

L'OVERLAP nella rigidità articolare delle mucopolisaccaridosi

Il ruolo del Cardiologo, del Radiologo e del Reumatologo-Pediatra

Pierluigi Russo, Alberto Gaeta, Francesco La Torre



XV congresso Nazionale del Gruppo di Studio di Reumatologia Pediatrica
Brindisi, 12 maggio 2017

Caso clinico 1

Anamnesi fisiologica e patologica remota

Pz di 10 anni di sesso maschile

Genitori non consanguinei

- Intervento di idrocefalo (a 3 mesi di vita)
 - Ritardo psico-motorio lieve moderato
 - Bassa statura
 - Ernia ombelicale ed ernie inguinali recidivanti
 - Otiti ricorrenti con ipoacusia trasmissiva di grado lieve
-

Anamnesi patologica prossima

- **Comparsa di dispnea e facile stancabilità**

durante lieve attività fisica

- **Richiesta Visita cardiologica**
-

Visita Cardiologica

Esame obiettivo

- Condizioni generali buone.
 - Toni cardiaci ritmici. Soffio diastolico 2/6
 - Murmure vescicolare fisiologico.
 - Organi ipocondriaci: Fegato e milza a 2 cm dall'arcata costale
-

Domanda 1

Quali esami prescrivereste in prima istanza?

1. Ecocardiogramma
 2. Esami di laboratorio
 3. ECG
 4. Ecografia addome
 5. 1 + 3
-

Domanda 1

Quali esami prescrivereste in prima istanza?

1. Ecocardiogramma
 2. Esami di laboratorio
 3. ECG
 4. Ecografia addome
 - 5. 1 + 3**
-

RR:	632
PR:	168
QRSD:	84
QT:	340
QTc:	428
P:	61
QRS:	114
T:	51

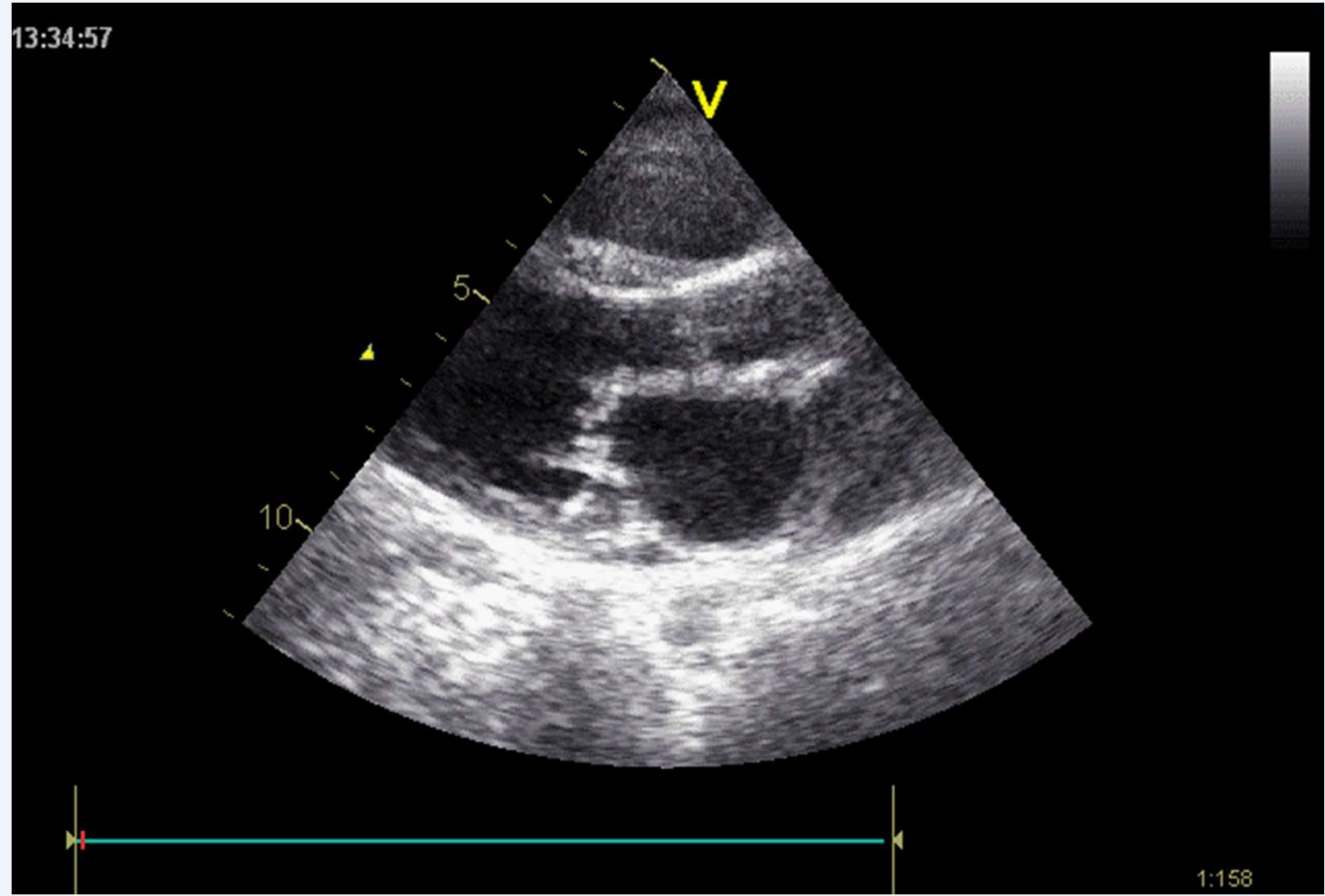
----- INTERPRETAZIONE ECG PEDIATRICO -----
RITMO SINUSALE
• SEGNI DI POSSIBILE INGRANDIMENTO ATRIALE SN
< fine delle dichiarazioni >
< fine delle note >

