

# La mucopolisaccaridosi di tipo I

## L'importanza di una diagnosi precoce ai fini dei recenti progressi terapeutici

GENEROSO ANDRIA<sup>1</sup>, MAURIZIO CANIGLIA<sup>2</sup>, MARIO CASTORINA<sup>3</sup>, GIOVANNI VALENTINO COPPA<sup>4</sup>, MAJA DI ROCCO<sup>5</sup>, CARLO DIONISI VICI<sup>6</sup>, ORAZIO GABRIELLI<sup>4</sup>, EDOARDO LANINO<sup>7</sup>, CHIARA MESSINA<sup>8</sup>, FRANCESCO PAPADIA<sup>9</sup>, ROSSELLA PARINI<sup>10</sup>, ATTILIO ROVELLI<sup>11</sup>, MAURIZIO SCARPA<sup>12</sup>, MICHELINA SIBILIO<sup>1</sup>, MARCO SPADA<sup>13</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Pediatria, Università Federico II, Napoli; <sup>2</sup>Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia; <sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Pediatriche e Neuroscienze dello Sviluppo, Pediatria, Policlinico Universitario "A Gemelli", Università Cattolica del S. Cuore, Roma; <sup>4</sup>Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche, Università Politecnica delle Marche, Ospedali Riuniti, Presidio Salesi, Ancona; <sup>5</sup>UOS Malattie Rare, Istituto Giannina Gaslini, IRCCS, Genova; <sup>6</sup>UO Patologia Metabolica, Dipartimento di Medicina Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>7</sup>UOS Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche, Istituto Giannina Gaslini, IRCCS, Genova;

<sup>8</sup>US Trapianto di Midollo osseo, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova; <sup>9</sup>UO Malattie Metaboliche - AO Universitaria "Policlinico" - PO Pediatrico "Giovanni XXIII", Bari; <sup>10</sup>Centro "Fondazione Mariani" per le malattie metaboliche dell'infanzia, UOS Malattie Metaboliche Rare, Ospedale San Gerardo, Monza; <sup>11</sup>US Centro Trapianto di Midollo Osseo, Fondazione MBBM, Clinica Pediatrica dell'Università di Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza;

<sup>12</sup>Dipartimento di Pediatria, Università di Padova; <sup>13</sup>Clinica Pediatrica, Università di Torino

I maggiori esperti italiani di mucopolisaccaridosi definiscono congiuntamente quelli che devono essere i segni di sospetto per la diagnosi, l'attualità di gestione terapeutica, i diritti dei pazienti e delle famiglie, e le prospettive future. L'articolo che segue sulla medicina narrativa in caso di malattie rare (dalla parte dei pazienti) è parte integrante di questa lettura.

**L**a mucopolisaccaridosi di tipo I (MPS-I) è una delle forme più frequenti di malattie da accumulo lisosomiale (1 caso/60.000 nati), si trasmette con meccanismo autosomico recessivo e si caratterizza per le ampie manifestazioni cliniche. Essa è dovuta al deficit di  $\alpha$ -L-iduronidasi, enzima lisosomiale preposto alla degradazione del dermatan sulfato ed eparan sulfato, due glicosaminoglicani (GAG) fondamentali per le funzioni di supporto del tessuto connettivo, delle cartilagini articolari e delle valvole cardiache, nonché importanti mediatori della regolazione e della comunicazione cellulare. L'accumulo dei GAG nei lisosomi, presenti in tutte le cellule dell'organismo a eccezione dei globuli rossi, è responsabile di una generalizzata e progressiva disfunzione cellulare che si traduce in una sintomatologia progressivamente ingravescente a carico di vari organi e apparati: respiratorio, cardiocir-

### MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I: IMPORTANCE OF EARLY DIAGNOSIS IN THE PERSPECTIVE OF RECENT THERAPEUTICAL ADVANCES (Medico e Bambino 2012;31:361-370)

#### **Key words**

Mucopolysaccharidosis I, Lysosomal storage disorder, Metabolic disorder, Glycosaminoglycans

#### **Summary**

The present contribution proposes a monograph on Mucopolysaccharidosis type I for the paediatrician. Mucopolysaccharidosis I is one of the most frequent forms of lysosomal storage diseases and is characterized by a wide range of clinical presentations. Recently, the new advances in the field have allowed a more clear understanding of the complex pathogenic mechanisms that underlie the varied spectrum of clinical presentation of this disease. Moreover, the possibility of effective specific therapeutic interventions has been demonstrated. If the therapeutic interventions are immediately applied upon the disease diagnosis, they are able to significantly modify the natural progression of the disease. It is therefore mandatory for the paediatrician to acquire all the necessary elements for an early recognition of the first disease hallmarks, as well as to be well-informed on the currently available diagnostic procedures and on the location of specialized reference centres. A delay in the diagnosis can entail a significant aggravation of the prognosis, since the damages caused by the disease, once established, are irreversible. The data here presented about Mucopolysaccharidosis I also represent a suitable model approach to other lysosomal storage diseases and in particular to those for which there are therapeutic options. Indeed, paediatricians have recently realized that they will very likely deal with rare diseases.

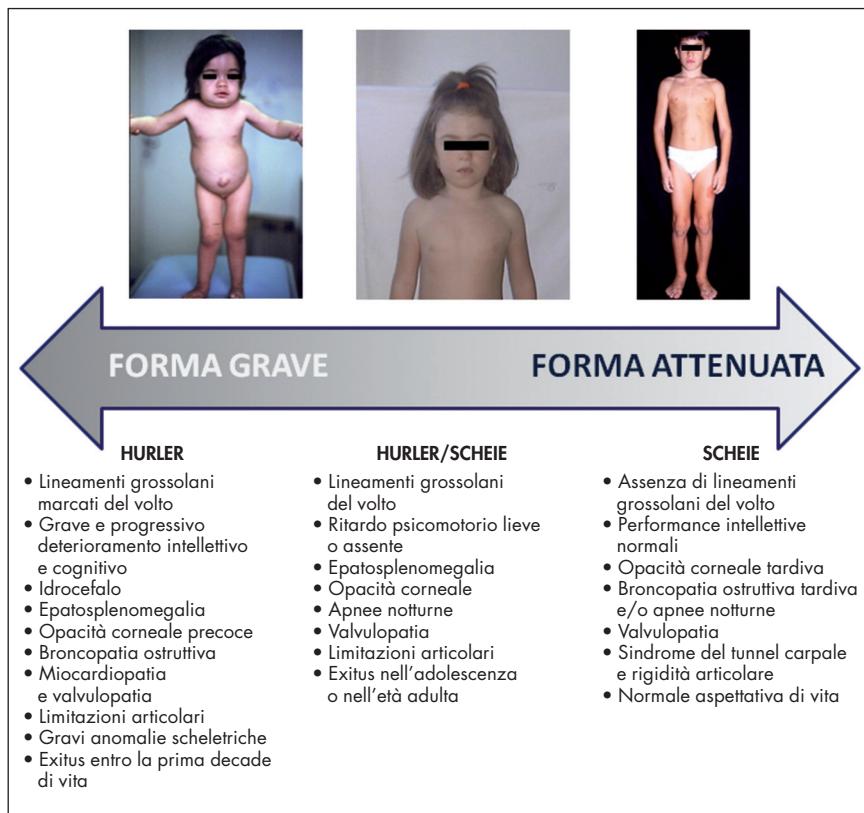
colatorio, scheletrico, oculare e, nelle forme più gravi, anche del sistema nervoso centrale<sup>1,2</sup>.

