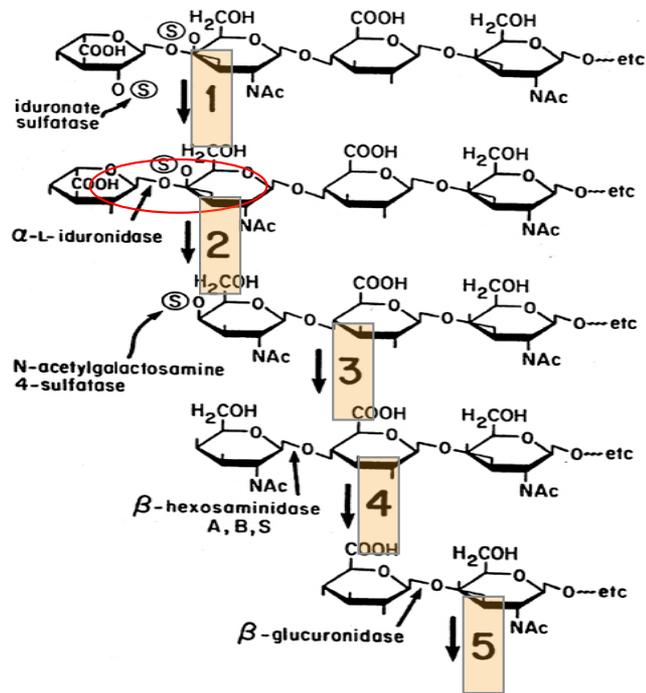


MUCOPOLISACCARIDOSI

Le **MUCOPOLISACCARIDOSI** sono malattie genetiche rare, rappresentano un sottogruppo delle **PATOLOGIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE (LSD)** causate dalla carenza di 1 degli 11* enzimi coinvolti nella **degradazione dei glicosaminoglicani (GAGs)**.

I GAGs SVOLGONO PREVALENTEMENTE FUNZIONI di SOSTEGNO e PROTEZIONE della MAGGIOR PARTE dei TESSUTI



- 1: MPS II
- 2: MPS I
- 3: MPS VI
- 4: Sandhoff
- 5: MPS VII

MUCOPOLISACCARIDOSI

Sono noti 11 enzimi la cui carenza è responsabile di 7 forme distinte di MPS

TIPO MPS	NOME	ENZIMA MANCANTE
MPS IH	Hurler syndrome	α -L-iduronidase
MPS IS	Scheie syndrome	α -L-iduronidase
MPS IH/S	Hurler-Scheie syndrome	α -L-iduronidase
MPS II	Hunter syndrome	Iduronate-2-sulfatase
MPS III A	Sanfilippo syndrome	heparan N-sulfatase
MPS III B		α -N-acetylglucosaminidase
MPS III C		acetyl-CoA: α -glucosaminide acetyltransferase
MPS III D		N-acetylglucosamine 6-sulfatase
MPS IV A	Morquio syndrome	galactose 6-sulfatase
MPS IV B		β -galactosidase
MPS VI	Maroteaux-Lamy syndrome	N-acetylgalactosamine 4-sulfatase
MPS VII	Sly syndrome	β -glucuronidase
MPS IX	Hyaluronidase deficiency (Natowicz) syndrome	hyaluronidase

