

ABOUTMEDICINE

SPOTLIGHT

Anno XII, N. 7, giugno 2024

Un approccio multidisciplinare alla mucopolisaccaridosi I: dall'identificazione precoce alla terapia avanzata

A cura di
Serena Gasperini, Maurizio Scarpa, Marco Spada

HPS
Health Publishing
and Services

Un approccio multidisciplinare alla mucopolisaccaridosi I: dall'identificazione precoce alla terapia avanzata

ISSN: 2282-538X

Health Publishing & Services S.r.l.
Milano, Piazza Duca d'Aosta 12
Roma, Viale Dell'Arte 25

Copyright © 2024 Health Publishing & Services S.r.l. Tutti i diritti riservati.
www.hpsitaly.healthcare

AboutMedicine è una testata registrata presso il Tribunale di Milano, reg. N. 396 del 23/10/2012
Direttore responsabile: Giulio Zuanetti

Stampato da Geca S.r.l. (San Giuliano Milanese - MI) nel mese di giugno 2024

Questa pubblicazione è protetta da copyright. Sono vietate la traduzione, la riproduzione e l'archiviazione in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo elettronico o meccanico, compresa la fotocopiatura, di qualsiasi parte della stessa senza autorizzazione scritta dell'Editore.

Nota dell'Editore: la realizzazione di questa pubblicazione è stata effettuata con la massima accuratezza, verificando l'originalità e la correttezza formale del lavoro degli autori.

Né l'Editore né il promotore del progetto editoriale sono comunque responsabili per eventuali errori, omissioni e/o inesattezze e per qualunque conseguenza derivata dalle informazioni ivi contenute.

Per qualsiasi immagine riprodotta e per cui non si sia ottenuta l'autorizzazione alla riproduzione, l'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright in capo agli aventi diritto.

Le informazioni riportate nella pubblicazione non sostituiscono le indicazioni contenute nel Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto dei farmaci menzionati, a cui il lettore deve fare riferimento.

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

Si ringrazia *Sanofi S.r.l.* per il contributo alla diffusione della pubblicazione.

Un approccio multidisciplinare alla mucopolisaccaridosi I: dall'identificazione precoce alla terapia avanzata

A cura di

Serena Gasperini

SS Malattie Metaboliche Ereditarie, Fondazione Mariani, SC Pediatria,
Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza

Maurizio Scarpa

Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale di Udine,
Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare

Marco Spada

Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino,
Direttore SC Pediatria Ospedale Infantile Regina Margherita,
AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

INDICE

Le malattie lisosomiali	2
Le mucopolisaccaridosi	2
La mucopolisaccaridosi I	2
<i>Genetica della MPS I</i>	2
<i>Lo spettro clinico della MPS I</i>	2
<i>Multidisciplinarietà per l'identificazione dei sintomi della MPS I</i>	11
<i>Diagnosi</i>	11
<i>Trattamenti disponibili</i>	13
<i>Terapie future</i>	15
Conclusioni	16
Bibliografia	17

Le malattie lisosomiali

Le malattie lisosomiali sono un gruppo di circa 70 malattie, causate da un difetto genetico che conduce a una carenza o assenza di enzimi lisosomiali deputati al catabolismo di mucopolisaccaridi, oligosaccaridi, sfingolipidi e glicogeno, provenienti dal turnover dei componenti cellulari. Queste molecole si accumulano nei lisosomi, determinando patologie croniche e progressive[1,2] caratterizzate da sintomi multisistemici e irreversibili che portano all'exitus nei casi più severi.[2]

L'incidenza delle malattie da accumulo lisosomiale nel loro complesso è di circa **1 su 5.000/7.500** nati vivi.[3].

La diagnosi precoce è fondamentale per iniziare la terapia se disponibile, evitando così il danno multiorgano e modificando la storia naturale della malattia. Un aiuto per la diagnosi pre-sintomatica potrebbero essere i programmi di screening neonatale.[4-6]

Le terapie specifiche oggi disponibili, la **terapia enzimatica sostitutiva** (*enzyme replacement therapy*, ERT) e il **trapianto di cellule staminali ematopoietiche** (*hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), seppur efficaci, lasciano un carico residuo della malattia a livello muscoloscheletrico, cardiaco, oculare e neurologico.[7] L'identificazione di nuovi approcci terapeutici efficaci e utilizzabili in fasi precoci è cruciale per migliorare le prospettive di trattamento e la qualità di vita dei pazienti.

Le mucopolisaccaridosi

Le mucopolisaccaridosi (MPS) sono un gruppo eterogeneo di malattie ereditarie, causate dal deficit degli enzimi lisosomiali necessari per la degradazione dei **glicosaminoglicani** (GAG o mucopolisaccaridi).[8]

Il tipo di GAG accumulati dipende dalla specifica carenza enzimatica. Sono stati identificati 7 tipi e numerosi sottotipi di MPS, associati a mutazioni a carico di 11 geni,[8] con un ampio spettro di severità clinica e vasta eterogeneità degli organi coinvolti (**Tabella 1**).[9]

La mucopolisaccaridosi I

La MPS I è causata da un difetto del gene che codifica per l'enzima lisosomiale α -L-iduronidasi;[10] questa condizione conduce alla mancata o parziale degradazione dei GAG eparansolfato (HS) e dermatansolfato (DS), ubiquitariamente presenti nei tessuti con un ruolo fondamentale nella trasduzione dei segnali e nella differenziazione cellulare.[10] In mancanza di degradazione, i GAG si accumulano all'interno dei lisosomi in tutti gli organi e tessuti, impedendone la normale crescita e omeostasi.[10] I GAG vengono poi escreti in modo anormale nelle urine[11] (**Figura 1**[12]).

La MPS I si riscontra in tutte le popolazioni; si stimano una incidenza e prevalenza globale delle forme severe di circa **1:100.000** nati vivi,[13,14] mentre la prevalenza delle forme attenuate è di circa **1:500.000**. [15] Si ritiene che un soggetto su 158 sia portatore di un allele difettoso.[16]

Genetica della MPS I

La trasmissione ereditaria avviene con modalità **autosomica recessiva**. [17] A oggi sono state identificate più di 200 mutazioni associate alla MPS I:[18] la maggior parte sono variazioni non-senso che causano prevalentemente forme severe, mutazioni missenso responsabili delle forme attenuate, o piccole delezioni. La variabilità di fenotipo dipende principalmente dalle diverse mutazioni e dal grado residuo di attività enzimatica, anche se non esiste una precisa correlazione genotipo-fenotipo.[6]

Lo spettro clinico della MPS I

Storicamente, secondo una suddivisione didattica, si riconoscono tre sindromi (sottotipi) principali, distinte in base all'età di comparsa dei primi sintomi e alla rapidità di progressione della patologia e della sintomatologia preminente. La **Tabella 2** riassume le caratteristiche cliniche delle tre sindromi di MPS I.

Esiste un'ampia eterogeneità di severità, sintomatologia e sovrapposizione tra diversi fenotipi, per cui la malattia è un continuum di fenotipi clinici e ogni paziente va valutato in base all'età di esordio dei sintomi, alla progressione della patologia e

Malattia	Sottotipo	Difetto enzimatico	Gene (locus)	GAG accumulati	Caratteristiche cliniche
MPS I	Hurler	α -L-iduronidasi	IDUA (4p16.39)	HS, DS	Fenotipo severo. Deformazioni scheletriche (disostosi multiple), lineamenti grossolani del viso, epatosplenomegalia, patologie cardiache e respiratorie, ritardo cognitivo, manifestazioni oculari
	Hurler-Scheie	α -L-iduronidasi	IDUA (4p16.39)	HS, DS	Fenotipo intermedio. Artropatia non associata a segni di infiammazione ma limitante le attività quotidiane, aritmia, opacità corneale
	Scheie	α -L-iduronidasi	IDUA (4p16.39)	HS, DS	Fenotipo lieve. Rigidità e limitata mobilità articolare dai 7 anni e mezzo, opacità corneale, aritmia, ipoacusia ad alte frequenze, ernia inguinale, tunnel carpale nell'adulto
MPS II		Iduronato-2-sulfatasi	IDS (Xq28)	HS, DS	Deformazioni scheletriche (disostosi multiple), lineamenti del viso grossolani, epatosplenomegalia, patologie cardiache e respiratorie, ritardo cognitivo, manifestazioni oculari
MPS III	A	Eparan-N-sulfatasi	SGSH (17q25.3)	HS	Ritardo cognitivo, disordini comportamentali, epilessia
	B	α -N-acetilglucosaminidasi	NAGLU (17q21.2)	HS	
	C	α -glucosaminidasi acetiltransferasi	HGSNAT (8p11.21 - p11.1)	HS	
	D	Glucosamina N-acetil-6-sulfatasi	GNS (12q14.3)	HS	
MPS IV	A	N-acetilgalattosamina-6-solfato solfatasi	GALNS (16q24.3)	KS, C6S	Deformazioni scheletriche (disostosi multiple), genu valgum, opacizzazione corneale, bassa statura
	B	B-galattosidasi	GLB1 (3p22.3)	KS	
MPS VI		N-acetilgalattosamina-4-solfatasi	ARSB (5q13-14)	DS, C4S	Deformazioni scheletriche (disostosi multiple), lineamenti grossolani del viso
MPS VII		B-glucuronidasi	GUS (7q11.21)	HS, DS, C4S, C6S	Idrope fetale, epatosplenomegalia, disostosi multiple
MPS IX		Ialuronidasi-1	HYAL1 (3p21.3)	HA	Masse articolari, statura lievemente ridotta

Tabella 1. Classificazione delle mucopolisaccaridosi (MPS) (modificata da[9]). C4S, condroitin-4-solfato; C6S, condroitin-6-solfato; DS, dermatansolfato; HA, acido ialuronico; HS, eparansolfato; KS, cheratansolfato