La classificazione storica dei casi MPS-I proponeva tre forme cliniche distinte, denominate rispettivamente sindrome di Hurler, Hurler-Scheie e Scheie, sulla base della decrescente gravità<sup>3</sup>. Attualmente, dato il difficile inquadramento di diversi pazienti, è raccomandata la classificazione in “forme gravi”, a esordio precoce e associate a grave ritardo psicomotorio, e in “forme attenuate”, a esordio tardivo, in

cui il ritardo psicomotorio è lieve o assente<sup>4</sup> (*Figura 1*).

### SEgni CLINICI, ELEMENTI DI SOSPETTO E STORIA NATURALE DELLA MALATTIA

Uno dei segni di allarme della MPS-I è la presenza e la progressiva modificazione dei **lineamenti del volto**, che assume tratti più grossolani, la comparsa di **epatosplenomegalia**, di **gibbo lombare**, di **macrocrania**, di **corizza** mucopurulenta e di



**Figura 1.** Classificazione delle forme di MPS-I.



**Figura 2.** Progressione della MPS-I/H (cortesia di Genzyme).

flogosi recidivanti delle **prime vie aeree**.

La storia naturale della MPS-I si diversifica, nelle varie forme, per l'epoca di insorgenza, la rapidità di evoluzione, la variabilità del fenotipo e l'età di sopravvivenza, richiedendo quindi protocolli assistenziali specifici<sup>5</sup>.

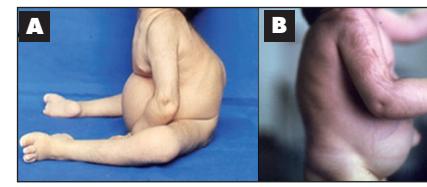
### Forma grave - MPS-I/H (sindrome di Hurler)

La MPS-I/H, pur rappresentando il prototipo di questo gruppo di affezioni, non è però la più frequente forma (1/144.000) (*Figura 2*). Nella presentazione classica della MPS-I/H a **6 mesi** di vita si osservano i primi segni clinici come cifosi toraco-lombare (gibbo) ed ernie (*Figura 3*), segni di distrosi, e una modesta epatosplenomegalia. Lo sviluppo psicomotorio è inizialmente nella norma.

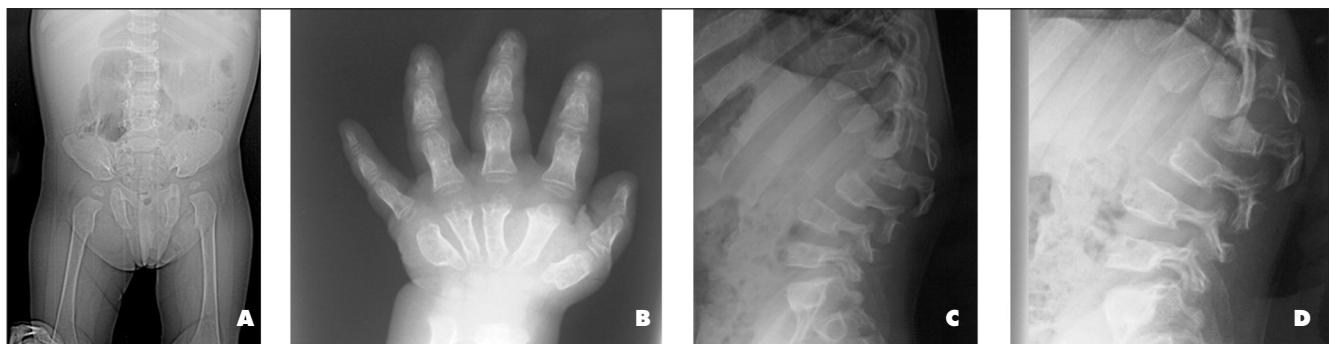
Tra **il primo e il secondo anno** (12-24 mesi) di vita i lineamenti del volto e l'epatosplenomegalia diventano più marcati, inizia a manifestarsi un ritardo psicomotorio, la cute si ispessisce, compaiono limitazioni alle grandi articolazioni e alterazioni scheletriche (*Figura 4*). L'instabilità atlanto-occipitale può determinare compressione midollare e sfociare successivamente in tetraparesi.

Tra **il secondo e il terzo anno** (24-36 mesi) la faccia assume aspetto “a mascherone di fontana” (*gargouille*) con sopracciglia marcate, peluria diffusa, radice del naso infossata, narici larghe e anteverse con corizza mucopurulenta, labbra ispessite, macroglossia e ipertrofia gengivale.

Oltre ai difetti sopra descritti, in alcuni pazienti l'accumulo cerebrale di GAG può determinare turbe della circolazione liquorale con idrocefalo, a



**Figura 3.** Segni di allarme della MPS-I/H. A) Gibbo dorso-lombare in bambino di 5 anni affetto da MPS-I in forma grave. B) Ernia omellicale in bambina di 2 anni e 6 mesi affetta da MPS-I in forma grave.



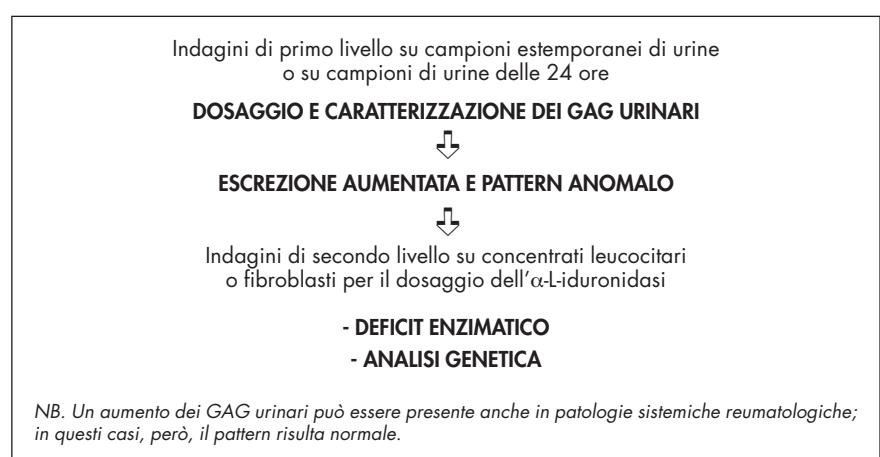
**Figura 4.** A) Rx bacino e arti inferiori: displasia delle anche e ipoplasia delle teste femorali in bambina di 6 anni. B) Rx mano: metacarpi corti e tozzi con disostosi e anomalie delle epifisi distali; disostosi delle falangi. Atrofia calcarea delle ossa. La paziente ha età anagrafica di 10 anni, ma età ossea riconducibile a 5. C-D) Rx rachide: gibbo dorsale in paziente di 6 anni. Dismorfismo dei corpi vertebrali lombari, con cifosi del tratto L1-L3 con fulcro tra L1 e L2 e apparente dislocazione di L2 posteriormente alle sottostanti vertebre.

volte senza segni conclamati di ipertensione endocranica. A carico dell'occhio è presente opacità corneale evidenziabile alla lampada a fessura, ma anche a occhio nudo nelle fasi avanzate, con possibilità di glaucoma. La funzione uditiva si riduce col tempo. La respirazione diventa rumorosa per ipertrofia adenotonsillare e spesso i pazienti presentano crisi di apnea nel sonno. Col tempo si possono evidenziare soffi cardiaci per accumulo di GAG nei lembi valvolari e occasionalmente restringimenti coronarici che determinano crisi di angina difficilmente diagnosticabili, data la situazione psichica dei pazienti. La motilità articolare si riduce determinando semiflessione degli arti e mani con il caratteristico aspetto "ad artiglio" e la crescita staturale si riduce. L'insieme delle anomalie scheletriche configura il quadro radiologico della "disostosi multipla" con differente espressività nelle varie forme di MPS-I.