SEGNI COMUNI tra le MPS

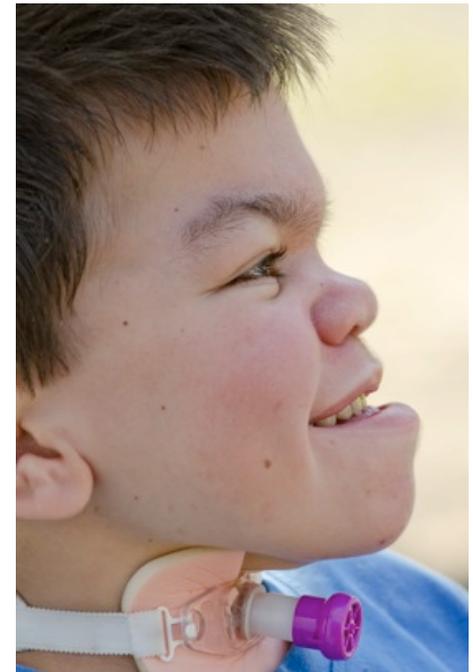
CARATTERISTICHE	MPS IH	MPS IS	MPS IH/S	MPS II	MPS III	MPS IV	MPS VI	MPS VII	MPS IX
Problemi cognitivi	-	+	+	+/-	-	+	+	-	+
Problemi comportamentali	+	-	-	+/-	+	-	-	+	?
Lineamenti grossolani del viso	+	+	+	+	+/-	+	+	+	-
Problemi cardiaci	+	+	+	+	-	+	+	?	?
Bassa statura	+	-	+/-	+	-	+	+	+	+

SINDROME DI HUNTER

Sindrome di Hunter

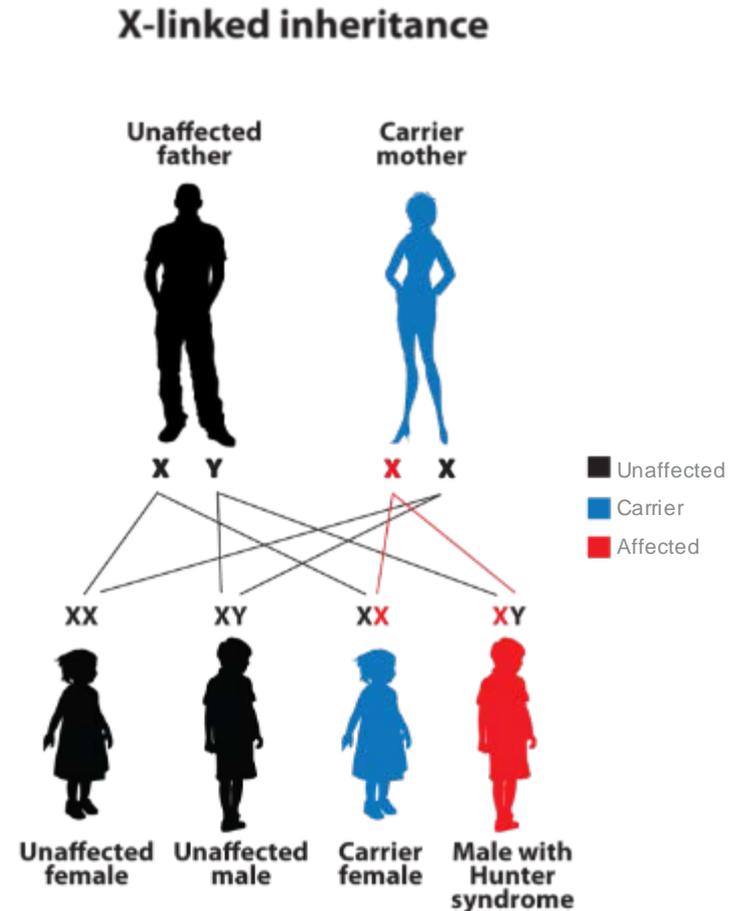
- Malattia metabolica cronica e progressiva
- La sintomatologia emerge fra i 2 e i 4 anni di età
- Grande varietà di segni e sintomi
- ~1:162,000 nati vivi 1:34000 nati maschi