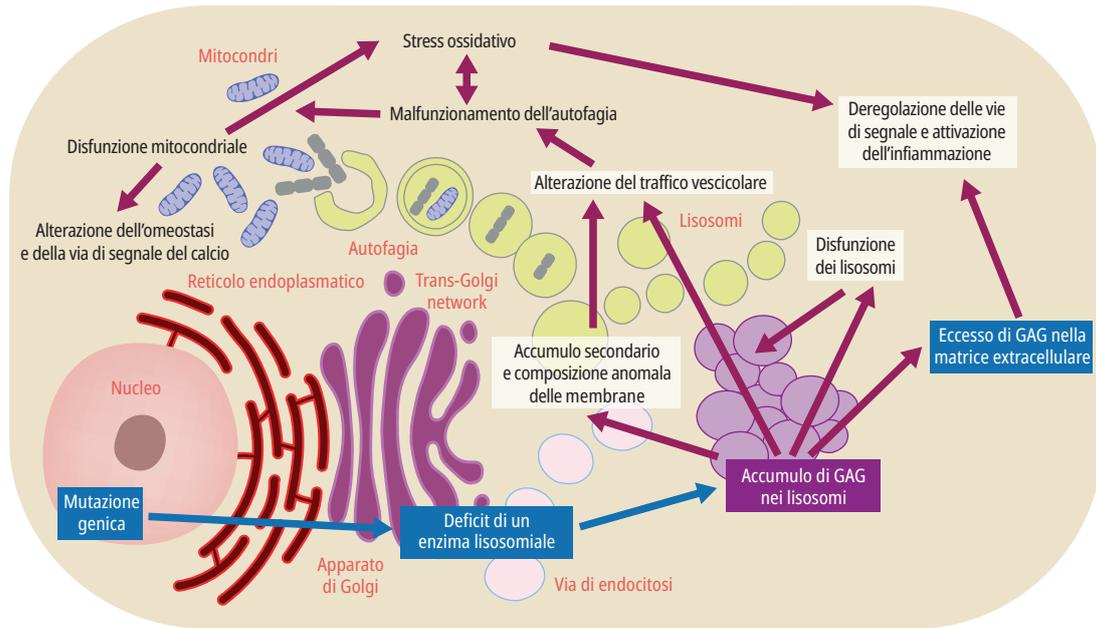


Figura 1. La cascata patogenetica delle mucopolisaccaridosi. Una mutazione genica determina il deficit di un enzima lisosomiale, per cui si verifica un accumulo di glicosaminoglicani (GAG) nei lisosomi. Questo porta a una disfunzione dei lisosomi che causa un accumulo secondario di diversi substrati e una composizione anomala delle membrane, con difetti nella fusione e nel traffico delle vescicole, compromissione del processo di autofagia, disfunzione mitocondriale e stress ossidativo, deregolazione di varie vie di segnale, attivazione di processi infiammatori, perdita dell'omeostasi calcica e alterazione della sua via di segnale (modificata da[12]).

Sindrome	Fenotipo	Caratteristiche cliniche		
		Esordio	Progressione	Exitus
Hurler	Grave [19]	Primi mesi di vita [19]	Rapida [19]	1 ^a decade [19]
Hurler-Scheie	Intermedio [19]	3-8 anni [20]	Intermedia	2 ^a -3 ^a decade [20]
Scheie	Lieve [19]	Tardivo [19]	Lenta, ma con sintomi invalidanti [19]	5 ^a -6 ^a decade [19,21]

Tabella 2. Caratteristiche cliniche delle sindromi di Hurler, Hurler-Scheie, Scheie.

alle comorbilità[22] (Figura 2 e Tabella 3).

L'escrezione urinaria di GAG e il residuo di attività enzimatica non sempre correlano con la severità della patologia.[23]

Le manifestazioni cliniche sono eterogenee con coinvolgimento in misura più o meno severa.[21,24]

MANIFESTAZIONI MUSCOLOSCELETRICHE

Le manifestazioni muscoloscheletriche dipendono dall'accumulo di GAG a livello di ossa, cartilagini, tendini, muscoli, cute e legamenti e



Figura 2. Eterogeneità fenotipica in due fratelli affetti da MPS I, fenotipo intermedio tipo Hurler-Scheie: bassa statura, rigidità articolari, ginocchio valgo, facies.

	Hurler		Hurler-Scheie		Scheie	
	Prevalenza (%)	Età di insorgenza (mediana, anni)	Prevalenza (%)	Età di insorgenza (mediana, anni)	Prevalenza (%)	Età di insorgenza (mediana, anni)
Dismorfismi facciali	84,6	0,9	72,7	3,4	48,0	8,7
Opacità corneale	70,9	1,1	68,3	4,4	70,1	10,5
Cifosi, gibbo	70,0	1,0	33,5	4,6	-	-
Epatomegalia	70,0	1,0	66,5	4,4	48,0	9,4
Ernia	58,9	0,8	59,9	3,2	53,5	4,6
Disturbi del sonno/ russamento	51,6	1,2	48,9	4,0	26,8	8,7
Anomalie valvole cardiache	48,9	1,3	59,0	5,7	67,7	11,7
Contrattura articolare	37,9	1,6	53,7	4,2	69,3	7,6
Tunnel carpale	-	-	27,8	7,4	51,2	12,5

Tabella 3. Prevalenza ed età di insorgenza dei principali segni e sintomi di MPS I nei diversi fenotipi (modificata da[20]).

spesso rappresentano la sintomatologia dominante.[10] La patologia articolare è caratterizzata da limitazioni articolari progressivamente invalidanti, è simmetrica, inizialmente indolore e spesso scambiata come artropatia, non associata a infiammazione.[25] Con la progressione della patologia i pazienti spesso presentano **rigidità e dolore articolare (Figura 3A)**, con mano ad artiglio e possibile esacerbazione dovuta a sindrome del **tunnel carpale a insorgenza in età pediatrica**. [19] I pazienti sperimentano inoltre contratture in flessione dei gomiti, delle spalle, delle anche, delle ginocchia o delle caviglie, che conducono a una limitazione del movimento degli arti superiori e inferiori e a un'andatura anomala consistente nel camminare sulle punte, con necessità quindi di utilizzare precocemente la sedia a rotelle.[6]

Le **manifestazioni osteoarticolari**, in particolare la rigidità e la limitata mobilità articolare, costituiscono il primo o secondo segno di esordio in circa il 70% dei pazienti Scheie intorno ai 7 anni e mezzo, rendendo difficile distinguere la

MPS I da altre patologie a sintomatologia muscoloscheletrica.[6,10,24,26,27] In questi pazienti le manifestazioni scheletriche possono coinvolgere quasi tutte le ossa e sono la principale causa di disabilità e di difficoltà a svolgere le attività quotidiane (ad esempio attività scolastiche come scrivere o dipingere). Presentano inoltre valgismo delle ginocchia, rigidità del piede e una generale riduzione della mobilità.[28]

Queste rigidità delle articolazioni sono la conseguenza della cosiddetta "disostosi multipla", caratterizzata da anomalie scheletriche causate da difetti del rimodellamento strutturale dell'osso in crescita, che è una caratteristica presente in tutte le forme di MPS I.[6,19,25] Tuttavia essa è più evidente nei pazienti con quadro severo tipo Hurler, nei quali già nel 1° anno di vita tecniche di imaging possono identificare lievi anomalie scheletriche come il caratteristico e patognomonico **gibbo lombare (Figura 3B)**, che può rappresentare un'espressione clinica precoce di malattia e facilitare la diagnosi [6,10,20]. Entro i 2 anni di età i **dismorfismi facciali (Figura 3C)**,

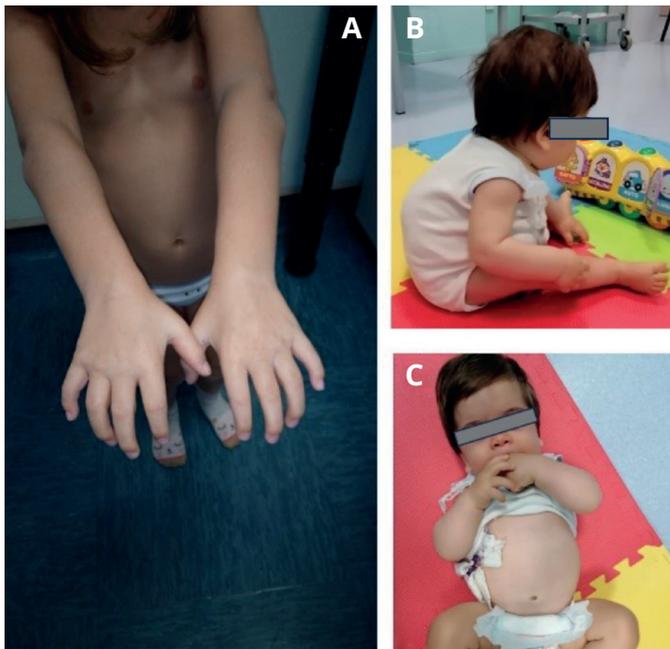


Figura 3. Manifestazioni della MPS I. **A.** Rigidità articolari in paziente affetto da MPS I fenotipo attenuato tipo Scheie. **B.** Gibbo dorso-lombare evidente in paziente affetto da MPS I fenotipo severo tipo Hurler alla diagnosi. **C.** Dismorfismi facciali ed epato-splenomegalia in paziente affetto da MPS I fenotipo Hurler.

dovuti all'accumulo di GAG nei tessuti morbidi oro-facciali e nelle ossa facciali, diventano evidenti nei pazienti Hurler,[19,20] che presentano anche alterazioni morfologiche del cranio come macrocefalia, microcefalia o scafocefalia.[19,29] I pazienti Hurler inoltre, a partire dai 4 anni di età presentano una statura inferiore alla norma.[30]

MANIFESTAZIONI CARDIOLOGICHE

Le **manifestazioni cardiologiche** sono comuni a tutte le forme di MPS I e si aggravano con l'età. [10,31] I pazienti presentano **cardiomiopatia** e **valvulopatia** con rigurgito mitralico, meno frequentemente aortico,[32] causato dal progressivo ispessimento dei lembi valvolari derivante dall'accumulo di GAG al loro interno.[15] Nei pazienti affetti da MPS I si riscontra inoltre frequentemente ipertrofia ventricolare destra e sinistra sino a forme di scompenso cardiaco.[19] Un soffio cardiaco viene talvolta riscontrato nei primi mesi di vita e riferito come primo segno della malattia.[19] La cardiomiopatia è inizialmente di tipo ipertrofico e in seguito di tipo dilatativo,[33] con rischio di aritmia [34], valvulopatia,[10] ridotta funzionalità ventricolare a

causa dell'infiltrazione di GAG nelle arterie coronarie,[10] insufficienza cardiaca congestizia,[34] ipertensione polmonare e sistemica,[34] cuore polmonare,[34] placche nell'intima dell'aorta e delle arterie sistemiche[35] e coronaropatia atipica con stenosi di vasi interi,[10] reperto non facilmente identificabile attraverso i test cardiologici di routine.