- Inserisci testo
- Modifica
- Elimina
- Annulla
- Ripeti

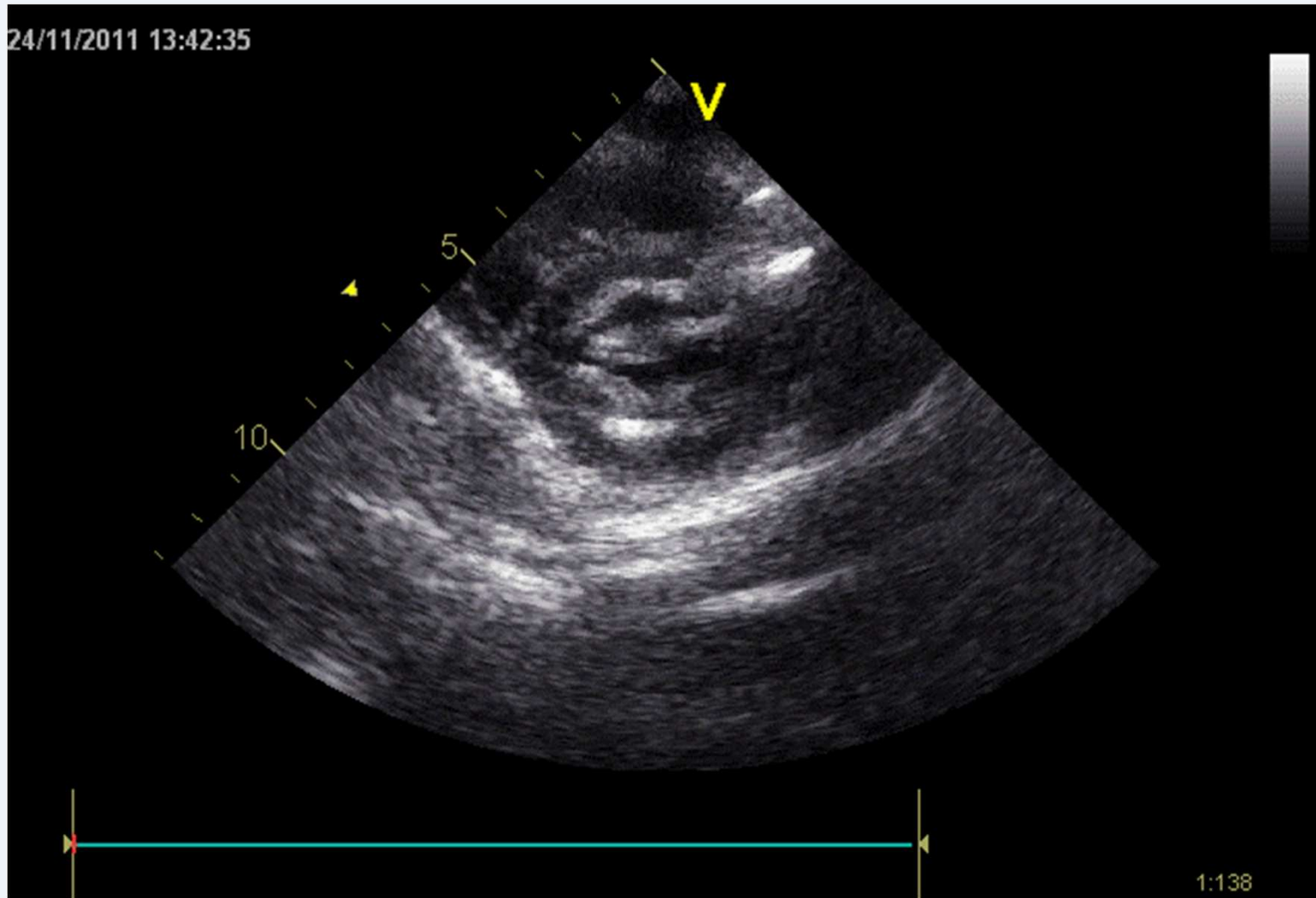
Maschio : 11 Anni

SEVERITÀ: NS





24/11/2011 13:42:35



ECOCOLOR DOPPLER CARDIACO

- Valvola mitralica con lembi fibrotici , retratti e ipomobili.
 - Calcificazione dell'anello
 - Stenosi mitralica medio severa
 - Aspetto valvolare mitralico
tipico della valvulopatia reumatica in fase avanzata
 - Lieve aumento dello spessore delle pareti ventricolari sinistre
-

Domanda 2

Quali altri esami prescrivereste?

1. Holter cardiaco
 2. Esami di laboratorio
 3. RM cardiaca
 4. Ecografia addome
 5. 2 + 3
-

Domanda 2

Quali altri esami prescrivereste?