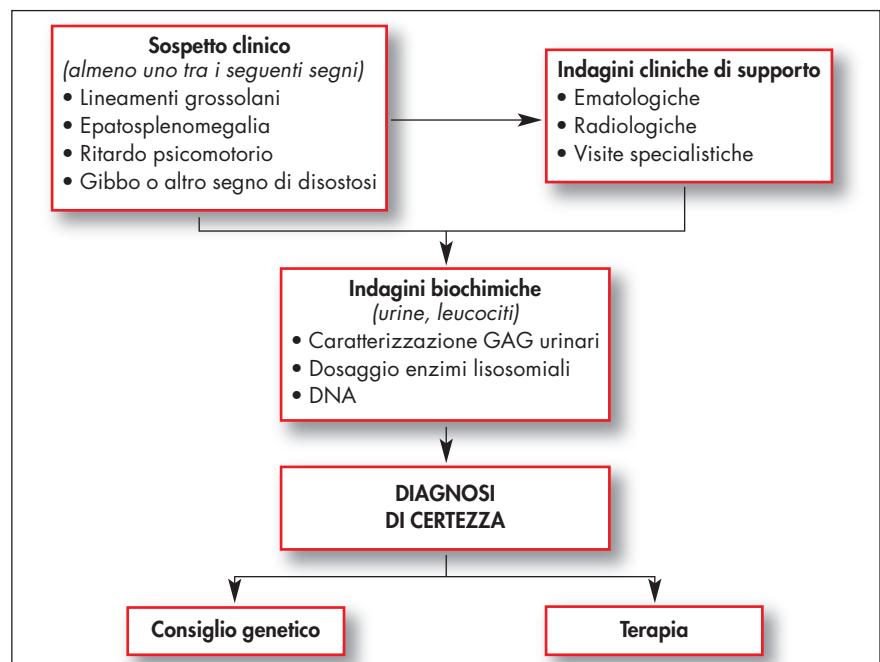
La regressione psichica è grave, mentre il comportamento dei pazienti è quieto e socievole. L'exitus si verifica entro la prima decade di vita per insufficienza cardiaca e/o complicanze respiratorie<sup>5</sup>.

#### Forma attenuata - MPS-I/S (sindrome di Scheie)

La MPS-I/S è considerata una malattia molto rara (1/500.000 nati) e probabilmente sottodiagnosticata, soprattutto in età pediatrica. Le principali manifestazioni cliniche sono modeste limitazioni articolari, lieve hepatomegalia (nel 50% dei casi) e opacità corneale a



**Figura 5.** Indagini di laboratorio per la diagnosi di MPS-I.



**Figura 6.** Iter diagnostico della MPS-I.

comparsa tardiva. Il quadro clinico si completa verso l'adolescenza. I pazienti presentano performance intellettive e statura normali. I lineamenti del volto possono apparire lievemente marcati, non Hurler-simili. Frequente è l'intersessamento valvolare aortico. La sindrome del tunnel carpale, rara in età pediatrica, è una condizione generalmente frequente. La prognosi è buona e la maggior parte dei pazienti raggiunge l'età adulta avanzata<sup>6</sup>.

### Forma intermedia - MPS-I H/S (sindrome di Hurler-Scheie)

La MPS-I H/S comprende pazienti che presentano fenotipo intermedio tra i casi precedenti (1/115.000 nati). Si manifesta nella seconda infanzia ed evolve lentamente, consentendo una sopravvivenza media tra i 20 e i 30 anni<sup>5</sup>.

### DIAGNOSI E TRATTAMENTO

L'iter diagnostico in caso di sospetta MPS-I è riportato nelle Figure 5 e 6.

I pazienti affetti da MPS-I possono essere trattati con trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) o con terapia enzimatica sostitutiva (TES) a seguito di esito diagnostico po-

sitivo. Il tipo di trattamento è deciso in funzione del grado di deterioramento delle funzioni intellettive e cognitive (l'enzima non attraversa la barriera ematoencefalica) e dell'età del paziente. Si tende a non trapiantare bambini con quoziente di sviluppo inferiore o uguale a 70/100<sup>4</sup> (Figura 7).

### Trattamento specifico

#### Trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE)

Per TCSE si intende il trapianto di cellule del midollo osseo, del sangue periferico o del cordone ombelicale da donatori familiari o non correlati. Il trapianto ricostituisce alcuni compartimenti del ricevente con cellule metabolicamente normali, inclusa la microglia nel sistema nervoso centrale. Dopo il trapianto, l'enzima normale viene rilasciato dalle cellule derivate dal donatore, captato e introdotto nelle cellule difettive del ricevente. Il TCSE è indicato nella forma grave di MPS-I perché è in grado di modificare l'evoluzione del danno neurologico. La TES viene comunque associata al trapianto, dalla diagnosi sino a quando si riscontra una produzione endogena stabile dell'enzima<sup>7,8</sup>.

Per prevenire il deterioramento delle funzioni mentali, il TCSE deve essere eseguito possibilmente entro i primi 12-24 mesi di vita (Figura 8) (elenco dei centri trapianto italiani: [www.aieop.org](http://www.aieop.org)). Negli ultimi anni il TCSE è diventato una procedura più sicura, con sopravvivenza superiore al 90% e l'uso del cordone ombelicale ha ridotto il rischio di rigetto. L'atteggiamento del trapianto porta a una rapida riduzione del substrato accumulato in diversi tessuti e organi. Il miglioramento o stabilizzazione della malattia a livello del sistema nervoso centrale richiede tempi più lunghi (Figura 9). Il trapianto non modifica significativamente l'evoluzione del danno scheletrico e possono essere necessari successivi interventi ortopedici. La terapia genica, in sperimentazione per altre malattie rare, potrebbe essere a breve una prospettiva clinica anche per la MPS-I.

#### Terapia enzimatica sostitutiva (TES)

Dal 2001, tra le nuove proposte terapeutiche per la MPS-I, si è aggiunta la TES con α-L-iduronidasi ricombinante (rhIDUA), alla dose di 100 U/kg a settimana (0,58 mg/kg/settimana). La TES si basa sull'infusione endovenosa dell'enzima lisosomiale ricombinante, da effettuarsi una volta alla settimana e da proseguire tutta la vita, in soggetti non trapiantati. L'enzima viene internalizzato dalle cellule del paziente e indirizzato, attraverso la via del mannosio-6-fosfato, verso i lisosomi. In alcuni pazienti, in particolare nei pazienti pediatrici, risulta difficile, stressante e doloroso il reperimento dell'accesso venoso periferico e, in questi