I pazienti con forma attenuata tipo Scheie sviluppano rigurgito e stenosi valvolari, valvulopatia che insieme all'opacità della cornea rappresentano il primo segno a insorgenza nella prima decade di vita nel 70% dei pazienti.[6] Anche i pazienti Scheie presentano aritmia, coronaropatia, cardiomiopatia e insufficienza cardiaca congestizia. Quelli che presentano broncopatia ostruttiva possono sviluppare più facilmente ipertensione polmonare e/o cuore polmonare.[21,24,32,36]

MANIFESTAZIONI OCULARI

Una **manifestazione oculare** frequentemente associata alla MPS I è l'**opacità corneale diffusa**, di grado variabile,[6,10,37] con esordio entro i 15 mesi di età,[19] talvolta associata a fotosensibilità e ridotta acuità visiva a causa della degenerazione retinica.[6,10] L'accumulo di GAG nel tessuto trabecolare e nella sclera porta ad aumento della pressione intraoculare,[10] la cui misura può però essere inficiata dall'ispessimento corneale.[37] I pazienti Hurler possono sviluppare atrofia del nervo ottico, secondaria all'aumento della pressione intracranica e all'idrocefalo comunicante e probabilmente all'accumulo di GAG nel nervo, oltre che al glaucoma.[10,21,36,38-40] Anche i pazienti Scheie possono presentare alterazioni oculari sino al glaucoma.[10,40] L'opacità corneale in questi pazienti può non essere associata a calo del visus.[37] Talvolta compare solo rigidità corneale, dovuta alla mancata regolazione dell'idratazione stromale.[37]

MANIFESTAZIONI RESPIRATORIE

Nei pazienti Hurler l'accumulo di GAG nell'orofaringe determina l'**ingrossamento delle tonsille e delle adenoidi** a partire già dal primo anno di vita con successive recidive all'asportazione, contribuendo a complicanze e ostruzioni delle vie aeree superiori.[10,41] I pazienti sono anche sog-

getti a riniti croniche recidivanti accompagnate da frequenti otiti.[24,36] Inoltre, si possono avere anche stenosi della trachea, ispessimento delle corde vocali, presenza di tessuto ridondante nelle vie respiratorie superiori e macroglossia, fattori che contribuiscono all'insorgenza di broncopatia ostruttiva e di complicanze a carico delle vie aeree superiori e inferiori. È frequente il riscontro di **respirazione notturna rumorosa** e, negli stadi avanzati, di apnee ostruttive.[10,19] La tracheobroncomalacia è comune e può portare a ostruzione acuta o collasso delle vie respiratorie. Le complicanze respiratorie rappresentano una delle principali cause di morte nei pazienti con MPS I,[10,19] oltre a essere una grandissima limitazione per quanto concerne la gestione anestesiológica. Nei pazienti Scheie le principali affezioni a carico delle vie respiratorie superiori consistono in rinosinusiti croniche recidivanti e frequenti otiti medie (OMA).[24,36,42,43]

Nei pazienti Hurler in particolare, si osserva una ridotta capacità polmonare a causa di una scarsa escursione diaframmatica conseguente a epatosplenomegalia, deformità della colonna e gabbia toracica di dimensioni ridotte con stenosi tracheali multiple.[10,41] I principali segni clinici di questa condizione sono la sindrome ipoventilatoria, la **dispnea**, l'atelectasia polmonare, l'ipertensione polmonare e le **apnee ostruttive notturne**. [41,41b,44] È possibile che questi pazienti necessitino di somministrazione di ossigeno a basso flusso o ventilazione notturna per insorgenza di apnee ostruttive (OSAS). La tracheotomia dovrebbe venire considerata come ultima risorsa. Nei pazienti Scheie la ridotta capacità polmonare è un parametro da monitorare attentamente nel tempo, data la buona collaborazione alle prove funzionali grazie al buon profilo cognitivo.[21,36,42]

MANIFESTAZIONI UDITIVE

La **perdita dell'udito** nei pazienti affetti da MPS I è definita di tipo "misto" trasmissivo e sensoriale per l'accumulo di GAG negli ossicini dell'orecchio medio e nel nervo acustico.[15] I pazienti Hurler presentano un'ipoacusia di natura conduttiva, neurosensoriale o una loro combinazione,[45] a causa delle frequenti infezioni, lesioni della membrana timpanica o danni al nervo vestibolo-

cocleare dovute all'accumulo di GAG.[10,41,45]

Otiti medie possono comparire già a 6 mesi di età.[10,20] Anche i pazienti Scheie presentano ipoacusia, più comunemente alle alte frequenze; questo può implicare significative difficoltà nelle interazioni sociali, nello sviluppo del linguaggio, cognitivo e comportamentale.[21,36,43]

MANIFESTAZIONI GASTROINTESTINALI

I pazienti affetti da MPS I sviluppano precocemente **epatosplenomegalia (Figura 3C)**, evidente già a 6 mesi e dovuta all'accumulo di GAG nel fegato e nella milza, nonostante la funzionalità d'organo sia preservata.[10,19] Oltre all'ingombro meccanico dovuto all'organomegalia, ci possono essere alterazioni del transito gastrointestinale, responsabili di dolore, sazietà precoce ed episodi diarroici che si alternano a stitichezza. Nei pazienti Hurler fegato e milza possono assumere dimensioni notevoli. Inoltre si riscontrano frequentemente voluminose **ernie inguinali** già a 6 mesi di età[19] (**Figura 4A**) o ernie ombelicali tra i 6 e i 12 mesi.[19,20] Gli episodi diarroici ricorrenti sono comuni nei pazienti con patologia severa e possono derivare dall'accumulo di GAG nelle cellule dei gangli enterici, da anomalie della motilità intestinale e da un'aumentata sensibilità alle infezioni microbiche intestinali.[21,36,46]

Ernie ombelicali o inguinali sono presenti in circa il 65% dei pazienti Scheie e rappresentano spesso un segno d'esordio[6] (possono infatti comparire già intorno ai 4 anni e mezzo[20,47,48]) ed essere particolarmente voluminose.

MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE

Le **manifestazioni neurologiche** interessano prevalentemente il fenotipo più severo[10] e derivano dall'accumulo di GAG a livello di neuroni e microglia.[10]

Un declino cognitivo progressivo si verifica prevalentemente nella sindrome di Hurler[49] con esordio già nel primo anno di vita. I pazienti Hurler raggiungono la massima età funzionale tra i 2 e i 4 anni, per poi iniziare a perdere le abilità acquisite tra i 3 e i 4 anni fino a raggiungere una grave disabilità mentale come storia naturale di malattia, con exitus che spesso si verifica nella prima-seconda decade.[19] La valutazione dello

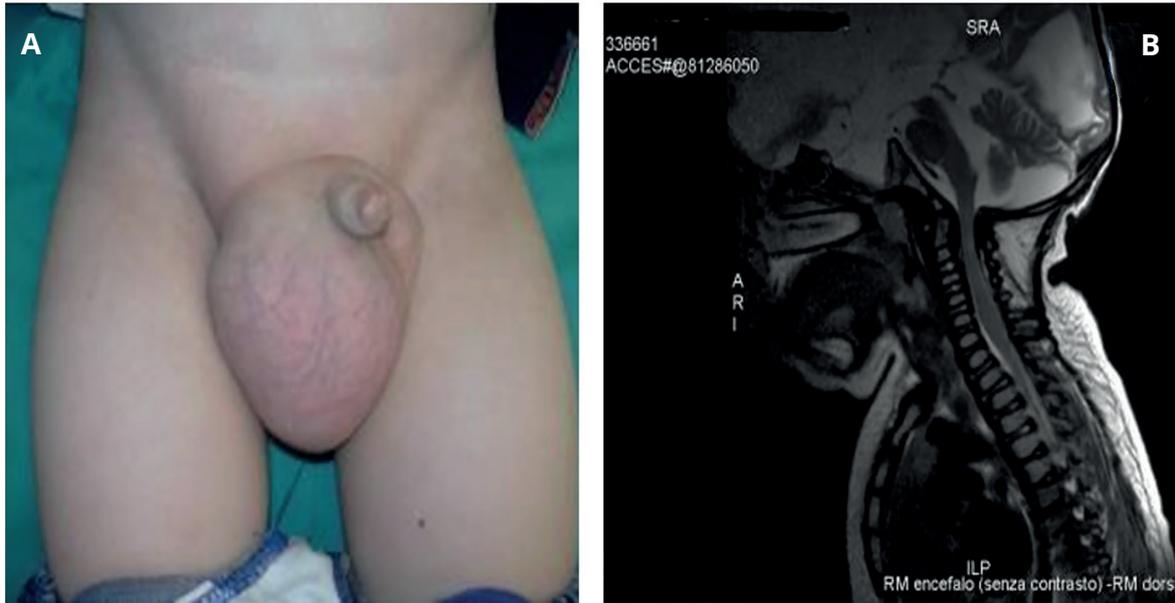


Figura 4. Manifestazioni della MPS I. **A.** Voluminosa ernia inguinale in paziente con fenotipo intermedio Hurler-Scheie. **B.** Stenosi del canale cervicale con segni di mielopatia alla risonanza magnetica (RM) del rachide in paziente affetto da fenotipo Hurler.

status neurocognitivo è resa difficoltosa dalle altre manifestazioni cliniche come il **grave ritardo del linguaggio** e l'ipoacusia.[19] La stimolazione di abilità neurocognitive nella fase precoce della malattia può aiutare a preservare alcune abilità nei successivi stadi di declino neurocognitivo, pertanto è necessaria una precoce riabilitazione. Nei pazienti affetti da MPS I si può riscontrare come complicanza l'idrocefalo comunicante, con conseguente aumento della pressione intracranica.[50] Questa alterazione viene principalmente osservata nei pazienti Hurler,[51] ma può verificarsi anche nelle forme meno gravi. I segni clinici consistono in nausea, vomito, incontinenza, cecità improvvisa, disturbi comportamentali, perdita delle funzioni motorie e neurocognitive e cefalee ricorrenti.[51,52]

L'aumentata pressione intracranica può contribuire al ritardo nello sviluppo neuromotorio e ai problemi visivi nelle forme severe, mentre nelle forme attenuate può provocare cefalee ricorrenti e compressione del nervo ottico.[21,36] In caso di sospetto idrocefalo comunicante, si consiglia di valutare attentamente fundus oculi e neuroimmagini e, se necessario, misurare la pressione del liquido cefalorachidiano attraverso puntura lombare sotto la supervisione del neurochirurgo.