1. Holter cardiaco
 - 2. Esami di laboratorio**
 3. RM cardiaca
 4. Ecografia addome
 5. 2 + 3
-

Esami di laboratorio

- **nella norma** Emocromo, VES (8 mm) PCR, ferritina, CPK, LDH, urine, **tampone faringeo**, enzimi cardiaci.
- TAS 510 UI/ml

➤ Richiesta **Visita Reumatologica Pediatrica**

Visita Reumatologica Pediatrica

Esame obiettivo

- Condizioni generali buone.
- Toni cardiaci ritmici. Soffio diastolico 2/6.
- Murmure vescicolare fisiologico.
- Addome: presenza di ernia ombelicale.
- Organi ipocondriaci: Fegato e milza a 2 cm dall'arcata costale
- Lieve ritardo psico-motorio.

Esame obiettivo reumatologico

- Lieve gibbo dorso-lombare
 - Scapole alate con sporgenza laterale destra
-

Domanda 3

Quale potrebbe essere l'ipotesi diagnostica?

1. Sindrome di Noonan
 2. Fibroelastosi endocardica
 3. Malattia Reumatica (cardite Indolente)
 4. Sindrome di Roberts
 5. Artropatia non infiammatoria
-

Domanda 3

Quale potrebbe essere l'ipotesi diagnostica?

1. Sindrome di Noonan
 2. Fibroelastosi endocardica
 3. Malattia Reumatica (cardite Indolente)
 4. Sindrome di Roberts
 5. **Artropatia non infiammatoria**
-

Test di screenig :DBS (dried blood spot)



SN

Do not touch sample area.¹²
Do not use if damaged.¹³

Patient Surname¹

Patient Forename²

Date of Birth³

Sex⁴ M F Date of Collection⁵

Patient Identification Number⁶

Requesting Physician⁷

Hospital Name⁸

Address

Country⁹

Telephone

E-mail

Test Requested:¹⁰ Fabry Disease Pompe Disease Gaucher Disease MPS I

Top Copy: Requesting Physician^{11a}

EC REP GE Healthcare Ltd
Fossil Farm Industrial Estate,
Cradli, Cr14 7TJ, UK

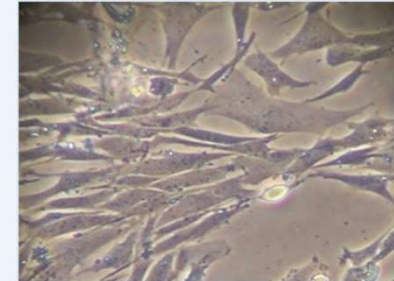
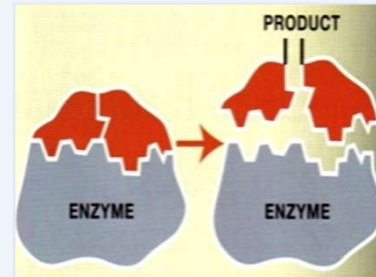
GE Healthcare
Bio-Sciences Corp.
14 Walkup Drive
Westborough, MA
01581-1019, USA

Please remove this stub before returning

alfa-Iduronidasi :

MPS I (S. di Hurler-Scheie)

Attività enzimatica su
leucociti o fibroblasti



INDAGINE MOLECOLARE DEL DNA



Utile per la pianificazione familiare (diagnosi prenatale)
ed elemento di guida per scelte terapeutiche:

Trapianto di midollo

Terapia enzimatica

Terapia genica

Soluzione caso clinico

Diagnosi: Mucopolisaccaridosi I (tipo Hurler-Schie)

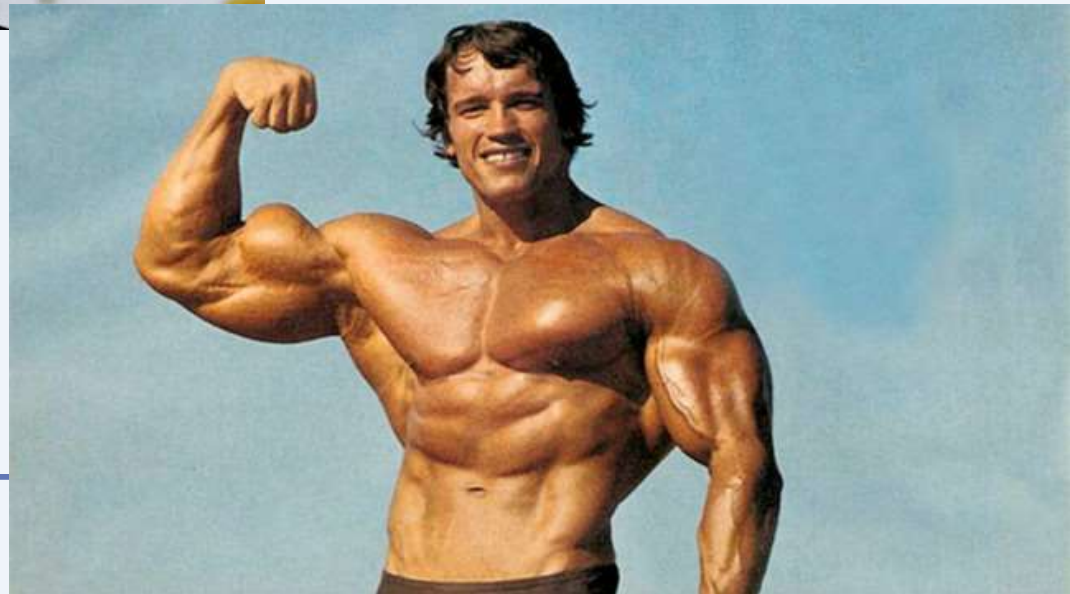
- Limitazioni articolari
- Alterazioni scheletriche
- Valvulopatia mitralica
- Ipoacusia
- Epato-splenomegalia
- Bassa statura
- Ernie addominali
- Ritardo Psico-motorio