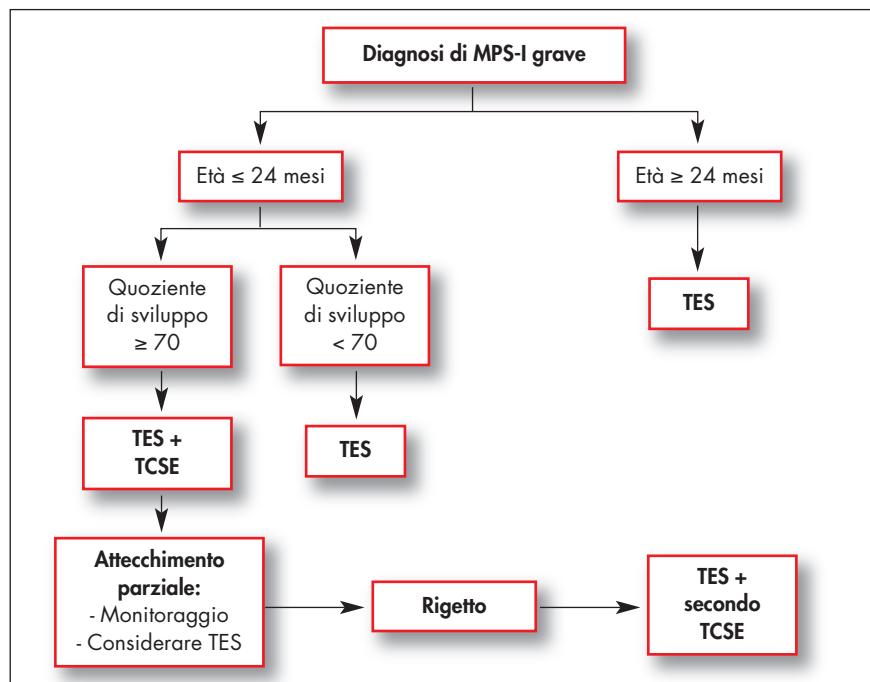
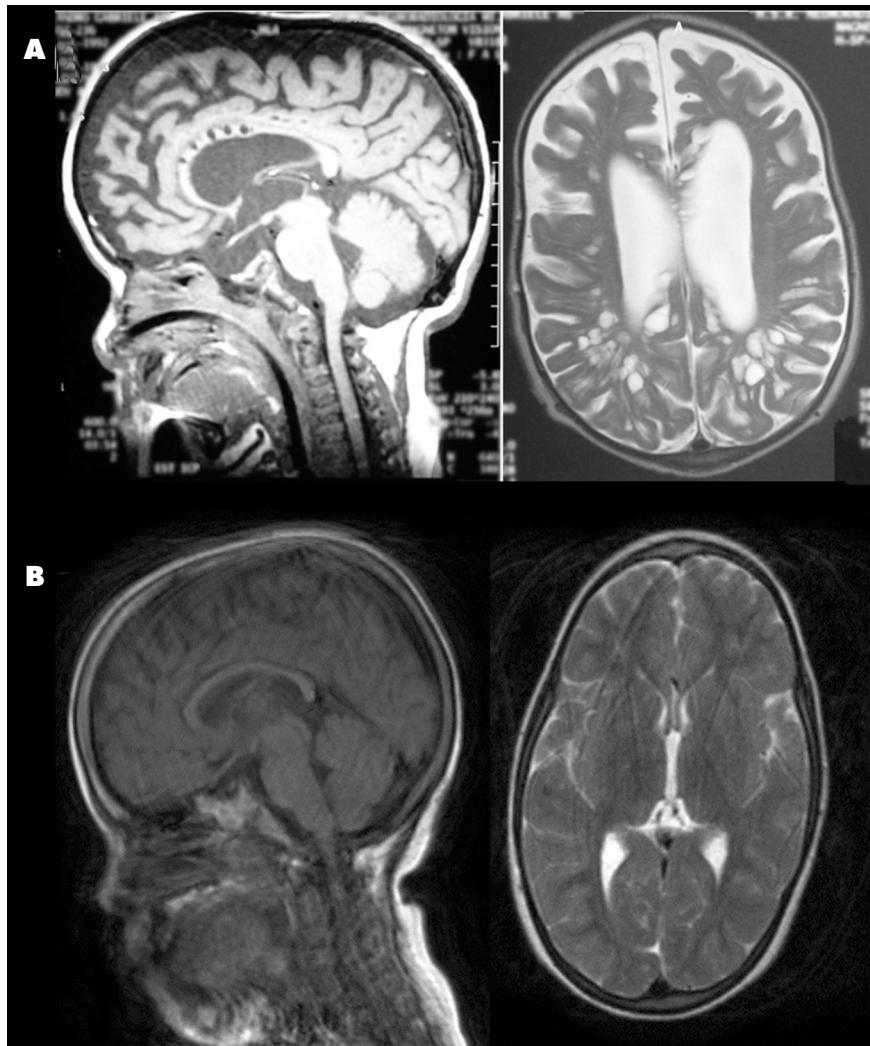


Figura 7. Algoritmo decisionale alla diagnosi di MPS-I grave.



Figura 8. A) Bambino di 8 anni con MPS-I grave, non trattato. B) Bambina di 8 anni con MPS-I grave, a 6 anni dal trapianto.



**Figura 9.** A) RMN cerebrale di bambino di 6 anni con MPS-I grave, non trattato. B) RMN cerebrale di un bambino di 6 anni e 9 mesi, con MPS-I grave, a 4 anni e 6 mesi dal trapianto.

casi, è consigliato posizionare un catetere venoso centrale (CVC) per il trattamento a lungo termine.

La TES, come mostrato dalle sperimentazioni cliniche, è in grado di ridurre significativamente l'escrezione urinaria di GAG, le dimensioni del fegato e della milza, migliorare la funzionalità respiratoria (riduzione di apnee notturne), la capacità vitale, il test del cammino dei 6 minuti, la motilità articolare e la cardiomiopatia, mentre ha scarso effetto sulle anomalie valvolari<sup>4,9,11</sup>. Non sono stati osservati miglioramenti dell'opacità corneale e delle alterazioni scheletriche preesistenti. È noto che, come in altre malattie lisosomiali, i diversi organi coinvolti nella

MPS-I rispondono in modo differente e con tempi diversi alla TES, probabilmente a causa della differente capacità di distribuzione dell'enzima nei diversi tessuti e all'età di inizio del trattamento. L'inizio precoce della TES, in particolare per le forme attenuate, sembra possa ritardare o prevenire l'insorgenza dei segni clinici della MPS-I<sup>12</sup>.

Il trattamento enzimatico con rhIDUA è ben tollerato sia in bambini che in adulti. Le reazioni di ipersensibilità al farmaco rappresentano gli effetti collaterali più frequenti ma sono di semplice gestione: comprendono febbre, reazioni cutanee nel sito di iniezione, rash, artralgie, cefalea, orticaria ricorrente, dolore addominale, brividi. Il

93% dei pazienti trattati con rhIDUA sviluppa anticorpi anti-enzima della classe IgG che non sembrano comunque limitare l'efficacia e la sicurezza della TES<sup>11</sup>.

Le linee guida internazionali per un adeguato *management* dei pazienti con MPS-I indicano la necessità di una diagnosi precoce per un trattamento efficace e ben tollerato, al fine di prevenire o ritardare la progressione della malattia e ottimizzare gli effetti benefici della TES con rhIDUA<sup>4</sup>.

#### Risultati attesi dal trattamento

La Tabella I riporta i risultati attesi dai due tipi di trattamento nella MPS-I (TCSE e TES); essi non sono tuttavia comparabili, data la diversa gravità dei quadri clinici e delle età di inizio del trattamento. Le esperienze in famiglie con un fratello maggiore già diagnosticato sono rare ma, in questi casi, la terapia si è dimostrata efficace per la prevenzione di MPS-II<sup>12</sup>.