Circa 1500 - 2000
pazienti nel mondo



Sindrome di Hunter - Genetica

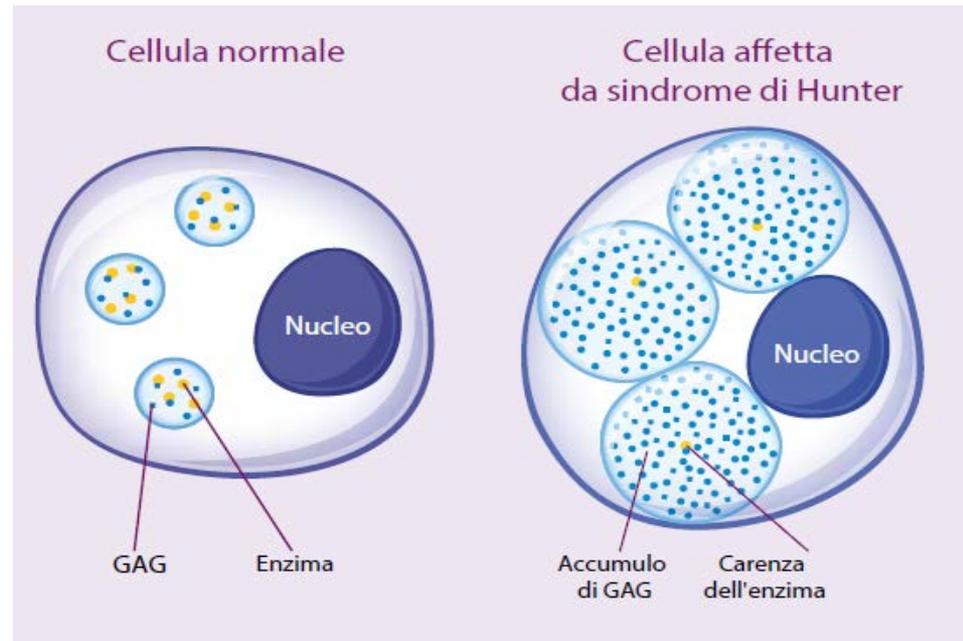
- Malattia genetica²
 - X-linked¹
 - Maschi affetti
 - Femmine generalmente asintomatiche¹ (tranne rari casi)³



1. Neufeld EF, Muenzer J. In: Scriver CR, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:3421-3452. 2. Muenzer J, et al. *Pediatrics*. 2009;124(6):1228-1239. 3. Tuschl K, et al. *Pediatr Neurol*. 2005;32(4):270-272. 4. Wraith JE, et al. *Genet Med*. 2008;10(7):508-516. 5. Meikle PJ, et al. *JAMA*. 1999;281(3):249-254.

Sindrome di Hunter- Meccanismo patogenetico

- Mucopolisaccaridosi: MPS II¹
- Carenza dell'enzima lisosomiale **iduronato-2—solfatasi (I2S)**⁴
 - I2S necessario per la degradazione di specifici glicosamminoglicani (GAGs): eparan solfato e dermatan solfato
 - Accumulo diffuso di GAG



1. Neufeld EF, Muenzer J. In: Scriver CR, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:3421-3452. 2. Muenzer J, et al. *Pediatrics*. 2009;124(6):1228-1239. 3. Tuschl K, et al. *Pediatr Neurol*. 2005;32(4):270-272. 4. Wraith JE, et al. *Genet Med*. 2008;10(7):508-516. 5. Meikle PJ, et al. *JAMA*. 1999;281(3):249-254.