Decorso clinico

- Subito dopo la diagnosi (**10 anni**) iniziata ERT
 - **A 14 anni** eseguito intervento di sostituzione valvolare mitralica con protesi meccanica
-

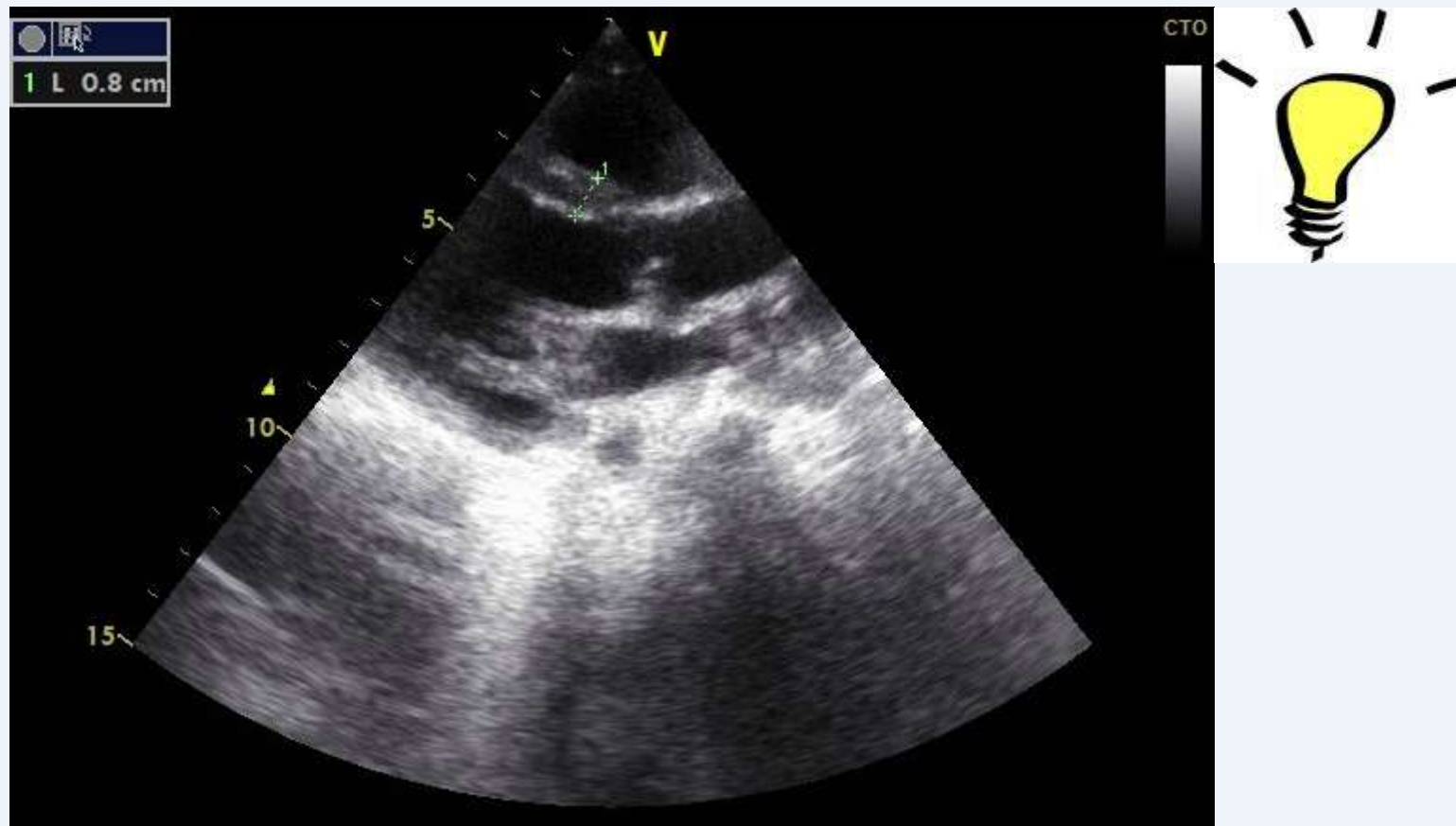
IPERTROFIA



Pierluigi Russo, 2017

MPS 1 8 mesi

Aumento dello spessore del setto interventricolare



Fatal coronary artery disease in an infant with severe mucopolysaccharidosis type I.

[van den Broek L](#)¹, [Backx AP](#), [Coolen H](#), [Wijburg FA](#), [Wevers R](#), [Morava E](#), [Neeleman C](#).