Nei pazienti affetti da MPS I un rischio importante da valutare attentamente e periodicamente è la mielopatia cervicale (**Figura 4B**), dovuta alla progressiva compressione del midollo spinale derivante dall'ispessimento delle meningi e dei legamenti conseguente all'accumulo di GAG.[53] Questa condizione viene definita anche pachimeningite cervicale ipertrofica.[53] Le manifestazioni di questa condizione consistono in un'andatura anomala, alterazioni sensoriali o debolezza degli arti inferiori.[21,36] Particolare attenzione va posta nei soggetti con fenotipo attenuato.

I pazienti affetti da MPS I sperimentano precocemente anche alterazioni del sistema nervoso periferico, come limitazioni funzionali della mano e sindrome del tunnel carpale.[21] La sindrome del tunnel carpale se riscontrata nell'infanzia o adolescenza può essere un sintomo di MPS.[20] Spesso in questi pazienti il primo sintomo è la difficoltà a eseguire movimenti fini con la mano; in seguito, si manifesta dolore notturno, intorpidimento, formicolio e dito a scatto (che coinvolge in modo caratteristico tutte le dita). La sindrome del tunnel carpale è frequente anche nei pazienti Scheie adulti.[27,36,54]

La **Tabella 4** riassume le principali manifestazioni cliniche nei vari fenotipi.

	Hurler	Hurler-Scheie	Scheie
Manifestazioni muscoloscheletriche	Spesso sintomatologia dominante con esordio dopo i 6 mesi di età [10]		Esordio intorno ai 7 anni e mezzo, spesso come primo o secondo sintomo
Disostosi multipla			
Rachide	Gibbo, cifosi dorso-lombare, scoliosi, cifoscoliosi [10]		
	Frequenza > 60% [55]		Frequenza 40-50% [55]
Anca	Deformità articolari [6,10,20]		
Ossa lunghe	Accorciate e con diafisi allargate, metafisi irregolari ed epifisi non ben sviluppate [6,10,20]		
Ginocchia	Valgismo o varismo [6,10,20,25]		
Clavicole	Corte, ispessite e morfologicamente irregolari [6,10,20,25]		
Facies con lineamenti grossolani	Evidente entro i 2 anni di età (frequenza > 60%) [55]	Lieve [56]	Esordio più lento e tardivo (frequenza 40-50%) [55]
Cranio	Macrocefalia [10] e scafocefalia [19] o microcefalia [29]		
Mani	Deformità metacarpali [25]		
Statura	Inferiore alla norma a partire dai 4 anni di età [30]		
Patologia articolare			
Artropatia	Inizialmente non associata a dolore e infiammazione [25]	Presente e non associata a segni di infiammazione ma limitante le attività quotidiane	Soprattutto a carico di mani (sindrome del tunnel carpale con frequenza > 60% [55]) e spalle, ridotta mobilità e rigidità del piede [28]
Contratture in flessione	Gomiti, spalle, anche, ginocchia o caviglie, con camminata sulle punte [6]		
Manifestazioni cardiologiche		Comuni a tutte le forme di MPS I e ingravescenti	
Murmure cardiaco	Spesso primo segno della malattia nei primi mesi di vita [19]		
Cardiomiopatia	Ipertrofica e in seguito dilatativa [33], con aritmia [34], insufficienza cardiaca congestizia [34], ipertensione polmonare e sistemica [34], cuore polmonare [34], placche arteriose [35], coronaropatia atipica [10]	Presente e di grado variabile la valvulopatia [57]	Aritmia (34), coronaropatia [10] e insufficienza cardiaca congestizia [34]
Valvulopatia e rigurgito mitralico e aortico	Frequenza > 60% [55]	Presente [57]	Frequenza intorno al 70% [6]
Ipertrofia ventricolare	Presente		Presente
Scompenso cardiaco	Presente		Presente
Ipertensione polmonare e/o cuore polmonare	Frequente nei pazienti affetti da broncopatia ostruttiva [21,24,32,36]		

Tabella 4. Principali manifestazioni cliniche dei vari fenotipi di MPS I.

	Hurler	Hurler-Scheie	Scheie
Manifestazioni oculari			
Opacità corneale	Esordio entro i 15 mesi di età, con calo del visus [6,10,19,37]	Presente [58] Frequenza > 60%	Non sempre associata a calo del visus [37]; talvolta solo rigidità corneale [37]
Atrofia del nervo ottico	Presente [10]	Presente [58]	In genere assente ma quadro variabile
Aumento della pressione intraoculare	Presente [10]		Presente [10]
Glaucoma	Presente [40]	Presente [40]	Presente [40]
Manifestazioni respiratorie			
<i>Vie aeree superiori</i>			
Ostruzione	Ipertrofia delle tonsille e adenoidi [10,41], stenosi della trachea, ispessimento delle corde vocali, presenza di tessuto ridondante, macroglossia [41]. Respirazione notturna rumorosa, apnee ostruttive in stadi avanzati [10,19]	Presenti le alterazioni quali ipertrofia delle tonsille e adenoidi, stenosi della trachea, ispessimento delle corde vocali, presenza di tessuto ridondante, macroglossia. Respirazione notturna rumorosa, apnee ostruttive ma di grado variabile in un continuum fenotipico	Minore interessamento delle vie aeree
Tracheobroncomalacia	Comune [10,19]		
Riniti	Croniche e recidivanti, con copiosa rinorrea [41]		Rinosinusi croniche recidivanti [24,36,43]
<i>Vie aeree inferiori</i>			
Ridotta capacità polmonare	Sindrome ipoventilatoria, dispnea [10,41,44]		Talvolta rilevabile solo tramite test della funzionalità polmonare [21,36,42]
Manifestazioni uditive		Frequente perdita dell'udito [15]	
Ipoacusia	Natura conduttiva e/o neurosensoriale [45]	Neurosensoriale [59] o mista	Più comune alle alte frequenze [21,36,43]
Infezioni	Frequenti [10,41,45]		Frequenti [10,41,45]
Otiti	Presenti già a 6 mesi di età [10,20]		Frequenti [41]
Manifestazioni gastrointestinali			
Epatosplenomegalia	Presente già a 6 mesi [10,19] Frequenza > 60% [55]	Presente [59]	Possibile milza di dimensioni normali Frequenza 40-50% [55]

Tabella 4. Principali manifestazioni cliniche dei vari fenotipi di MPS I.

	Hurler	Hurler-Scheie	Scheie
Manifestazioni gastrointestinali			
Ernie	Inguinali e/o ombelicali [19,20]	Inguinali e/o ombelicali [20]	Inguinali e/o ombelicali presenti in circa il 65% dei pazienti Scheie, spesso dai 4 anni e mezzo [20,47,48]
	Frequenza 50-60% [55]		
Diarrea	Presente già nello stadio precoce [21,36,46]		
Manifestazioni neurologiche			
Declino cognitivo	Frequenza > 60% [55]; difficile da valutare [19]	Lieve o assente [20]	Assente
Idrocefalo comunicante con aumento della pressione intracranica	Nausea, vomito, incontinenza, cecità improvvisa, disturbi comportamentali e perdita delle funzioni motorie e neurocognitive, cefalee ricorrenti [51,52,59]		
Mielopatia cervicale	Andatura anomala, alterazioni sensoriali o debolezza degli arti inferiori sino alla paralisi [21,36]		Più frequente rispetto ai pazienti Hurler [53]
Ridotta velocità di conduzione nervosa	Limitazioni funzionali della mano [20,21]		
	Frequente già nell'infanzia o adolescenza [20]	Frequente nei pazienti Scheie adulti [27,36,54]	

Tabella 4. Principali manifestazioni cliniche dei vari fenotipi di MPS I.

Multidisciplinarietà per l'identificazione dei sintomi della MPS I

Il management dei pazienti con MPS I richiede frequentemente consulti di diversi specialisti che devono lavorare in sinergia. La **Tabella 5** elenca i segni e sintomi, divisi per competenza, che potrebbero portare al sospetto clinico di MPS I.[21,36]

Diagnosi

La diagnosi precoce è fondamentale per permettere al paziente di iniziare la terapia preservando il maggior numero di funzioni. È quindi basilare l'intervento di una équipe multidisciplinare, che possa identificare le diverse red-flags per permettere l'intervento precoce dei diversi specialisti coinvolti. La **Tabella 6** illustra le metodiche attualmente disponibili per la diagnosi biologica formale della MPS I.