#### Follow-up dei pazienti con MPS-I e trattamento palliativo

Il follow-up clinico è simile nei casi di TES o trapianto. Prevede valutazioni periodiche per diagnosi precoce delle complicanze e attuazione di trattamenti palliativi e per migliorare la qualità della vita. Negli ultimi dieci anni il numero di pazienti sottoposti a trattamenti palliativi è in continua crescita, grazie sia alle aspettative di vita migliore che alla maggiore esperienza sui trattamenti chirurgici e ai migliori trattamenti anestesiologici<sup>4</sup>. Nella Tabella II sono elencati i problemi clinici e gli interventi da consigliare ai pazienti quando l'intervento terapeutico può migliorare la qualità di vita.

#### Rischi anestesiologici

I pazienti affetti da MPS-I corrono rischi anestesiologici e devono far riferimento a centri specializzati con team anestesiologico a conoscenza dei rischi e munito di maschera laringea ed endoscopio a fibre ottiche. Tra le cause dell'aumentato rischio, che tendono a peggiorare con l'età e che sono solo parzialmente controllate dai trattamenti specifici vanno citate: ipertrofia e infiammazione delle mucose, il collo

### RISULTATI ATTESI DAL TRATTAMENTO

	TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE (TCSE)	TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA (TES)
<b>GAG urinari</b>	Normalizzazione dopo attecchimento	Riduzione a valori normali/poco superiori alla norma nel primo anno di terapia e successiva stabilizzazione
<b>Attività enzimatica leucocitaria endogena</b>	Normalizzazione dopo attecchimento	Non modificata
<b>Epatosplenomegalia</b>	Normalizzazione nella maggior parte dei casi	Riduzione volume organi nel primo e secondo anno e successiva stabilizzazione
<b>Funzione respiratoria</b>	Dati non disponibili	Migliora e/o si stabilizza nel 75% dei casi circa
<b>Infezioni respiratorie</b>	Riduzione frequenza e gravità	Riduzione frequenza e gravità
<b>Cuore</b>	Riduzione/normalizzazione cardiomiopatia ipertrofica Possibile stabilizzazione / rallentamento evoluzione danno valvolare	Riduzione/normalizzazione cardiomiopatia ipertrofica Possibile rallentamento evoluzione danno valvolare
<b>Rigidità articolare</b>	Buon effetto sulle grosse articolazioni, scarso effetto su quelle piccole	Nel primo-secondo anno migliorata performance al test del cammino di 6 minuti, estensione delle articolazioni, specialmente col supporto della fisioterapia
<b>Displasia anche, gibbo lombare, genu valgum</b>	Evoluzione migliore, ma i segni presenti al momento del trapianto non regrediscono	Scarsa modifica della storia naturale della malattia
<b>Instabilità cranio-cervicale e compressione cervico-spinale</b>	Può persistere anche dopo trapianto	Non modificata
<b>Occhio</b>	Scarso effetto. Riportati casi di opacità corneale	Non ha effetto
<b>Udito</b>	Riportati miglioramenti sia trasmissivi che neurosensoriali	Ha effetto sulla componente trasmissiva
<b>Crescita</b>	Risultati variabili spesso non soddisfacenti	Scarsi risultati. Crescita migliore nei bambini precocemente trattati
<b>Sviluppo psicomotorio</b>	Stabilizzazione del quoziente di sviluppo	Non ha effetto sul quoziente di sviluppo psicomotorio

Tabella I

corto, l'iperplasia di tonsille e adenoidi, l'epiglottide dislocata in alto, i restringimenti multipli di laringe e trachea, le malformazioni vertebrali. Ciononostante si consiglia intervento con sedazione per pazienti che possano trarne concreti benefici, a patto di garantire la sicurezza anestesiologica<sup>13</sup>.

#### **PRESA IN CARICO SOCIO-ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE**

Come accade per tutte le malattie rare e complesse, anche la MPS-I impone un'assistenza completa ai pazienti, coinvolgendo vari specialisti sia per gli aspetti medici che socio-sanitari, volti a garantire l'autonomia personale e l'integrazione nel contesto sociale. In questo percorso è coinvolta la famiglia sul piano affettivo, psicologico, pratico,

organizzativo e sociale. L'attuale normativa, non sempre nota o attuata, fornisce a medico e famiglie un riferimento sui diritti dei soggetti diversamente abili (*Box 1*).

#### **CONSULENZA GENETICA E DIAGNOSI PRENATALE**

La MPS-I è una malattia ereditaria autosomica recessiva. I genitori dell'individuo affetto sono entrambi portatori sani eterozigoti e, a ogni gravidanza, presentano il 25% di rischio di avere un figlio affetto. Inoltre, anche altri membri della famiglia potrebbero essere eterozigoti. L'identificazione degli eterozigoti avviene attraverso la dimostrazione di una mutazione del gene IDUA.

La diagnosi prenatale di MPS-I può

essere effettuata mediante la determinazione dell'attività enzimatica oppure attraverso lo studio delle mutazioni del gene IDUA sulle cellule fetali derivate da villocentesi (10<sup>a</sup>-12<sup>a</sup> settimana) o sugli amniociti ottenuti da amniocentesi (15<sup>a</sup>-18<sup>a</sup> settimana). In alcuni Paesi è possibile la diagnosi pre-impianto, secondo le normative vigenti<sup>2,14</sup>. In ogni caso deve essere chiaro che la diagnosi prenatale può essere offerta a una famiglia a rischio solo quando sia stata definita la diagnosi del proposito.

#### **PROSPETTIVE FUTURE: SCREENING NEONATALI E ALTRE TERAPIE**

##### **Gli screening neonatali**

Lo screening neonatale è un programma di salute pubblica atto all'individuazione di neonati a rischio per de-

<b>PROTOCOLLO ASSISTENZIALE DELLA MPS-I GRAVE</b>	
<b>PROBLEMA CLINICO</b>	<b>GESTIONE</b>
<b>Problemi ORL e respiratori</b>	
Rinorrea	Lavaggi nasali
Ipertrofia tonsille e adenoidi	Eventuale adeno-tonsillectomia
"Glue ear"	Eventuale siringotomia
Ipoacusia mista	Protesi acustiche
Ipsecrezione bronchiale	Fisioterapia
Rigidità e restringimento tracheale	Cautela intubazione per anestesia
Ipomobilità torace, infezioni ricorrenti	Fisioterapia, antibioticoterapia
Apnee nel sonno	Adeno-tonsillectomia, apnea-monitor, CPAP domiciliare
Ipertrofia aritenoidica (spesso legata a RGE)	Intervento di resezione
Insufficienza / ostruzione respiratoria non risolvibile altrimenti	Tracheostomia
<i>Controlli ORL secondo necessità clinica</i>	
<b>Problemi cardiaci</b>	
Valvulopatia mitralica e/o aortica	Profilassi per l'endocardite batterica. Eventuale intervento protesico
Miocardiopatia	Trattamento farmacologico (diuretici, beta-bloccanti)
Restringimento coronarico	
<i>Visita cardiologica e monitoraggio ECG, ECOcardio a cadenza annuale</i>	
<b>Problemi scheletrici</b>	
Rigidità articolare	Fisioterapia
Tunnel carpale	Intervento precoce per evitare danno irreversibile al nervo periferico
Instabilità crano-cervicale e compressione cervico-spinale	Decompressione cervicale e fusione vertebrale per evitare danni al tronco cerebrale
Cifosi lombare e altri problemi della colonna	Rari gli interventi di stabilizzazione
Genu valgum e displasia dell'anca	Molto dubbia l'efficacia di presidi ortopedici quali il busto
<i>Controllo Rx in flesso-estensione e RMN annualmente</i>	
<i>Controllo Rx colonna lombare</i>	
<b>Problemi all'apparato digerente</b>	
Ernie: inguinale e/o ombelicale	Correzione chirurgica
Ipoplastia denti, ipertrofia gengivale e linguale	Igiene cavo orale e controllo odonto-stomatologico
Difficoltà alimentari	Alimentazione semiliquida o enterale o PEG
<b>Problemi oculistici</b>	
Acuità visiva	Valutazione della retina; ERG e PEV
Glaucoma	Esame della cornea
Opacità corneale	Trattamenti farmacologici
	Trapianto di cornea
<b>Problemi neurologici</b>	
- Cranio: possibile idrocefalo iperteso (diverso da idrocefalo ex vacuo)	Eventuale derivazione
<i>Controllo RMN o TAC cerebrale</i>	
Epilessia	
<i>Controllo EEG</i>	
- Problemi neurologici periferici: compressione nervi periferici (tunnel carpale)	
<i>Possono essere indicati VCN, EMG e potenziali somatosensoriali (PESS)</i>	
<b>Vaccinazioni</b>	
Il bambino con MPS-I può eseguire le normali vaccinazioni, rivolgendosi al Centro trapianti più vicino.	