[Pediatrics](#). 2011 May;127(5):e1343-6. doi: 10.1542/peds.2009-2047

Abstract

A previously healthy **10-month-old boy** was referred to our hospital because of coarse facial features that were suggestive of lysosomal storage disease. Apart from noisy respiration, there was no medical history. Elevated levels of urinary glycosaminoglycans and complete deficiency of leukocyte α -L-iduronidase indicated severe mucopolysaccharidosis type I. A chest radiograph revealed a markedly enlarged heart, and **echocardiography revealed hypertrophic cardiomyopathy**. While hematopoietic stem cell transplantation was being planned, progressive cardiac failure developed **with a striking hypokinesia of the left-ventricle free wall**. In combination with ischemic changes on the **electrocardiogram, this was suggestive of coronary artery disease**. Results of coronary echo Doppler interrogation were inconclusive, and intravascular ultrasound in this little infant was not feasible. Despite the patient's small size, a successful **selective coronary angiography was performed and revealed diffuse narrowing of the left coronary artery** with collateral flow from the right coronary artery. Enzyme-replacement therapy was started immediately in an attempt to improve myocardial performance. Evaluation after 3 months, however, revealed complete obliteration of the left coronary main stem with diffuse hypokinesia/akinesia of the left ventricle. **At the age of 13 months the boy died of terminal cardiac failure**. This case report illustrates the importance of considering early development of coronary artery disease in children with severe mucopolysaccharidosis type I and cardiomyopathy.



Permanent Transfemoral Pacemaker Implantation in a Child with Maroteaux Lamy Syndrome

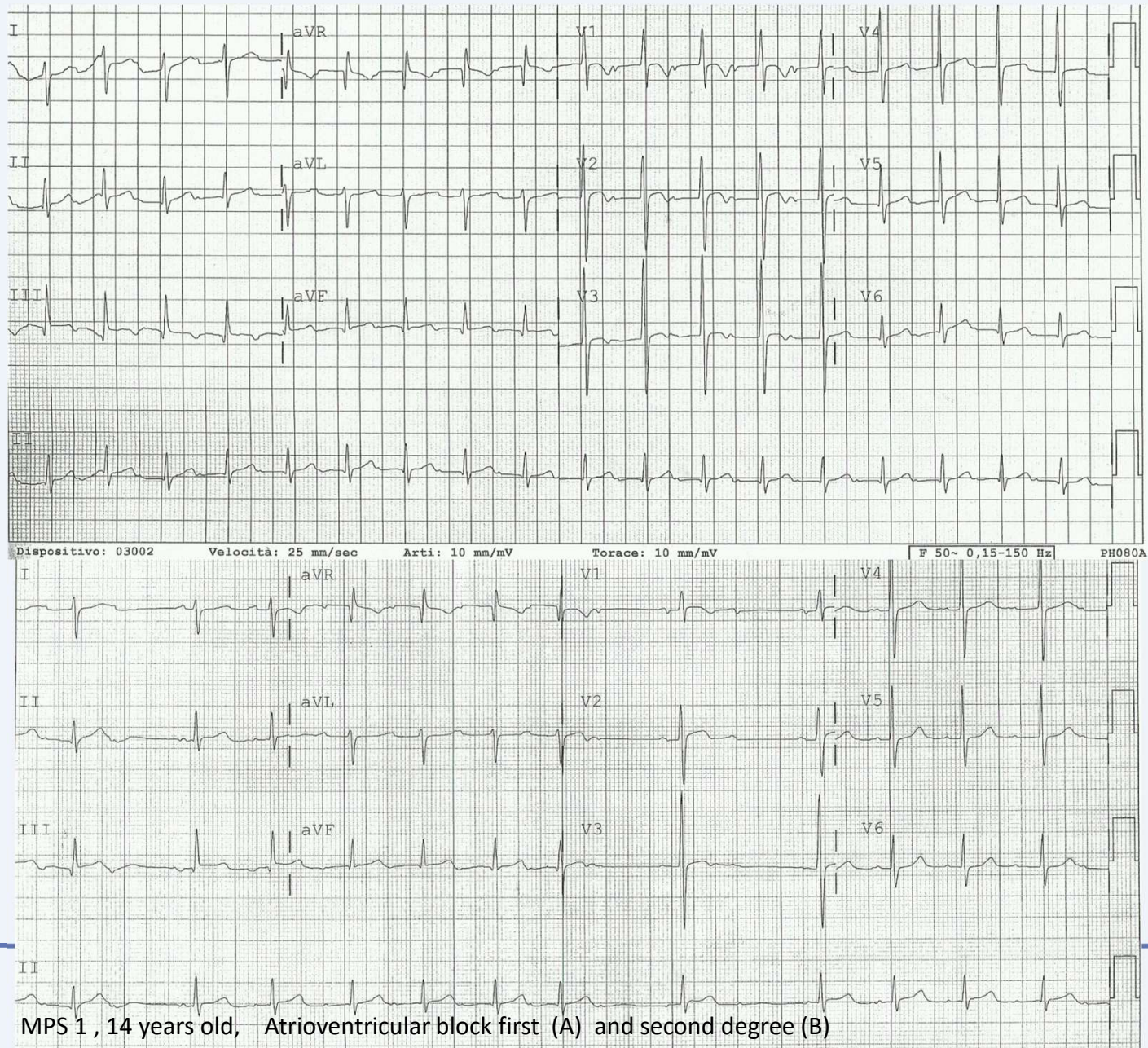
Authors

EMBIYA DILBER,ALPAY CELIKER,TEVFIK KARAGÖZ,H. SERAP KALKANOĞLU

Abstract

Implantation pace maker in a Child with MPS VI Syndrome. Permanent transfemoral pacing has been described as an alternative route in patients in whom the superior venous approach is not feasible. This report describes the use of the femoral venous approach to insert a permanent pacemaker in a child with Maroteaux Lamy syndrome who has **complete atrioventricular block** and abnormal subclavian venous anatomy. Transfemoral pacing may be a suitable alternative in children with short stature.