Un ritardo diagnostico caratterizza soprattutto

i fenotipi meno gravi. I pazienti che presentano contratture muscolari spesso ricevono la diagnosi di artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile o sclerodermia,[27] e solo dopo molti anni queste vengono riconosciute come segni di MPS I. Il sospetto di MPS I dovrebbe sorgere quando queste contratture articolari non sono associate a gonfiore o infiammazione locale, quando non sono inizialmente dolenti, quando la sintomatologia non risponde al trattamento anti-infiammatorio e non si rileva evidenza radiologica di segni di erosione.[6] I GAG urinari potrebbero essere assenti nei pazienti adulti con forme attenuate di MPS I,[6] per cui in questo caso è necessario rivalutare il paziente e sottoporlo ad altri test, come analisi enzimatiche e molecolari.[5,6] Il test su spot di sangue secco (DBS) è un metodo efficace ed economico per lo screening neonatale ai fini di rilevare le carenze degli enzimi responsabili della degradazione dei GAG.[5] La positività al

Presentazione clinica della Mucopolisaccaridosi I per competenza specialistica	
Pediatra	Infezioni precoci recidivanti dell'orecchio o delle alte vie aeree, macroglossia, ipertrofia recidivante di tonsille e adenoidi, rigidità articolare, epatosplenomegalia. Nelle forme più severe: gibbo, collo corto, lineamenti facciali grossolani, ritardo nello sviluppo neurocognitivo, macrocefalia, tunnel carpale, dita multiple a scatto
Neuropsichiatra infantile	Ipotonia, ritardo neurocognitivo, regressione psicomotoria
Radiologo	Gibbo, valgismo e varismo delle ginocchia, displasia dell'anca
Endocrinologo	Ritardo nello sviluppo, valutazione della curva di crescita
Genetista	Ritardo nello sviluppo, lineamenti facciali grossolani, macrocefalia
Cardiologo	Aritmia, valvulopatia (rigurgito aortico e mitralico, stenosi valvolare), cardiomiopatia, insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione polmonare e sistemica, coronaropatia, cuore polmonare
Reumatologo	Rigidità articolare senza segni di infiammazione o dolore, ridotta funzionalità della mano, mano ad artiglio, displasia dell'anca, cifoscoliosi
Oftalmologo	Opacità corneale, degenerazione retinica, glaucoma
Otorinolaringoiatra	Rinite cronica, otiti ricorrenti, ipoacusia mista, ipertrofia adeno-tonsillare recidivante, macroglossia, stenosi delle vie aeree superiori

Tabella 5. Segni e sintomi che inducono il sospetto di MPS I.

Strumenti diagnostici	
Diagnosi pre-natale	Attività dell'enzima α -L-iduronidasi e analisi molecolare del gene <i>IDUA</i> su materiale biologico ottenuto da amniocentesi, cordocentesi o prelievo dei villi coriali [5]
Screening post-natale	Attività dell'enzima α -L-iduronidasi su spot di sangue secco (DBS) [4,60]
	Analisi quantitativa e qualitativa dei GAG urinari [11,21]
	Attività dell'enzima α -L-iduronidasi nei leucociti, siero o plasma [4] (attività enzimatica <1% o assente nei pazienti MPS I)
	Analisi quantitativa dei GAG su DBS
	In caso di esito positivo del saggio enzimatico
	Analisi genetica molecolare del gene <i>IDUA</i>
	Valutazione biochimica dei GAG urinari

Tabella 6. Metodi di diagnosi biochimica e molecolare per la MPS I.

DBS viene poi confermata da analisi successive, ma un diffuso utilizzo di questo test potrebbe facilitare l'identificazione dei pazienti a rischio.[5] La presenza di **pseudo-deficienze enzimatiche** in alcuni individui che presentano bassa attività enzimatica degli enzimi coinvolti nell'insorgenza delle mucopolisaccaridosi, inclusa la MPS I, senza

l'insorgenza di situazioni patologiche, può complicare il processo diagnostico.[5] Le pseudo-deficienze imitano le carenze enzimatiche caratteristiche delle condizioni di MPS I, portando potenzialmente a risultati falsi positivi nei test diagnostici.[23] In queste situazioni, quando i bassi livelli enzimatici fanno sospettare la pato-

logia senza la presenza di segni effettivi, è necessario un test diagnostico di secondo livello per la conferma della MPS I, inclusi test genetici, e un follow-up con uno specialista.

Per questi motivi è necessaria una maggiore familiarità con la patologia, che faciliti il riconoscimento delle forme attenuate.[6]

Baronio e colleghi[55] hanno proposto un algoritmo (Figura 5) per la diagnosi della forma attenuata di MPS I nei bambini sopra i 5 anni con bassa statura o ritardo nella crescita, in cui si raccomanda il dosaggio dei GAG urinari e su DBS in presenza di almeno uno dei segni tipici di MPS I in aggiunta alle contratture muscolari e alla rigidità articolare. In caso di referto positivo si racco-

manda la consultazione di un pediatra esperto in malattie metaboliche o di un genetista.[55]

Trattamenti disponibili

Le manifestazioni della patologia a carico di diversi organi portano a un'alta frequenza di interventi chirurgici precoci (come adenoidectomia, tonsillectomia, miringotomia, riduzione dell'ernia),[61] che in più della metà dei casi vengono eseguiti prima di effettuare la diagnosi di malattia.[62,63] Questo rappresenta un importante rischio anestesilogico per la gestione delle vie aeree, ma anche di rischio di mielopatia da mobilitazione incongrua del collo.

L'intervento chirurgico è efficace anche per il

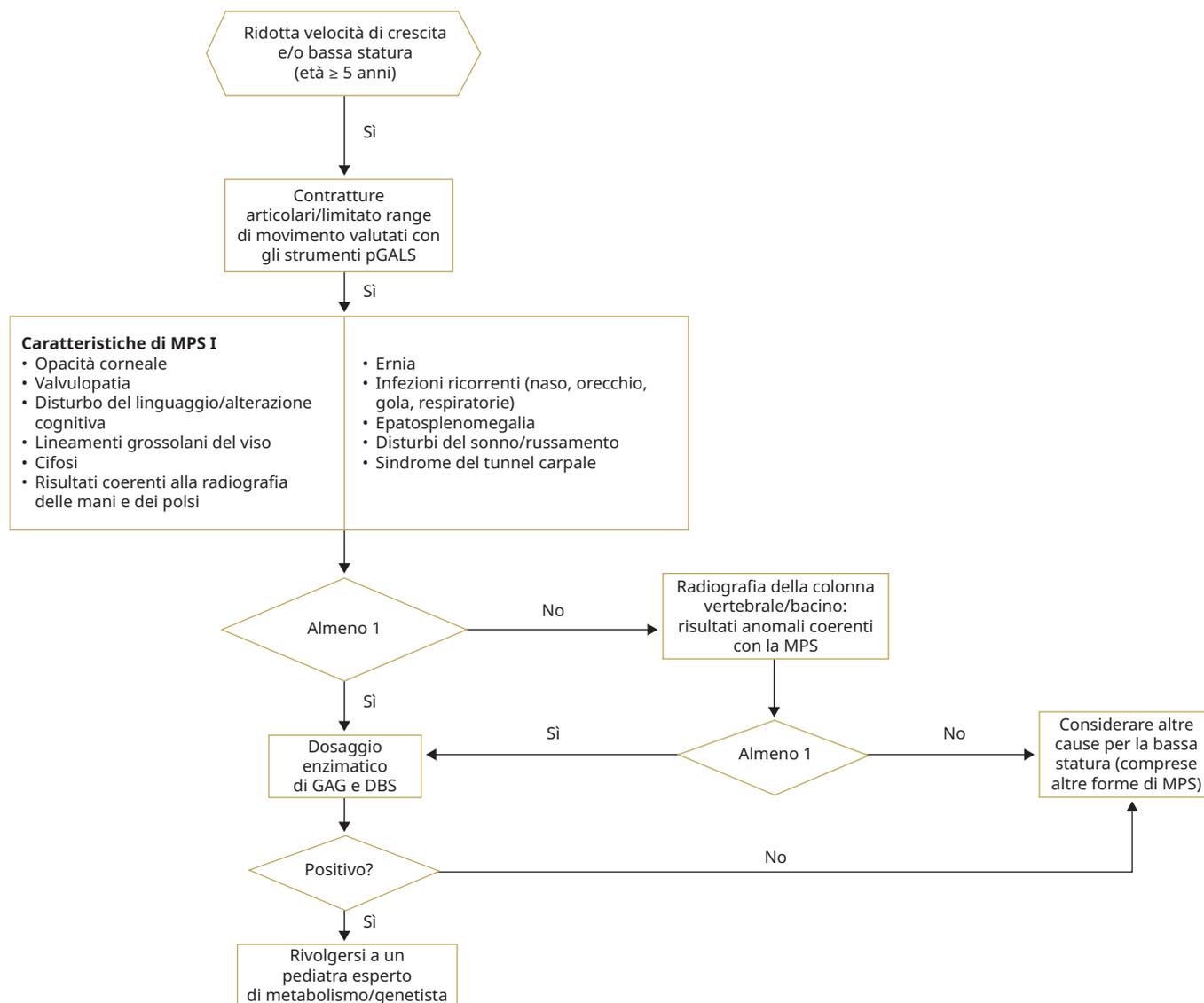


Figura 5. Algoritmo diagnostico per la forma di MPS I attenuata (modificata da[55]). DBS, spot di sangue secco; pGALS, paediatric Gait, Arms, Legs and Spine; U-GAG, GAG urinari

trattamento delle complicazioni cardiache, ma è necessario tenere conto delle complicanze anestesologiche valutando con il cardiologo esperto il corretto timing di intervento.[25,61]

Le terapie specifiche attualmente disponibili per la MPS I sono (**Tabella 7**):

- ➔ la terapia enzimatica sostitutiva (ERT), indicata per le manifestazioni non neurologiche dei pazienti Hurler o Hurler-Scheie oppure dei pazienti Scheie con sintomi moderati o severi;[64]
- ➔ il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), indicato solo per pazienti con MPS I Hurler o Hurler-Scheie gravi e da valutare come opzione per i pazienti che non tollerano la ERT.[8]