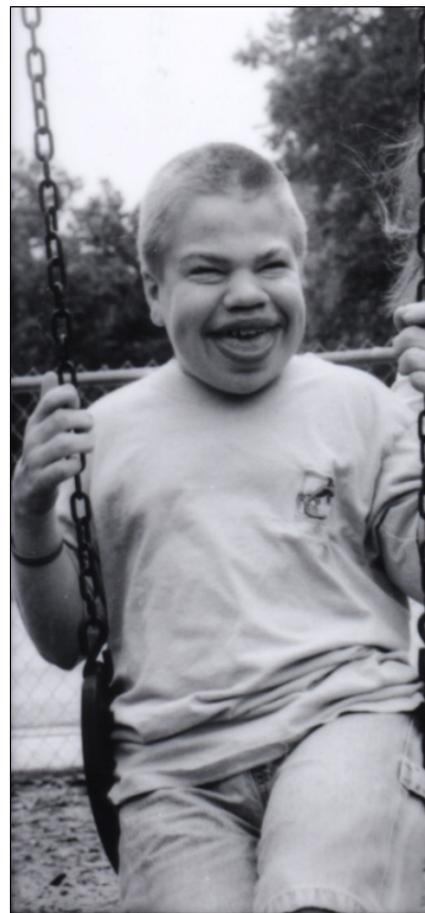
SINDROME di HUNTER: Spettro Clinico



MPSII

FORMA
ATTENUATA

- INIZIO INSIDIOSO
- INTELLIGENZA NORMALE
- ASPETTATIVA DI VITA VARIABILE



MPSII

FORMA
GRAVE

- INSORGENZA TRA I 2-4 ANNI
- PROBLEMI COGNITIVI
- ASPETTATIVA DI VITA TRA 10-15 ANNI

Neufeld & Muenzer. In: Scriver *et al.* The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 2001: 3430.
Photograph (left) reprinted with permission from the authors and McGraw-Hill.
Photo (right) from the Shire Human Genetic Therapies library of images.

Insorgenza



< Age 2

- Can be detected in utero; signs may not be apparent at birth
- First symptoms include common conditions in infants (hernia, cold, chronic runny nose, chronic ear infection) 5.5



Age 2–4

- Typical coarsening of facial features occurs
- Developmental decline usually observed between 18 and 36 months (can be accompanied by frequent ear infections, hearing loss)
- Progressive loss of skills may follow



Age 4–8

- Diagnosis may not be made until age 4 to 8 years for patients at the less severe end of the spectrum 7.9, 5.4, 17.1

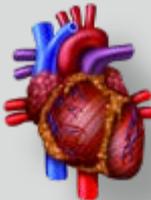


> Age 8

- Death usually occurs when patients are in their teens due to upper airway disease or heart failure
- Some patients with Hunter syndrome may live into their 20s, 30s, and beyond 5.6

SEGNI E SINTOMI

Segni e sintomi

Udito	Occhio	Polmoni	Cuore
<ul style="list-style-type: none"> Deficit uditivo (sia conduttivo che sensoriale) Sordità 7.12, 5.9 	<ul style="list-style-type: none"> Retina può degenerare 7.13 	<ul style="list-style-type: none"> Problemi respiratori possono evolvere a causa di tonsille ingrossate e adenoidi Frequenti infezioni via aeree inferiori 7.14, 5.10 	<ul style="list-style-type: none"> Valvole aortica e mitrale anormali con rigurgiti Leggera ipertrofia Rigidità valvolare 7.15, 5.11 
Altri organi	Sistema muscolo scheletrico		Sistema nervoso centrale
<ul style="list-style-type: none"> Epato e splenomegalia a causa di accumulo di GAG Ernia inguinale e ombelicale Diarrea cronica 7.16, 5.12 	<ul style="list-style-type: none"> Bassa statura Disostosi multipla Scoliosi Rigidità articolare Sindrome del tunnel carpale 7.17, 5.13 		<ul style="list-style-type: none"> Il coinvolgimento del CNS è variabile da nullo a molto grave <ul style="list-style-type: none"> Progressivo deterioramento delle capacità intellettuali Ritardo dello sviluppo compare da 2 a 4 anni Problemi comportamentali Convulsioni 7.18, 10.2, 3.12, 5.14 Idrocefalo comunicante 10.1, 7.19 

Lineamenti del viso

- Fronte prominente
- Naso appiattito
- Macroglossia
- Denti spaziosi
- Labbra carnose