DISTURBI DELLA CONDUZIONE ATRIO VENTRICOLARE



[Int J Mol Sci](#). 2016 Dec; 17(12): 2004

Aortic Root Dilatation in Mucopolysaccharidosis I–VII

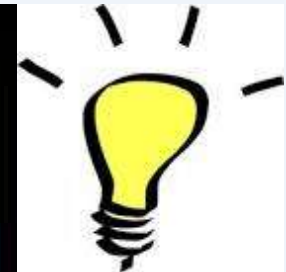
[Meena Bolourchi](#)^{1,2}, [Pierangelo Renella](#)^{1,2,3} and [Raymond Y. Wang](#)^{2,4,*}

Abstract

The prevalence of aortic root dilatation (ARD) in mucopolysaccharidosis (MPS) is not well documented. We investigated aortic root measurements in 34 MPS patients at the Children's Hospital of Orange County (CHOC). The diagnosis, treatment status, age, gender, height, weight and aortic root parameters (aortic valve annulus (AVA), sinuses of Valsalva (SoV), and sinotubular junction (STJ)) were extracted by retrospective chart review and echocardiographic measurements. Descriptive statistics, ANOVA, and paired post-hoc *t*-tests were used to summarize the aortic dimensions. Exact binomial 95% confidence intervals (CIs) were constructed for ARD, defined as a *z*-score greater than 2 at the SoV. The patient age ranged from 3.4–25.9 years (mean 13.3 ± 6.1), the height from 0.87–1.62 meters (mean 1.24 ± 0.21), and the weight from 14.1–84.5 kg (mean 34.4 ± 18.0). The prevalence of dilation at the AVA was 41% (14/34; 95% CI: 25%–59%); at the SoV was 35% (12/34; 95% CI: 20%–54%); and at the STJ was 30% (9/30; 95% CI: 15%–49%). The highest prevalence of ARD was in MPS IVa (87.5%). There was no significant difference between mean *z*-scores of MPS patients who received treatment with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) or enzyme replacement therapy (ERT) vs. untreated MPS patients at the AVA (*z* = 1.9 ± 2.5 vs. *z* = 1.5 ± 2.4; *p* = 0.62), SoV (*z* = 1.2 ± 1.6 vs. *z* = 1.3 ± 2.2; *p* = 0.79), or STJ (*z* = 1.0 ± 1.8 vs. *z* = 1.2 ± 1.6; *p* = 0.83). **The prevalence of ARD was 35% in our cohort of MPS I–VII patients.** Thus, we recommend screening for ARD on a routine basis in this patient population.

MPS I 5 a

Dilatatione del bulbo aortico



[J Inherit Metab Dis.](#) 2007 Oct;30(5):820.

Successful treatment of severe heart failure in an infant with Hurler syndrome.

[Hirth A](#) [Berg A](#) [Greve G](#)

Abstract

Hurler syndrome (MPS IH) is the most severe form of mucopolysaccharidosis type I. It is caused by deficiency or absence of the enzyme alpha-L-iduronidase. Cardiac involvement includes cardiomyopathy and valve and coronary pathology. Cardiomyopathy causing symptoms in an infant with MPS IH carries a very poor prognosis. **We describe a previously healthy 10-week-old boy who was admitted to hospital critically ill with severe heart failure.** Echocardiography on admission showed severe dilatation of the left ventricle and moderate insufficiency of the left-sided cardiac valves. Accumulation of heparan sulfate and dermatan sulfate substrates in the urine and leukocyte analysis confirmed the diagnosis of MPS IH. **Enzyme replacement therapy (ERT)** with intravenous laronidase at a standard dosage of 100 U/kg weekly was started soon after. This improved the child's general clinical wellbeing dramatically. His cardiac function improved steadily over a period of months. Stem cell transplantation from cord blood is not available in Norway and he underwent successful transplantation from an unrelated **bone marrow donor at the age of 11 months**. ERT was stopped four months later. At the age of 26 months his heart function is close to normal and he is currently on no medication. This report highlights three important clinical issues: (1) MPS IH must be considered in infants with cardiomyopathy; (2) early ERT may have a significant impact on short-term outcome in children less than 18 months old with severe cardiomyopathy; (3) our report confirms that patients in poor condition benefit from ERT before stem cell transplantation.

Endocardial fibroelastosis in mucopolysaccharidosis type VI.