Le due terapie possono venire combinate, con la ERT effettuata come "bridge" verso l'HSCT,

per ottenere un miglioramento della sopravvivenza[65,66] e dello stato cognitivo a breve termine.[6]

TERAPIA DI ENZIMATICA SOSTITUTIVA (ERT)

La ERT ha dimostrato in tutti i fenotipi alta tollerabilità ed efficacia nel migliorare la funzionalità polmonare e respiratoria – anche grazie a una riduzione della epatosplenomegalia[64] – e cardiaca con trattamento a lungo termine.[67-69] È associata inoltre a benefici nella motilità della spalla[64] riducendo gli indici di disabilità e di dolore,[68] nell'udito diminuendo il numero di infezioni,[64,67] nella visione,[70] e nella qualità della vita[68,71] e del sonno riducendo le apnee.[64] Se iniziata precocemente, prima dei 5 anni, migliora lo sviluppo cognitivo nelle sindromi attenuate.[72] Essa stabilizza anche la valvulopatia, senza tuttavia riuscire a migliorarla.[6]

Trattamenti disponibili	Benefici	Effetti collaterali/Limiti
Chirurgia in fase precoce	Parzialmente efficace	Non pienamente risolutiva Rischio anestesologico elevato
ERT	Alta tollerabilità [74] Miglioramento di: - funzionalità polmonare [67-69] - ipertrofia ventricolare [64,93] - funzionalità cardiaca [64,68,69] - valvulopatia [6] - indici di disabilità e dolore [68] - sviluppo cognitivo (sindromi attenuate trattate precocemente) [72] - qualità di vita [68,71] - capacità di eseguire le attività quotidiane [68,71] - qualità del sonno [64] - resistenza [64,68,69] - motilità della spalla [64] - visione [70] - udito [64,67] - riduzione dell'epatosplenomegalia [64]	Efficacia limitata su: - sintomatologia neurologica, valvulopatia e alterazioni di ossa e cornea [7,64] Frequenza settimanale delle infusioni potenzialmente impegnativa Effetti collaterali: - IARS, risultati risolvibili [64,73,74] - rare reazioni di ipersensibilità (<1%) [74,94] - non associati a riduzione del beneficio clinico o della sicurezza [64,68,95]
HSCT	Miglioramento di: - sopravvivenza [84] - stato delle vie respiratorie [87] - epatosplenomegalia [87] - capacità di movimento [87] - funzioni cognitive se effettuata in fase precoce [87,88]	Effetti limitati su alterazioni: - della crescita [96] - muscoloscheletriche [87] - cardiovascolari, valvulopatie [87] - della visione [87]

Tabella 7. Caratteristiche della terapia enzimatica sostitutiva (ERT) e del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) a confronto. IAR, infusion-associated reaction

La ERT è una terapia sicura che può avere effetti collaterali di lieve entità, temporanei e risolvibili mediante premedicazione farmacologica o protocolli di desensibilizzazione.[64,73,74] Ha tuttavia un'efficacia limitata sulle alterazioni a carico di ossa, valvole cardiache, cornea e sistema nervoso centrale.[7,64] La sua efficacia potrebbe venire notevolmente incrementata dall'identificazione di nuovi protocolli di trattamento, che permettano all'enzima di attraversare la barriera ematoencefalica[68,75] e di esercitare quindi un effetto positivo sulla sintomatologia neurologica.[8,76] Possibili strategie per penetrare la barriera ematoencefalica, quali le vie di somministrazione alternative come la via intratecale o intraventricolare, oppure intravenosa con proteine chimeriche ingegnerizzate per accedere ai trasportatori della barriera ematoencefalica,[7,77,78] sono oggetto di ricerca. Le evidenze cliniche di efficacia della ERT per via intratecale nella MPS I sono tuttavia ancora limitate,[7,79-82] anche a causa della necessità di frequenti sedazioni (un rischio per i pazienti con MPS) e di impianto di *drug delivery devices*. [7]

TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE (HSCT)

Il razionale del HSCT è trasferire le cellule del sistema monocito-macrofagico nel parenchima cerebrale, con secondaria trasformazione in glia enzimaticamente attiva in quanto proveniente dal donatore.[83] I protocolli per il HSCT sono migliorati negli ultimi anni permettendo una sopravvivenza superiore al 90%.[84] Fattori prognostici predittivi di un esito favorevole rimangono il trapianto effettuato in età precoce, donatori adeguati imparentati e assenza di storia di patologia delle basse vie aeree.[85,86] Gli effetti benefici associati al HSCT consistono in un miglioramento dello stato delle vie respiratorie,[87] nella riduzione dell'epatosplenomegalia,[87] nel miglioramento della capacità di movimento[87] e, se effettuato in fase precoce, delle funzioni cognitive.[87] I benefici infatti sono più accentuati se il trapianto è eseguito nei pazienti prima dei 2 anni di età, quando ancora non presentano un significativo ritardo cognitivo e hanno un quoziente di sviluppo [*development quotient* (DQ)] ≥

70.[88] Una diagnosi precoce, che attualmente avviene in una fase troppo tardiva per prevenire danni d'organo preesistenti o progressivi, potrebbe aumentare i benefici del HSCT.[89] Rimane ancora limitata la ricerca sull'osso.[90]

È necessario sviluppare strategie per poter effettuare il trapianto in età più precoce,[91] considerando anche l'inclusione della MPS I nel pannello di malattie dello Screening neonatale esteso (SNE) che potrebbe contribuire alla precoce identificazione degli individui da trattare.[92]

I trattamenti attualmente disponibili per la MPS I sono efficaci nel migliorare la qualità di vita dei pazienti, ma non possono assicurare un completo ritorno alla normalità.[8] Tuttavia, lo studio comparativo di due fratelli affetti da una forma attenuata di MPS I e trattati con ERT in età diverse dimostra come l'inizio della terapia a 5 mesi di età, prima dell'esordio dei sintomi, nel fratello di 12 anni, abbia portato a miglioramenti significativi e di maggiore entità rispetto alla sorella di 17 anni che ha iniziato la terapia a 5 anni di età.[97] Questo sottolinea ancora una volta l'importanza della diagnosi precoce ai fini di iniziare la terapia prima dell'esordio dei sintomi.

Terapie future

Il carico residuo di malattia che permane dopo ERT e HSCT indica la necessità di ricercare trattamenti in grado di determinare un rapido ed efficace trasferimento dell'enzima mancante agli organi affetti, in particolare cervello e scheletro. Numerose terapie, basate su:

- ➔ molecole in grado di attraversare la barriera ematoencefalica[7] come enzimi legati al recettore della transferrina,[98] o
- ➔ l'enzima ricombinante modificato per raggiungere direttamente il fegato ed esprimere l'enzima a quel livello,[76]
- ➔ vettori virali esprimenti l'enzima di interesse veicolati direttamente nel sistema nervoso,[76,99]
- ➔ tecniche di *genome editing* (CRISPR/Cas9),[100] sono attualmente oggetto di studio per cercare di superare questo limite. Inoltre, è in corso un trial sul trattamento in utero con infusioni di ERT nella vena ombelicale (NCT04532047).

Sono in corso di sperimentazione anche metodi che *ex-vivo*, in cui cellule prelevate dal paziente vengono ingegnerizzate per poi essere di nuovo trasferite al paziente.[76] In questo caso, un trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche e progenitori (HSPCs) trasdotti *ex-vivo* con *α-L-iduronidasi (IDUA)-encoding lentiviral vector* può rappresentare un'ottima soluzione al burden di malattia over-esprimendo l'enzima.[101]

Conclusioni

La MPS I è una sindrome altamente eterogenea e spesso difficile da diagnosticare (Figura 6) a causa dei sintomi poco specifici nelle forme attenuate e della scarsa familiarità dei medici di base con la patologia. È fondamentale che sintomi osteoarticolari in età precoce, in assenza di segni tipici di artrite – come gonfiore e infiammazione – e in assenza di risposta agli anti-infiammatori e di segni radiologici di erosione, vengano indagati con un dosaggio dei GAG urinari. In caso di risultato negativo, è importante che il dosaggio venga ripetuto o che vengano

effettuate analisi qualitative e molecolari per indagare una sospetta MPS.

La prevalenza e l'incidenza effettive della patologia potrebbero essere sottostimate, poiché alcuni casi sono erroneamente diagnosticati per decine di anni. Sono necessarie una conoscenza più approfondita e una maggiore consapevolezza dell'eterogeneità dello spettro clinico della MPS I ai fini di una migliore accuratezza diagnostica e di un maggiore beneficio per il paziente.[102]

La diagnosi precoce tramite screening neonatale ricopre un ruolo fondamentale soprattutto alla luce del fatto che le terapie attualmente disponibili potrebbero apportare maggiori benefici quanto più effettuate in fase precoce. A questo scopo sono necessarie ulteriori ricerche su protocolli che permettano di eseguire il HSCT anche subito dopo la nascita.

Le attuali terapie, ERT e HSCT, lasciano sintomi residui di malattia soprattutto a carico del sistema muscoloscheletrico, cervello, cuore e degli occhi. Numerosi sforzi sono diretti a identificare nuove vie per far sì che l'enzima lisosomiale ricombinante raggiunga questi organi in quantità tale da ottenere un beneficio e ridurre i danni o la progressione.