Segni e sintomi frequenti

Ampia circonferenza cranica²

Problemi cognitivi
e comportamentali
(fenotipo grave)⁷

Lineamenti grossolani²

Otite media ricorrente
e frequenti infezioni
respiratorie^{7,8}

Rinorrea cronica⁸

Ostruzione progressiva
delle vie aeree²

Ingrossamento
di fegato e milza²

Ernia ombelicale²

Ernia inguinale²

Problemi scheletrici
e alle articolazioni
(disostosi multipla)²

Bassa statura⁷

Perdita dell'udito²

Compressione
del midollo spinale²

Cifosi e scoliosi^{1,8}

Valvulopatia⁷

Cardiomiopatia⁷

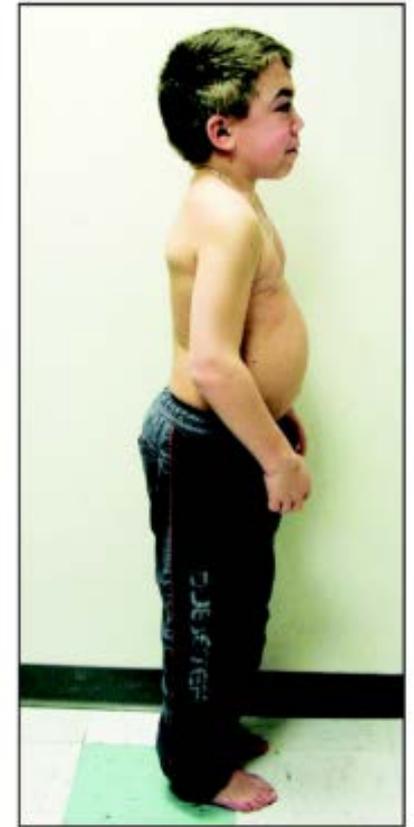
Diarrea acquosa
ricorrente⁸

Sindrome
del tunnel carpale²



Caratteristiche scheletriche e articolari

- **Problemi scheletrici e articolari (disostosi multipla)**, come progressiva rigidità articolare, contratture, riduzione della mobilità e dell'ampiezza di movimento, instabilità atlanto-assiale, vertebre e costole malformate, displasia dell'anca, ginocchio valgo e coxa valga²⁻⁴
- **Sindrome pediatrica del tunnel carpale** – che richiede spesso precoci e ripetuti interventi chirurgici^{2,5}
- **Lineamenti grossolani**, come naso appiattito, narici dilatate, arcate sopraccigliari prominenti, labbra spesse e mascelle grandi²
- **Cifosi e scoliosi**^{1,6}
- **Andatura e deambulazione anormali**
(p. es., andatura sulle punte dei piedi dovuta a retrazione del tendine di Achille)^{2,3}



**Mano
ad artiglio**



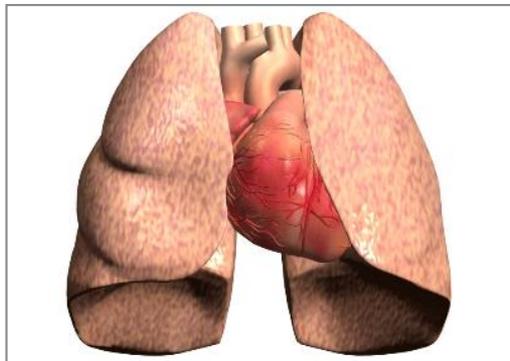
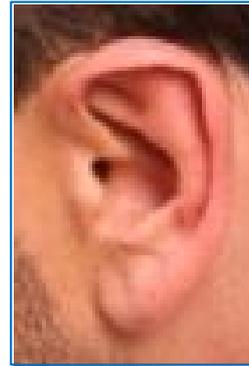
**Andatura
sulle punte**



Segni e sintomi: ORL e respiratorio

L'ingrossamento della lingua, l'ipertrofia delle tonsille e delle adenoidi e le alterazioni scheletriche a carico della mandibola e del collo contribuiscono tutte alla **progressiva ostruzione delle vie aeree**, che spesso si rivela una concausa di morte.

Le **infezioni recidivanti dell'orecchio** sono comuni, e quasi tutti i pazienti vanno incontro alla perdita progressiva dell'udito.