Tabella II

### Box 1 - I DIRITTI DEL PAZIENTE DIVERSAMENTE ABILE

#### Il diritto alla diagnosi: la certificazione di malattia rara

Il primo diritto del malato è la diagnosi della propria patologia (*Risoluzione ONU 48/96 - A/48/627*).

Il sospetto diagnostico formulato dal Medico di famiglia o dal Pediatra di libera scelta deve portare all'invio presso i Centri di diagnosi e cura (o presidi ospedalieri) della *Rete nazionale malattie rare* (ai sensi del D.M. n. 279/2001). Nel caso in cui nella propria Regione di residenza non vi siano centri specifici, l'assistito può rivolgersi a una struttura riconosciuta dalle altre Regioni. Il Centro, effettuata la diagnosi biochimica e/o molecolare, consegna alla famiglia la certificazione di malattia rara che deve essere presentata alla Unità Sanitaria Locale di residenza e conferisce il titolo all'esenzione dalla partecipazione alle spese per le prestazioni sanitarie relative alla patologia.

#### I diritti dei bambini e delle bambine in Ospedale

Le patologie croniche comportano un frequente ricorso alle ospedalizzazioni. La *Carta dei Diritti dei Bambini e delle Bambine in Ospedale* indica gli obiettivi umani per assicurare il rispetto dei diritti soggettivi: assoluta necessità di ricovero, durata minore possibile, vicinanza dei caregiver abituali (genitori) per tutta la durata della degenza, informazione dettagliata sulle condizioni cliniche e sulle terapie da attuare in modo che possano essere recepite in modo adeguato alle conoscenze e alle capacità di comprensione delle persone coinvolte, ricovero in strutture assieme a coetanei con medesime esigenze di crescita e di sviluppo, ambienti di ricovero che consentano di proseguire attività ludiche e ricreative.

#### Certificazione di invalidità civile e prestazioni economiche e assistenziali correlate

L'aumentato fabbisogno di cure e la ridotta autonomia richiedono un impegno economico per la famiglia di origine in termini di spese vive e di compensi per caregiver alternativi. Per questi motivi è importante adottare strumenti di sostegno sociale che si concretizzano nel riconoscimento di uno stato di invalidità civile.

L'invalidità civile per il minore di 18 anni corrisponde alla dimostrazione di difficoltà persistenti a svolgere compiti o funzioni proprie dell'età. Per i soggetti maggiorenni l'invalidità civile si configura attraverso la dimostrazione di menomazioni congenite o acquisite, anche progressive (insufficienze mentali derivanti da deficit sensoriali e funzionali), comportanti una riduzione della capacità lavorativa non inferiore a 1/3. L'iter per l'accertamento è stato modificato a partire dall'1 gennaio 2010 (art. 20 del D.L.n. 78/2009 convertito con modificazioni nella Legge 102 del 3 agosto 2009). La domanda deve essere inoltrata all'INPS esclusivamente per via telematica (applicazione InvCiv2010, sul sito [www.inps.it](http://www.inps.it)) dal medico curante (Medico di famiglia o Pediatra di libera scelta). Alla fine della procedura viene rilasciata una ricevuta con data e numero di protocollo (PIU).

L'accertamento avviene attraverso una Commissione Medica Integrata, che può esprimere un giudizio all'unanimità oppure a maggioranza. In questo ultimo caso il Responsabile del Centro medico legale territorialmente competente può disporre una seconda visita da effettuarsi entro 20 giorni.

L'accertamento della Invalidità Civile permette di beneficiare di Prestazioni economiche (Indennità mensile di frequenza, Assegno mensile, Pensione di Inabilità). L'indennità di accompagnamento è una prestazione economica valida per tutte le età e spetta a tutti gli inabili totali non autosufficienti o non autodeambulanti (anche di età inferiore a 3 anni: *Sentenza Corte Costituzionale 467/2002*).

L'accertamento di Invalidità Civile inoltre permette di beneficiare dell'erogazione di presidi già con il semplice PIU (il numero di protocollo garantisce accesso al servizio): pannolini, sedia a rotelle, stampelle, deambulatore, letto articolato, tutori, garze, siringhe, cateteri, apparecchiature salvavita, materiale di consumo per attrezzi salvavita.

L'accertamento dell'Invalidità Civile permette anche l'erogazione di specifica assistenza (interventi per la cura e la riabilitazione precoce della persona con handicap, specifici interventi riabilitativi e ambulatoriali, a domicilio o presso centri socio-riabilitativi ed educativi a carattere diurno o residenziale, fornitura e riparazione di apparecchi, attrezzi, protesi e sussidi tecnici necessari per il trattamento delle menomazioni).

#### Il diritto alla mobilità

Il diritto alla mobilità del paziente diversamente abile viene tutelato attraverso le normative che impongono l'abbattimento delle barriere architettoniche dagli edifici pubblici, dagli edifici privati, dall'edilizia residenziale pubblica, dagli uffici, dagli spazi e dai servizi pubblici (DPR 384/1978, L 41/1986, L 13/1989, DM 236/1989, DPR 503/1996). Sono previste agevolazioni fiscali per adeguare le strutture in tal senso: detrazioni IRPEF senza franchigia delle spese per trasporto in ambulanza, poltrone per inabili non deambulanti, apparecchi per fratture, ernie e correzione colonna, costruzione di rampe interne o esterne, trasformazione ascensore per contenere la carrozzella, mezzi necessari all'accompagnamento, alla deambulazione e al sollevamento dei disabili, indipendentemente dal fatto che beneficino dell'indennità di accompagnamento. È prevista una riduzione dell'aliquota IVA al 4% per l'acquisto di mezzi di trasporto o di sollevamento. Le ristrutturazioni edilizie per facilitare la mobilità interna sono sottoposte a un'aliquota IVA del 4%; le spese sostenute concorrono per il 36% alla detrazione dell'imponibile e per la quota eccedente si può chiedere una detrazione d'imposta del 19%.

Le spese per l'acquisto di mezzi di trasporto (nuovi o usati, anche non adattati) concorrono per il 19% alla detrazione di imposta una sola volta ogni 4 anni; l'IVA è ridotta al 4% e si ha diritto all'esenzione dal pagamento della tassa di circolazione (cilindrata < 2000 cc benzina e < 2800 cc diesel) e alle imposte di trascrizione sui passaggi di proprietà.