<ul style="list-style-type: none"> → Bassa statura disarmonica anche isolata, deflessione della curva di crescita → Assente o attenuato <i>spurt puberale</i> 	 <p>ENDOCRINOLOGO</p>
<p>Rigidità articolare in flessione</p> <ul style="list-style-type: none"> → Limitato range di movimento (ROM) → Dolori ricorrenti senza flogosi → Difficoltà nei movimenti fini 	 <p>REUMATOLOGO</p>
<ul style="list-style-type: none"> → Tunnel carpale → Opacità corneale → Mongolian spots 	 <p>NEUROLOGO OCULISTA DERMATOLOGO</p>
<p>Interventi chirurgici multipli</p> <ul style="list-style-type: none"> → Adenoidectomia, tonsillectomia → Ernioplastica 	 <p>CHIRURGO OTORINOLARINGOIATRA</p>
<ul style="list-style-type: none"> → Frequenti infezioni respiratorie (OMA, OSAS) → Epatosplenomegalia → Soffi cardiaci → cardiomiopatia → Cifosi/scoliosi/displasia dell'anca/genu valgum 	 <p>ORTOPEDICO CARDIOLOGO OTORINOLARINGOIATRA</p>

Figura 6. Sintesi delle principali red flags per l'identificazione della MPS I.

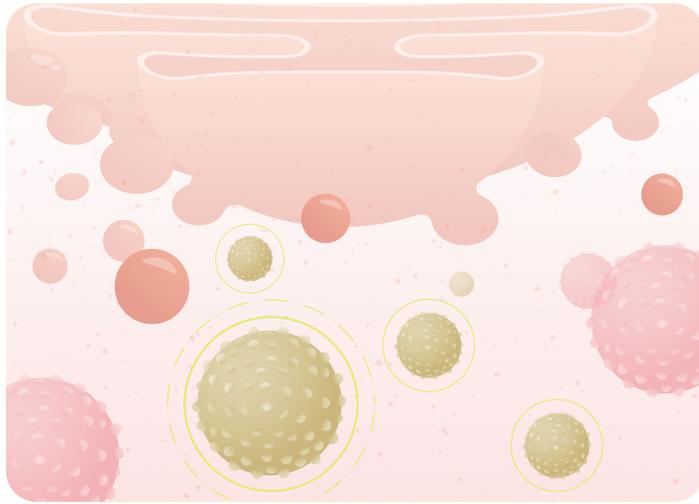
Bibliografia

- Rohrbach M, Clarke JTR. Treatment of lysosomal storage disorders: progress with enzyme replacement therapy. *Drugs*. 2007; 67(18):2697-716.
- Sun A. Lysosomal storage disease overview. *Ann Transl Med*. 2018 Dec;6(24):476.
- Parenti G, Medina DL, Ballabio A. The rapidly evolving view of lysosomal storage diseases. *EMBO Molecular Medicine*. 2021 Feb 5;13(2):e12836.
- Donati MA, Pasquini E, Spada M et al. Newborn screening in mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr*. 2018 Nov 16;44(Suppl 2):126.
- Filocamo M, Tomanin R, Bertola F, Morrone A. Biochemical and molecular analysis in mucopolysaccharidoses: what a paediatrician must know. *Ital J Pediatr*. 2018 Nov 16;44(Suppl 2):129.
- Rigoldi M, Verrecchia E, Manna R, Mascia MT. Clinical hints to diagnosis of attenuated forms of Mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr*. 2018 Nov 16;44(Suppl 2):132.
- Fecarotta S, Gasperini S, Parenti G. New treatments for the mucopolysaccharidoses: from pathophysiology to therapy. *Ital J Pediatr*. 2018 Nov 16;44(Suppl 2):124.
- Parini R, Biondi A. The new frame for Mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr*. 2018 Nov 16;44(Suppl 2):117.
- Zhou J, Lin J, Leung WT, Wang L. A basic understanding of mucopolysaccharidosis: Incidence, clinical features, diagnosis, and management. *Intractable Rare Dis Res*. 2020 Feb;9(1):1-9.
- Hampe CS, Eisengart JB, Lund TC et al. Mucopolysaccharidosis type I: a review of the natural history and molecular pathology. *Cells*. 2020 Aug 5;9(8):1838.
- Kakkis E, Marsden D. Urinary glycosaminoglycans as a potential biomarker for evaluating treatment efficacy in subjects with mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2020 May;130(1):7-15.
- Fecarotta S, Tarallo A, Damiano C et al. Pathogenesis of mucopolysaccharidoses, an update. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 4;21(7):2515.
- Martins AM, Dualibi AP, Norato D et al. Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. *J Pediatr*. 2009 Oct;155(Suppl 4):S32-46.
- 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 J Rare Dis*. 2008 Sep 16;3:24.
- Clarke LA. Mucopolysaccharidosis Type I. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM et al., curatori. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citato 19 gennaio 2024]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/>
- https://womenshealth.labcorp.com/sites/default/files/2021-10/Mucopolysaccharidosis%20type%20I_0317.pdf
- Scott HS, Bunge S, Gal A et al. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: diagnostic, clinical, and biological implications. *Hum Mutat*. 1995;6(4):288-302.
- Bertola F, Filocamo M, Casati G et al. IDUA mutational profiling of a cohort of 102 European patients with mucopolysaccharidosis type I: identification and characterization of 35 novel α -L-iduronidase (IDUA) alleles. *Hum Mutat*. 2011 Jun;32(6):E2189-210.
- Galimberti C, Madeo A, Di Rocco M, Fiumara A. Mucopolysaccharidoses: early diagnostic signs in infants and children. *Ital J Pediatr*. 2018 Nov 16;44(Suppl 2):133.
- Beck M, Arn P, Giugliani R et al. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. *Genet Med*. 2014 Oct;16(10):759-65.
- Wraith JE. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 Mar;6(3):489-506.
- de Ru MH, Teunissen QG, van der Lee JH et al. Capturing phenotypic heterogeneity in MPS I: results of an international consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Apr 23;7:22.
- Kubaski F, de Oliveira Poswar F, Michelin-Tirelli K et al. Diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Mar 22;10(3):172.
- Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr*. 2005 Jul;94(7):872-7.
- Borgo A, Cossio A, Gallone et al. Orthopaedic challenges for mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr*. 2018 Nov 16;44(Suppl 2):123.
- Manger B, Mengel E, Schaefer RM. Rheumatologic aspects of lysosomal storage diseases. *Clin Rheumatol*. 2007 Mar;26(3):335-41.
- Cimaz R, Vijay S, Haase C et al. Attenuated type I mucopolysaccharidosis in the differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis: a series of 13 patients with Scheie syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Mar-Apr;24(2):196-202.
- <https://www.malattielisosomiali.it/it/mps1/segni-e-sintomi/distinguere-le-forme-della-mps1>
- Tam DA. Microcephaly in Hurler syndrome. *Clin Pediatr (Phila)*. 1997 Jan;36(1):51-2.
- Viskochil D, Clarke LA, Bay L et al. Growth patterns for untreated individuals with MPS I: Report from the international MPS I registry. *Am J Med Genet A*. 2019 Dec;179(12):2425-32.

31. Boffi L, Russo P, Limongelli G. Early diagnosis and management of cardiac manifestations in mucopolysaccharidoses: a practical guide for paediatric and adult cardiologists. *Ital J Pediatr.* 2018 Nov 16;44(Suppl 2):122.
32. Mohan UR, Hay AA, Cleary MA et al. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide disorders. *Acta Paediatr.* 2002;91(7):799-804.
33. Leal GN, de Paula AC, Leone C, Kim CA. Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidosis. *Cardiol Young.* 2010 Jun;20(3):254-61.
34. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 2011 Dec;34(6):1183-97.
35. Rentería VG, Ferrans VJ, Roberts WC. The heart in the Hurler syndrome: gross, histologic and ultrastructural observations in five necropsy cases. *Am J Cardiol.* 1976 Oct;38(4):487-501.
36. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA; International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics.* 2009 Jan;123(1):19-29.
37. Del Longo A, Piozzi E, Schweizer F. Ocular features in mucopolysaccharidosis: diagnosis and treatment. *Ital J Pediatr.* 2018 Nov 16;44(Suppl 2):125.
38. Aloy J, Haskins M, Birk DE. Altered corneal stromal matrix organization is associated with mucopolysaccharidosis I, III and VI. *Exp Eye Res.* 1999 May;68(5):523-30.
39. Mullaney P, Awad AH, Millar L. Glaucoma in mucopolysaccharidosis 1-H/S. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1996 Mar-Apr;33(2):127-31.
40. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. The ocular features of the mucopolysaccharidoses. *Eye (Lond).* 2006 May;20(5):553-63.
41. Bianchi PM, Gaini R, Vitale S. ENT and mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr.* 2018 Nov 16;44(Suppl 2):127.
- 41b. Galluzzi F, Garavello W. Adenotonsillectomy for the treatment of OSA in children with mucopolysaccharidosis: A systematic review. *Sleep Med.* 2024 Apr;116:7-12.
42. Leighton SE, Papsin B, Vellodi A et al. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001 Apr 27;58(2):127-38.
43. Bredenkamp JK, Smith ME, Dudley JP et al. Otolaryngologic manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1992 Jun;101(6):472-8.
44. Berger KI, Fagondes SC, Giugliani R et al. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis.* 2013 Mar;36(2):201-10.
45. Wolfberg J, Chintalapati K, Tomatsu S, Nagao K. Hearing loss in mucopolysaccharidoses: current knowledge and future directions. *Diagnostics (Basel).* 2020 Aug 4;10(8):554.
46. Kiely BT, Kohler JL, Coletti HY et al. Early disease progression of Hurler syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Feb 14;12(1):32.
47. Bruni S, Lavery C, Broomfield A. The diagnostic journey of patients with mucopolysaccharidosis I: A real-world survey of patient and physician experiences. *Mol Genet Metab Rep.* 2016 Aug 2;8:67-73.
48. Thomas JA, Beck M, Clarke JTR, Cox GF. Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. *J Inherit Metab Dis.* 2010 Aug;33(4):421-7.
49. Barone R, Pellico A, Pittalà A, Gasperini S. Neurobehavioral phenotypes of neuronopathic mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr.* 2018 Nov 16;44(Suppl 2):121.
50. Giussani C, Guida L, Canonico F, Sganzerla EP. Cerebral and occipito-atlanto-axial involvement in mucopolysaccharidosis patients: clinical, radiological, and neurosurgical features. *Ital J Pediatr.* 2018 Nov 16;44(Suppl 2):119.
51. Sheth J, Mistri M, Shah K et al. Lysosomal storage disorders in Nonimmune Hydrops Fetalis (NIHF): an Indian experience. *JIMD Rep.* 2017;35:47-52.
52. Alden TD, Amartino H, Dalla Corte A et al. Surgical management of neurological manifestations of mucopolysaccharidosis disorders. *Mol Genet Metab.* 2017 Dec;122S:41-8.
53. Furukawa Y, Hamaguchi A, Nozaki I et al. Cervical pachymeningeal hypertrophy as the initial and cardinal manifestation of mucopolysaccharidosis type I in monozygotic twins with a novel mutation in the alpha-L-iduronidase gene. *J Neurol Sci.* 2011 Mar 15;302(1-2):121-5.
54. Yuen A, Dowling G, Johnstone B et al. Carpal tunnel syndrome in children with mucopolysaccharidoses. *J Child Neurol.* 2007 Mar;22(3):260-3.
55. Baronio F, Zucchini S, Zulian F et al. Proposal of an algorithm to early detect attenuated type I mucopolysaccharidosis (MPS Ia) among children with growth abnormalities. *Medicina (Kaunas).* 2022 Jan 8;58(1):97.
56. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol.* 2006 Jan-Feb;51(1):1-17.
57. Sugiyama Y, Miyashita H, Laine M. Medium-term outcome of transcatheter aortic valve replacement in mucopolysaccharidosis type I-HS (Hurler-Scheie syndrome). *J Cardiol Cases.* 2023 Jan 7;27(4):196-8.
58. Kölkedi Z, Csutak A, Szalai E. Ocular manifestations of Hurler-Scheie syndrome: recurrence of host disease in the corneal transplant. *Mol Syndromol.* 2023 Feb;14(1):44-50.
59. Ching JA, Troy JS, Ruas EJ et al. Markedly elevated intracranial pressure treated with cranial vault