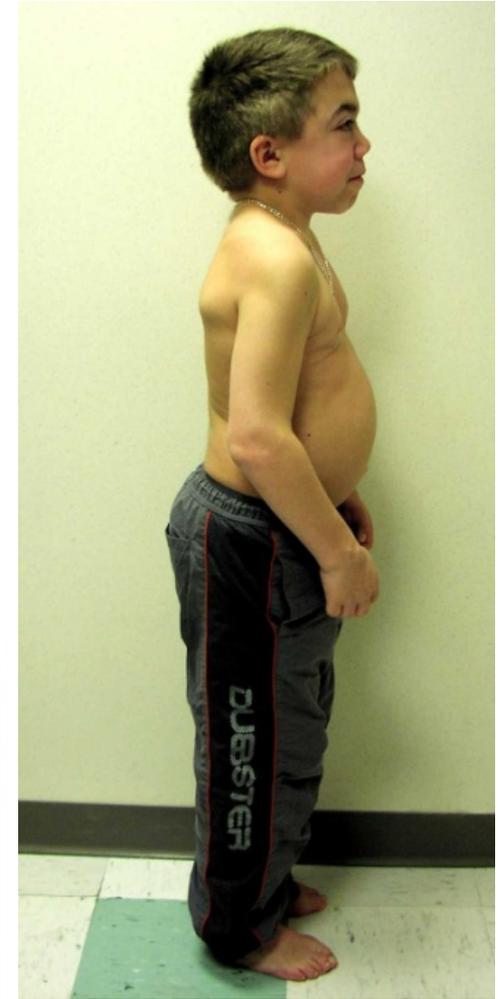
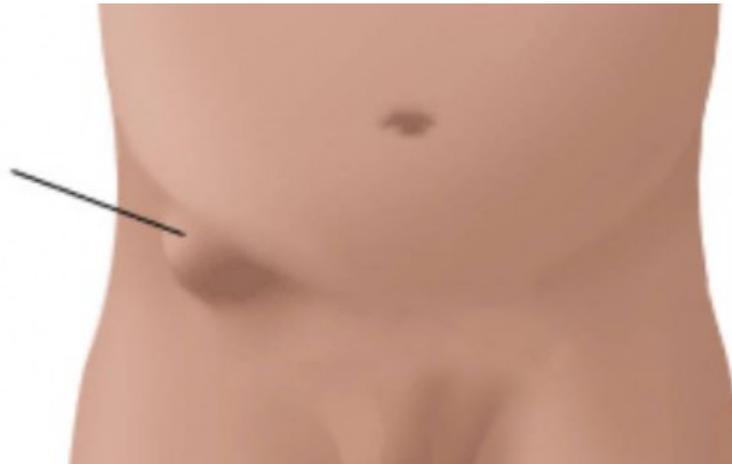


L'ostruzione progressiva delle vie aeree e le complicanze che ne derivano sono una causa comune di morte (es. infezioni frequenti delle vie respiratorie superiori, secrezioni dense, polmonite ricorrente, apnea notturna ecc.).