Altre agevolazioni fiscali riguardano le detrazioni per un figlio disabile a carico, l'intassabilità totale o parziale della quota ereditaria o del legato spettante al diversamente abile e la riduzione e/o sospensione al pagamento dell'ICI dei nuclei familiari con a carico un invalido civile per oltre il 75%.

#### Il diritto all'educazione

Il diritto all'educazione viene tutelato espressamente (Art. 38 della Costituzione, Circolare 33/1993, DPR 24-2-1994, L 162/1998). Il diritto non si limita all'apprendimento ma interessa tutto l'ambito educazionale, comprendendo aspetti quali il confronto con coetanei, l'autonomia personale, i mezzi e gli strumenti relazionali sociali.

In quest'ottica l'inserimento in una comunità scolastica di qualsiasi ordine e grado rappresenta uno strumento terapeutico e, per questo motivo, è stata sancita la garanzia dell'inserimento del bambino disabile sia negli asili nido pubblici (*Sentenza Corte Costituzionale 215/1987; Art. 12 della L 104/92*) che in tutte le scuole e gli istituti di istruzione di ogni ordine e grado, indipendentemente dalla presenza di difficoltà

di apprendimento o di altri ostacoli derivanti dalle disabilità. La frequenza scolastica rappresenta a tutti gli effetti un programma riabilitativo occupazionale e non può configurarsi come un "parcheggio" o un alleviamento del carico assistenziale per la famiglia. A questo scopo deve essere predisposto un Piano Educativo Individualizzato (PEI) che deve comprendere: **1.** una diagnosi funzionale educativa (*Momento conoscitivo dei punti di forza/debolezza e bisogni educativi speciali*); **2.** un profilo dinamico funzionale (*Momento di definizione di obiettivi e di scelte progettuali*); **3.** la definizione di attività, materiali e metodi di lavoro (*Definizione di tecniche e risorse di lavoro*); **4.** una verifica delle acquisizioni e dell'appropriatezza degli obiettivi (*Revisione e correzione*).

Le necessità speciali dell'alunno sono in parte soddisfatte direttamente dalla scuola per quanto riguarda sussidi tecnici e informatici (fax, modem, computer, telefono viva voce, schermo a tocco, tastiera espansa) e in parte con agevolazioni per gli acquisti da parte della famiglia (IVA 4 % ai sensi dell'*art. 3 della L 104/1992*), a patto che esista una prescrizione medico specialistica della ASL del collegamento funzionale tra menomazione e sussidio e un certificato dalla ASL attestante l'invalidità funzionale (motoria, o uditiva, o visiva, o del linguaggio) e il carattere permanente della stessa.

La scuola si fa carico di un insegnante dedicato di sostegno per sviluppare un metodo di apprendimento individualizzato delle nozioni e dei concetti (secondo le indicazioni del PEI), e il Comune di assistenti educativi (AEC) per soddisfare bisogni di autonomia personale (igiene, pasto, mobilità interna).

La continuità terapeutica durante l'orario scolastico è garantita dal Protocollo per la Somministrazione dei Farmaci a Scuola (Ministero della Pubblica Istruzione e Ministero della Sanità, 25/11/2005).

È possibile ottenere metodi di valutazione di profitto personalizzati sulle performance del paziente diversamente abile in tutti gli ordini e gradi della formazione scolastica e universitaria (quiz a risposta multipla anziché interrogazioni orali, scrittura elettronica anziché a penna).

#### **Il diritto all'integrazione sociale**

Il diritto all'integrazione sociale viene tutelato dapprima con l'inserimento nella popolazione scolastica e quindi nel mondo del lavoro (*L 482/1968; L 68/1999; DM 91/2000; Circ Min Lavoro e Prev Sociale 4/2000*). È previsto un collocamento obbligatorio per diversamente abili con riduzione della capacità lavorativa superiore al 45%, attraverso assunzione in aziende private e strutture pubbliche con più di 15 dipendenti, partiti politici, organizzazioni sindacali e sociali, o anche occupazioni con mansioni a domicilio o con modalità di telelavoro.

#### **Il congedo parentale**

Tra i presidi e le agevolazioni per sostenere la famiglia con un paziente diversamente abile a carico, è importante ricordare l'esistenza di congedi parentali: diritto al prolungamento fino a tre anni del periodo di astensione facoltativa dal lavoro, a condizione che il disabile non sia ricoverato a tempo pieno o, in alternativa, due ore giornaliere di permesso retribuito fino al compimento del terzo anno. Successivamente al terzo anno, chi assiste essendo parente fino al terzo grado ha diritto a tre giorni di permesso mensile (contribuzione figurativa, pari all'80%), fruibile anche in modo continuativo.

Il lavoratore pubblico o privato che assista con continuità figlio o affine entro il terzo grado ha diritto di scegliere, ove possibile, una sede di lavoro più vicina al proprio domicilio e non può essere trasferito in altra sede senza consenso.

Il permesso giornaliero è fruibile per il figlio disabile maggiorenne dal convivente anche se l'altro genitore non lavora o se siano presenti in famiglia altri soggetti non lavoratori in grado di prestare assistenza. Per il figlio maggiorenne non convivente devono ricorrere requisiti di continuità ed esclusività dell'assistenza (altro genitore che non lavora o assente) o mancanza di altri soggetti non lavoratori.

Il mancato possesso di patente da parte di un familiare non lavoratore convivente può essere motivo per la concessione dei permessi a favore di un familiare lavoratore convivente, a patto che non siano disponibili altri servizi di trasporto e solo per i giorni in cui tale necessità è rilevabile, anche se ricorrente o fissata in date prestabilite.

L'*Ar.t 3, c 106 della L 350/2003* ha abrogato la condizione che imponeva quale requisito della concessione dei permessi retribuiti che il disabile fosse in possesso di certificato di handicap grave da almeno cinque anni (vecchio *art. 4 bis della L 1204/1971*).

terminate malattie congenite, per intervenire in fase presintomatica ed evitare/ridurre mortalità, morbilità e disabilità precoci.

*L'American College of Medical Genetics*, costituito da specialisti in sanità pubblica, politica sanitaria, etica, nel 2006 ha identificato, tra le patologie che potrebbero essere in futuro considerate per l'inserimento nel programma di screening, alcune malattie lisosomiali tra cui la MPS-I. A favore del loro inserimento negli screening sono l'aumentata disponibilità di terapie - TES, SRT (inibizione della sintesi del substrato), TCSE - e la loro sottostima nella popolazione mondiale. Un problema fondamentale, ancora non risolto e con connotazioni etiche, è l'impossibilità di prevedere il fenotipo della malattia alla nascita, soprattutto per

l'MPS-I, l'unica per la quale il TCSE rappresenta il gold standard terapeutico nei casi più severi<sup>15</sup>.

Questo, tuttavia, non confuta la possibilità di effettuare lo screening neonatale. Sarà necessario somministrare l'enzima immediatamente dopo la nascita e seguire il paziente dal punto di vista neuroradiologico e dello sviluppo neuromotorio e cognitivo. Le forme severe dovranno essere identificate in centri specialistici per un insieme di segni e sintomi che comprenderanno l'analisi molecolare (esistono alcune mutazioni comuni note come severe: W42X e Q70X), segni neurologici e neurostrumentali. Per i pazienti portatori di mutazioni sicuramente gravi si potrà proporre, con una certa sicurezza e nei primi mesi di vita, il TCSE, per gli altri la decisione sarà sicuramente critica, e il

centro di riferimento insieme al team trapiantologico dovranno valutare caso per caso sulla base di criteri che sono ancora da definire. Sono anche in fase di studio programmi di ricerca per l'identificazione di biomarcatori per la malattia diversi dai GAG urinari.

