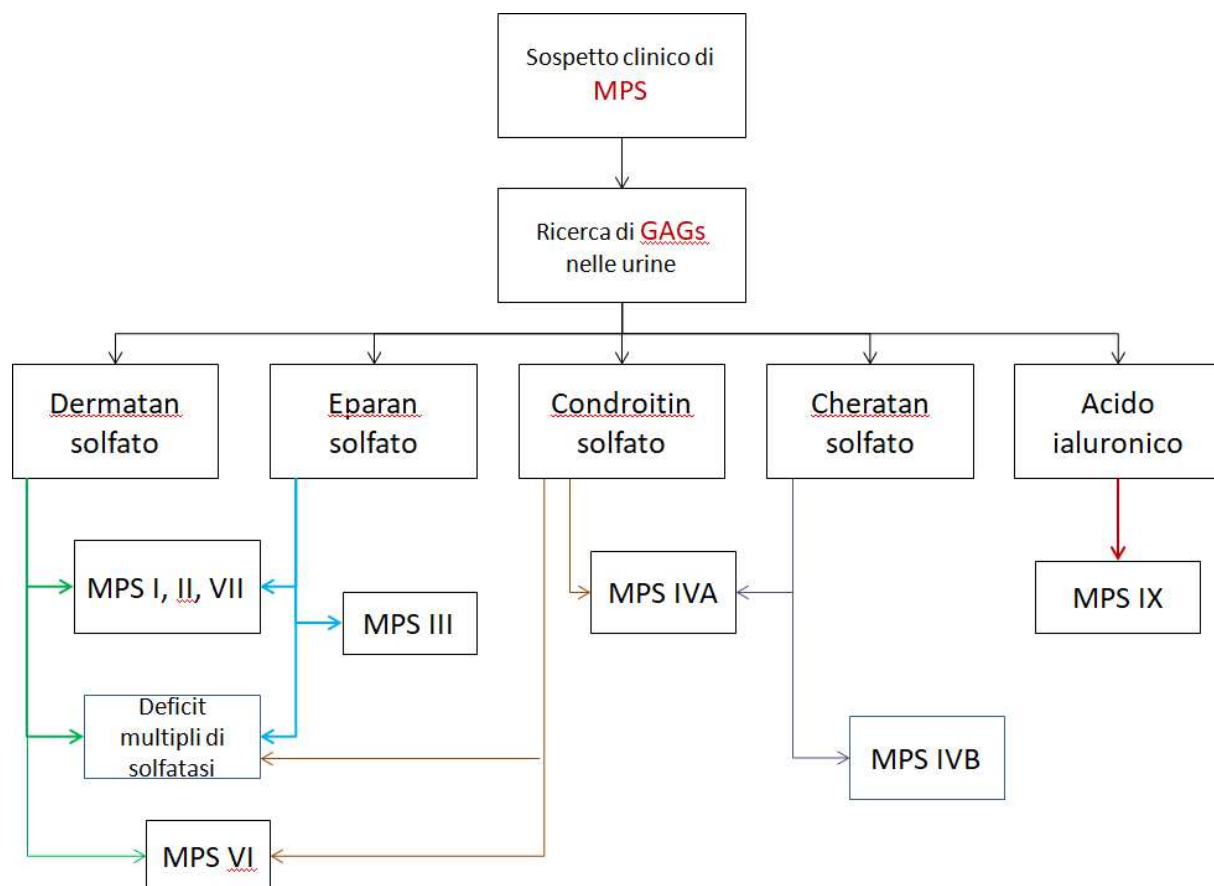


FIGURA 2: FLOW-CHART DIAGNOSTICA 2. DETERMINAZIONE ENZIMATICA DEGLI ENZIMI SPECIFICI SULLA BASE DEL RISULTATO DELLA RICERCA DEI GAGs SULLE URINE E SUCCESSIVO ESAME GENETICO MOLECOLARE