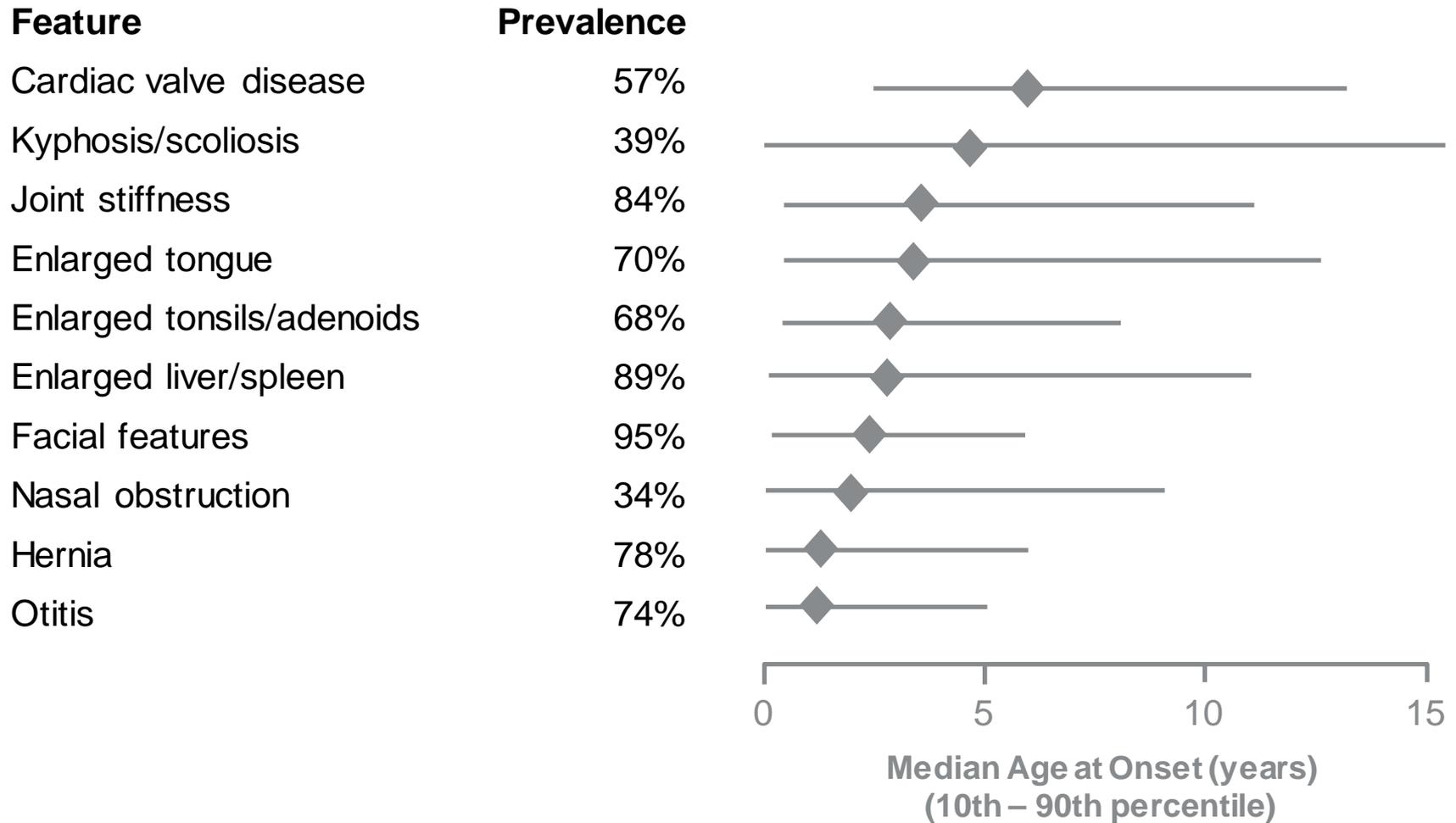
Segni e Sintomi: addominali

Epato-splenomegalia con conseguente ernia ombelicale ed inguinale.

Nei pazienti con e senza coinvolgimento neuronale è molto comune la diarrea cronica.