- expansion, instead of CSF shunting, in a child with Hurler-Scheie syndrome and multiple suture craniosynostosis. *Cleft Palate Craniofac J*. 2019 Mar;56(3):395-9.
60. Burlina AB, Polo G, Salviati L et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy. *J Inherit Metab Dis*. 2018 Mar;41(2):209-19.
 61. Moretto A, Bosatra MG, Marchesini L, Tesoro S. Anesthesiological risks in mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr*. 2018 Nov 16;44(Suppl 2):116.
 62. Walker R, Belani KG, Braunlin EA et al. Anaesthesia and airway management in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis*. 2013 Mar;36(2):211-9.
 63. Arn P, Whitley C, Wraith JE et al. High rate of post-operative mortality in patients with mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *J Pediatr Surg*. 2012 Mar;47(3):477-84.
 64. Concolino D, Deodato F, Parini R. Enzyme replacement therapy: efficacy and limitations. *Ital J Pediatr*. 2018 Nov 16;44(Suppl 2):120.
 65. Rodgers NJ, Kaizer AM, Miller WP et al. Mortality after hematopoietic stem cell transplantation for severe mucopolysaccharidosis type I: the 30-year University of Minnesota experience. *J Inherit Metab Dis*. 2017 Mar;40(2):271-80.
 66. Ghosh A, Miller W, Orchard PJ et al. Enzyme replacement therapy prior to haematopoietic stem cell transplantation in Mucopolysaccharidosis Type I: 10 year combined experience of 2 centres. *Mol Genet Metab*. 2016 Mar;117(3):373-7.
 67. Dualibi APFF, Martins AM, Moreira GA et al. The impact of laronidase treatment in otolaryngological manifestations of patients with mucopolysaccharidosis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016 Sept-Oct;82(5):522-8.
 68. Clarke LA, Wraith JE, Beck M et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):229-40.
 69. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med*. 2001 Jan 18;344(3):182-8.
 70. Laraway S, Mercer J, Jameson E et al. Outcomes of long-term treatment with laronidase in patients with mucopolysaccharidosis type I. *J Pediatr*. 2016 Nov;178:219-226.e1.
 71. Wraith JE. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 Mar;6(3):489-506.
 72. Wraith JE, Beck M, Lane R et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics*. 2007 Jul;120(1):e37-46.
 73. Miebach E. Management of infusion-related reactions to enzyme replacement therapy in a cohort of patients with mucopolysaccharidosis disorders. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009;47(Suppl 1):S100-6.
 74. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aldurazyme-epar-product-information_en.pdf
 75. Eisengart JB, Rudser KD, Xue Y et al. Long-term outcomes of systemic therapies for Hurler syndrome: an international multicenter comparison. *Genet Med*. 2018 Nov;20(11):1423-9.
 76. Fraldi A, Serafini M, Sorrentino NC et al. Gene therapy for mucopolysaccharidoses: in vivo and ex vivo approaches. *Ital J Pediatr*. 2018 Nov 16;44(Suppl 2):130.
 77. Bellettato CM, Scarpa M. Possible strategies to cross the blood-brain barrier. *Ital J Pediatr*. 2018 Nov 16;44(Suppl 2):131.
 78. Dickson P, McEntee M, Vogler C et al. Intrathecal enzyme replacement therapy: successful treatment of brain disease via the cerebrospinal fluid. *Mol Genet Metab*. 2007 May;91(1):61-8.
 79. Dickson PI, Kaitila I, Harmatz P et al. Safety of laronidase delivered into the spinal canal for treatment of cervical stenosis in mucopolysaccharidosis I. *Mol Genet Metab*. 2015 Sep-Oct;116(1-2):69-74.
 80. Eisengart JB, Pierpont EI, Kaizer AM et al. Intrathecal enzyme replacement for Hurler syndrome: biomarker association with neurocognitive outcomes. *Genet Med*. 2019 Nov;21(11):2552-60.
 81. Nestrasil I, Shapiro E, Svatkova A et al. Intrathecal enzyme replacement therapy reverses cognitive decline in mucopolysaccharidosis type I. *Am J Med Genet A*. 2017 Mar;173(3):780-3.
 82. Chen AH, Harmatz P, Nestrasil I et al. Intrathecal enzyme replacement for cognitive decline in mucopolysaccharidosis type I, a randomized, open-label, controlled pilot study. *Mol Genet Metab*. 2020 Feb;129(2):80-90.
 83. Proia RL, Wu YP. Blood to brain to the rescue. *J Clin Invest*. 2004 Apr;113(8):1108-10.
 84. Boelens JJ, van Hasselt PM. Neurodevelopmental outcome after hematopoietic cell transplantation in inborn errors of metabolism: current considerations and future perspectives. *Neuropediatrics*. 2016 Oct;47(5):285-92.
 85. Aldenhoven M, Wynn RF, Orchard PJ et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood*. 2015 Mar 26;125(13):2164-72.
 86. Prasad VK, Kurtzberg J. Transplant outcomes in mucopolysaccharidoses. *Semin Hematol*. 2010 Jan;47(1):59-69.
 87. Taylor M, Khan S, Stapleton M et al. Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidoses; past, present, and future. *Biol Blood*

- Marrow Transplant. 2019 Jul;25(7):e226-46.
88. de Ru MH, Boelens JJ, Das AM et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Aug 10;6:55.
 89. Tomatsu S, Azario I, Sawamoto K et al. Neonatal cellular and gene therapies for mucopolysaccharidoses: the earlier the better? *J Inherit Metab Dis*. 2016 Mar;39(2):189-202.
 90. Azario I, Plevani A, Del Priore F et al. Neonatal umbilical cord blood transplantation halts skeletal disease progression in the murine model of MPS-I. *Sci Rep*. 2017 Aug 25;7(1):9473.
 91. Palchaudhuri R, Saez B, Hoggatt J et al. Non-genotoxic conditioning for hematopoietic stem cell transplantation using a hematopoietic-cell-specific internalizing immunotoxin. *Nat Biotechnol*. 2016 Jul;34(7):738-45.
 92. Elliott S, Buroker N, Cournoyer JJ et al. Pilot study of newborn screening for six lysosomal storage diseases using Tandem Mass Spectrometry. *Mol Genet Metab*. 2016 Aug;118(4):304-9.
 93. Hampe CS, Wesley J, Lund TC et al. Mucopolysaccharidosis type I: current treatments, limitations, and prospects for improvement. *Biomolecules*. 2021 Jan 29;11(2):189.
 94. Horovitz DDG, Acosta AX, Giugliani R et al. Alternative laronidase dose regimen for patients with mucopolysaccharidosis I: a multinational, retrospective, chart review case series. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Apr 29;11(1):51.
 95. Wraith JE, Clarke LA, Beck M et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr*. 2004 May;144(5):581-8.
 96. Cattoni A, Chiaraluce S, Gasperini S et al. Growth patterns in children with mucopolysaccharidosis type I-Hurler after hematopoietic stem cell transplantation: Comparison with untreated patients. *Mol Genet Metab Rep*. 2021 Aug 9;28:100787.
 97. Gabrielli O, Clarke LA, Ficcadenti A 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 Mar 10;17:19.
 98. Kida S, Koshimura Y, Yoden E et al. Enzyme replacement with transferrin receptor-targeted alpha-L-iduronidase rescues brain pathology in mucopolysaccharidosis I mice. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2023 May 12;29:439-49.
 99. Hurt SC, Dickson PI, Curiel DT. Mucopolysaccharidoses type I gene therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2021 Sep;44(5):1088-98.
 100. de Carvalho TG, Schuh R, Pasqualim G et al. CRISPR-Cas9-mediated gene editing in human MPS I fibroblasts. *Gene*. 2018 Dec 15;678:33-7.
 101. Gentner B, Tucci F, Galimberti S et al. Hematopoietic stem- and progenitor-cell gene therapy for Hurler syndrome. *N Engl J Med*. 2021 Nov 18;385(21):1929-40.
 102. Giugliani R, Muschol N, Keenan HA et al. Improvement in time to treatment, but not time to diagnosis, in patients with mucopolysaccharidosis type I. *Arch Dis Child*. 2021 Jul;106(7):674-9.



Con il contributo di

sanofi