#### **Prospettive di terapia genica per la MPS-I**

La terapia genica<sup>16</sup> rappresenta oggi una speranza terapeutica per le malattie metaboliche in quanto mira alla cura di malattie genetiche o acquisite attraverso il trasferimento di geni normali (terapeutici) mediante virus modificati non patogeni che veicolano le informazioni genetiche o biochimiche nelle cellule malate. La correzione può avvenire al di fuori dell'organismo del paziente (terapia genica *ex vivo*) o me-

### MESSAGGI CHIAVE

- La mucopolisaccaridosi di tipo I (MPS-I) è una delle forme più frequenti di malattie da accumulo lisosomiale (1 caso/60.000) e si trasmette con ereditarietà di tipo autosomico recessivo (deficit di  $\alpha$ -L-iduronidasi), enzima preposto alla degradazione di due glicosaminoglicani (GAG), fondamentali per la funzione del tessuto connettivo, delle cartilagini articolari, delle valvole cardiache.
- L'accumulo dei GAG nei lisosomi è responsabile di un interessamento multi-organico progressivo, con gravità variabile, riconducibile a tre livelli di espressività fenotipica: quelle gravi (sindrome di Hurler) a esordio precoce e associate a grave ritardo psicomotorio, quelle attenuate (sindrome di Scheie, molto rara, senza deficit intellettuale e lineamenti grossolani del volto) e quelle intermedie tra le due (sindrome di Hurler-Scheie).
- La sindrome di Hurler presenta lineamenti grossolani del volto, deterioramento cognitivo e intellettivo, epatosplenomegalia, opacità corneale precoce, miocardiopatia e valvulopatia, gravi anomalie scheletriche, broncopneumopatia ostruttiva e infezioni respiratorie frequenti, prognosi infastidita nella prima decade, se non trattata.
- L'indagine di I livello per la diagnosi prevede il dosaggio urinario dei GAG. Le indagini di II livello documentano su concentrati leucocitari o fibroblasti il deficit enzimatico. Le indagini di cui sopra vanno completate con l'analisi genetica.
- I pazienti con MPS-I possono essere trattati con trapianto di cellule staminali ematopoietiche (sopravvivenza > 90%) o con terapia enzimatica sostitutiva. Il tipo di trattamento dipende dal grado di deterioramento delle funzioni intellettive e cognitive (l'enzima sostitutivo non attraversa la barriera ematoencefalica) e dall'età del paziente. Si tende a non trapiantare bambini con QI < 70. La precocità della diagnosi è pertanto fondamentale.
- La presa in carico dei pazienti e delle famiglie con MPS-I coinvolge varie figure professionali, sia per gli aspetti medici che socio-sanitari. L'attuale normativa di legge, non sempre nota o attuata, fornisce un riferimento sui diritti dei pazienti diversamente abili.

diantre iniezione diretta del vettore virale nell'organismo malato (terapia genica *in vivo*).

La mucopolisaccaridosi è stata una delle prime malattie da accumulo lisosomiale nella quale sono stati proposti protocolli di terapia genica *ex vivo* con infezione di cellule di midollo autologhe (provenienti dallo stesso animale malato), reimpiantate dopo la correzione<sup>16-18</sup>. Con questa metodica sono stati trattati modelli animali della malattia (topi e cani affetti da MPS-I), che hanno mostrato benefici soprattutto nei casi sottoposti a terapia precoce<sup>19</sup>. In seguito a questi risultati preliminari è in fase di progettazione un trial clinico di fase I.

### Conflitto di interesse

M.D.R. ha ricevuto compensi come consulente per Genzyme.

C.D.V. ha ricevuto finanziamenti per la ricerca non vincolati da Actelion.

O.G. ha ricevuto compensi come speaker da Actelion, Biomarin, Genzyme e Shire HGT.

R.P. riceve finanziamenti per studi clinici, non vincolati per la ricerca, organizzazione di meeting scientifici e rimborsi spese per relazioni scientifiche a congressi da Biomarin, Genzyme, Shire HGT.

M.S. riceve finanziamenti non vincolati per la ricerca e organizzazione di meeting scientifici e rimborsi spese per attività seminariale da Actelion, Biomarin, Genzyme, Shire HGT.

G.A., M.C., M.C., G.V.C., E.L. C.M., F.P., A.R. e M.S dichiarano la non sussistenza di conflitti di interesse.

### Indirizzo per corrispondenza:

Giovanni Valentino Coppa  
email: g.v.coppa@univpm.it

### Bibliografia

1. Matalon R, Dorfman A. Hurler's syndrome, an  $\alpha$ -L-iduronidase deficiency. Biochem Biophys Res Commun 1972;47:959-64.
2. Pastores GM, Arn P, Beck M, et al. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I. Mol Genet Metab 2007;91:37-47.
3. Bach G, Friedman R, Weissmann B, Neufeld EF. The defect in the Hurler and Scheie syndromes: deficiency of  $\alpha$ -L-iduronidase. Proc Natl Acad Sci U S A 1972;69:2048-51.
4. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA; International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. Pediatrics 2009;123:19-29.
5. Terlato NJ, Cox GF. Can mucopolysaccharidosis type I disease severity be predicted based on a patient's genotype? A comprehensive review of the literature. Genet Med 2003;5:286-94.
6. Thomas JA, Beck M, Clarke JT, Cox GF. Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. J Inher Metab Dis 2010;33:421-7.
7. Boelens JJ, Prasad VK, Tolar J, Wynn RF, Peters C. Current international perspectives on hematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders. Pediatr Clin North Am 2010;57:123-45.
8. 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;6:55.
9. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. N Engl J Med 2001;344:182-8.
10. 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;144:581-8.
11. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. Pediatrics 2009;123:229-40.
12. Gabrielli O, Clarke LA, Bruni S, Coppa GV. Enzyme-replacement therapy in a 5-month-old boy with attenuated presymptomatic MPS I: 5-year follow-up. Pediatrics 2010;125:e183-7.
13. Walker RW, Darowski M, Morris P, Wraith JE. Anaesthesia and mucopolysaccharidoses. A review of airway problems in children. Anaesthesia 1994;49:1078-84.
14. Young EP. Prenatal diagnosis of Hurler disease by analysis of alpha-iduronidase in chorionic villi. J Inher Metab Dis 1992;15:224-30.
15. Reuser AJ, Verheijen FW, Bali D, et al. The use of dried blood spot samples in the diagnosis of lysosomal storage disorders-current status and perspectives. Mol Genet Metab 2011;104:144-8.
16. Cartier N, Aubourg P. Hematopoietic stem cell gene therapy in Hurler syndrome, globoid cell leukodystrophy, metachromatic leukodystrophy and X-adrenoleukodystrophy. Curr Opin Mol Ther 2008;10:471-8.
17. Metcalf JA, Ma X, Linders B, et al. A self-inactivating gamma-retroviral vector reduces manifestations of mucopolysaccharidosis I in mice. Mol Ther 2010;18:334-42.
18. Herati RS, Ma X, Tittiger M, Ohlemiller KK, Kovacs A, Ponder KP. Improved retroviral vector design results in sustained expression after adult gene therapy in mucopolysaccharidosis I mice. J Gene Med 2008;10:972-82.
19. Herati RS, Knox VW, O'Donnell P, D'Angelo M, Haskins ME, Ponder KP. Radiographic evaluation of bones and joints in mucopolysaccharidosis I and VII dogs after neonatal gene therapy. Mol Genet Metab 2008;95:142-51.