Hunter Syndrome: Prevalence and Median Age of Onset of Common Signs and Symptoms



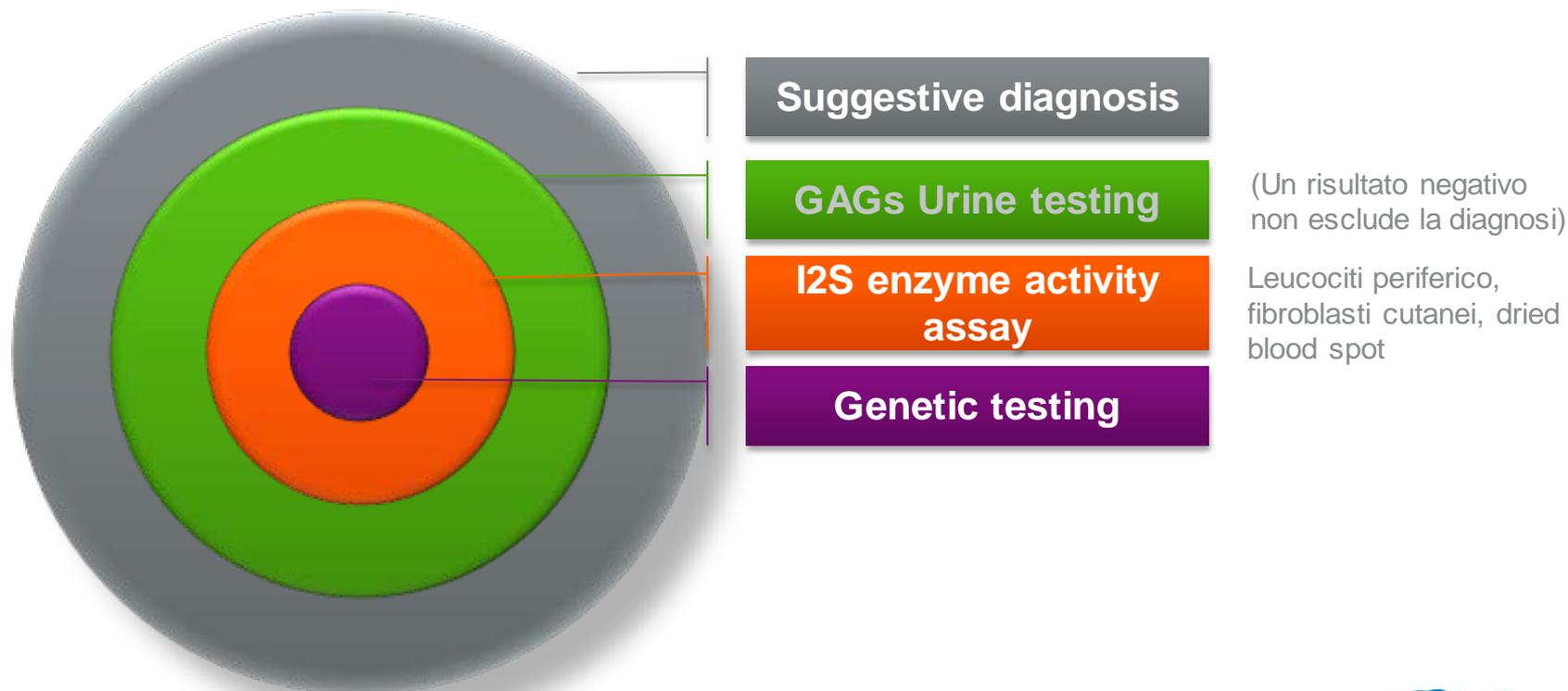
Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd,
Genetics in Medicine 10(7):508-516, ©2008.



DIAGNOSI

Diagnosi della MPS II

- Sospetto clinico sulla base di segni e sintomi
- Conferma diagnostica tramite test enzimatico e analisi genetica
- Centri specializzati



Diagnosi di laboratorio

DOSAGGIO DEI LIVELLI URINARI DEI GAGs

Rappresenta generalmente il primo screening per la MPSII

Non dà una valutazione della severità, Non distingue tra i sottotipi delle MPS, Possibili falsi negativi

ATTIVITA' ENZIMATICA I2S

L'attività enzimatica dell'I2S, rappresenta un test diagnostico, può essere misurata nei globuli bianchi del siero o nei fibroblasti della cute. La misurazione dell'attività dell'I2S non è direttamente proporzionale alla severità della patologia.

ANALISI GENETICA

L'analisi del DNA deve essere utilizzata per confermare la sindrome di Hunter negli uomini e per identificare le donne portatrici

DIAGNOSI PRENATALE

L'attività enzimatica dell' I2S può essere condotto sul liquido amniotico, villi coriali, sangue fetale

Flow chart diagnostica



Test preliminare:

rilevazione dei GAG urinari
(non è MPS II specifico)

Gold standard

diagnostico: analisi
enzima I2S nei leucociti,
fibroblasti o plasma.

Conferma diagnostica

finale: analisi genetica

Diagnosi pre-natale:

effettuata su cellule del
liquido amniotico, villi
coriali o cordone
ombelicale.