[Fong LV](#), [Menahem S](#), [Wraith JE](#), [Chow CW](#).
[Clin Cardiol](#). 1987 Jun;10(6):362-4

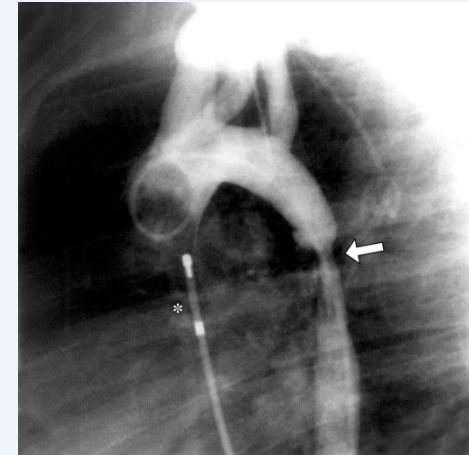
Abstract

This case report describes two siblings less than 1 year of age who presented severely ill with a dilated cardiomyopathy. Full blood examination in both cases revealed marked granularity of neutrophils suggestive of mucopolysaccharidosis **type VI**. There were no physical features of a mucopolysaccharidosis but biochemical evaluation confirmed mucopolysaccharidosis type VI in both children. Autopsy in one patient confirmed endocardial fibroelastosis and electron microscopy of fibroblasts in the myocardium showed distention with membrane-bound vacuoles, consistent with a mucopolysaccharidosis. **These siblings developed endocardial fibroelastosis before other clinical manifestations of the mucopolysaccharidosis.** Assessment for metabolic causes of a cardiomyopathy is important, as cardiac disease may be the initial manifestation of a metabolic disease.

PMID: 3109796

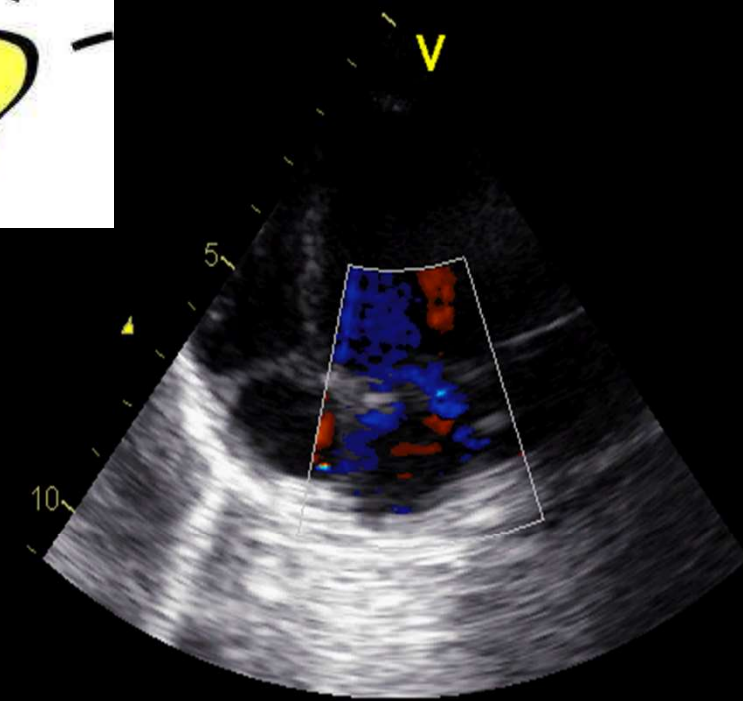
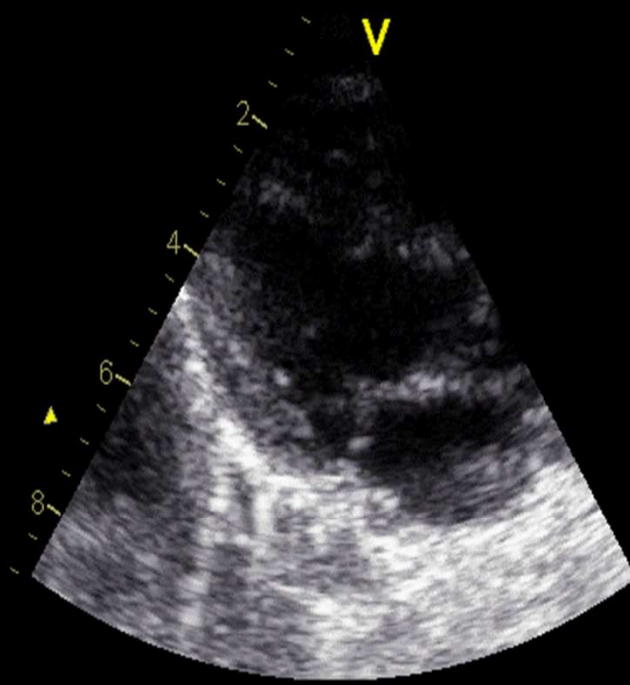
ALTRE CONSEGUENZE

- Arteriopatia dell'aorta toracica con tortuosità e restringimento a vari livelli



- Ipertensione arteriosa
 - Ipertensione polmonare:
-

22/09/2009 14:30:25



1:88

MPS 1 8 mesi

09:44:32

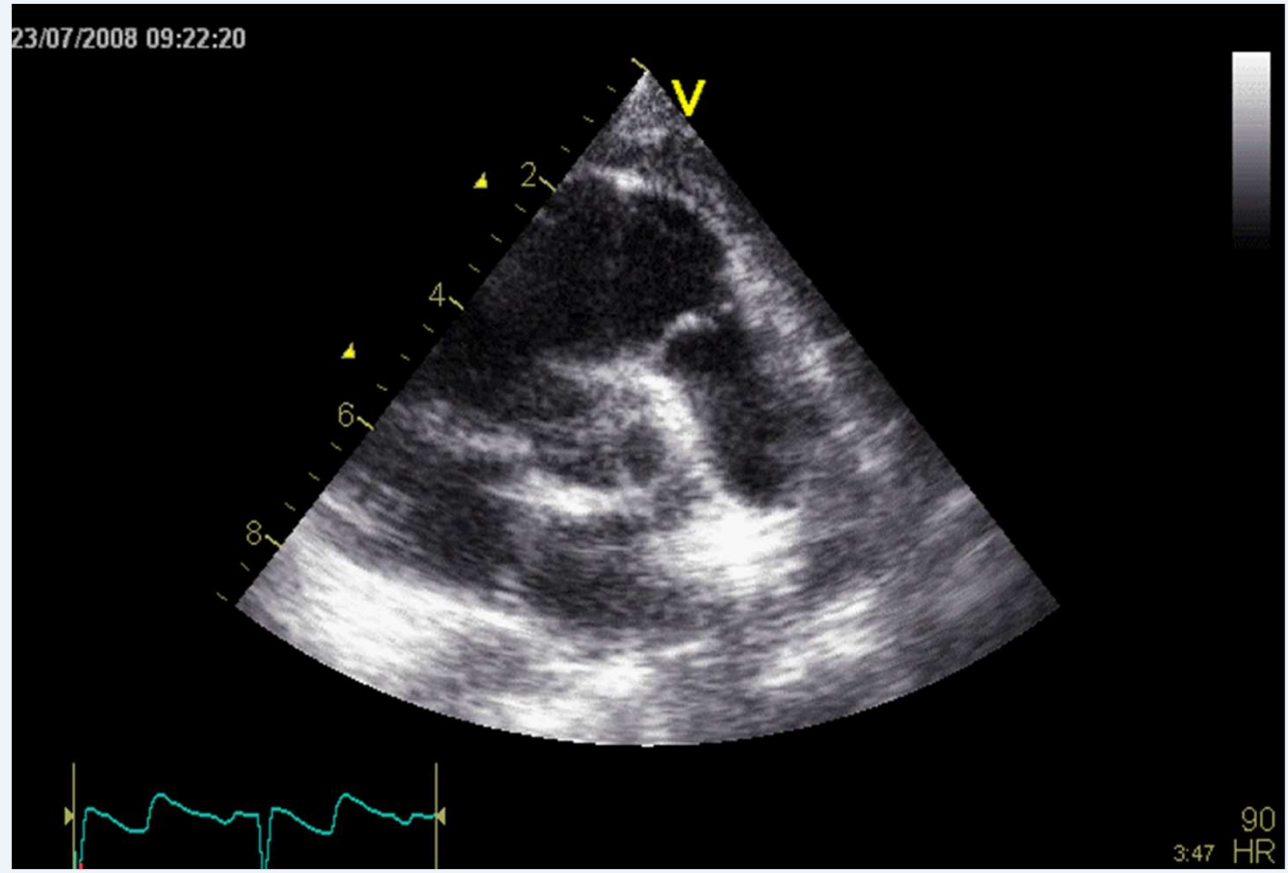


24/05/2012 11:32:01



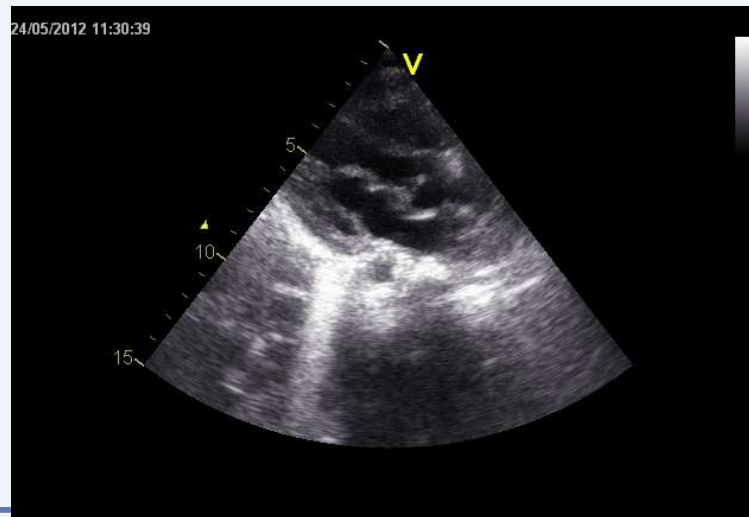
MPS 1 – esame eseguito a 6 anni al momento della diagnosi

Da cardiogenetics 2013:MOLECULAR BASIS, DIAGNOSIS AND CLINICAL MANAGEMENT OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS
Rossella Parini Francesca Bertola and Pierluigi Russo
Cardiogenetics 2013



5 anni
Ecocardiogramma prima di
intervento per ernia inguinale

Descritta valvola mitrale con lembi
lievemente ispessiti e prolasso





Caso clinico 2



Anamnesi fisiologica e patologica remota

Pz di 9 anni, di sesso femminile, secondogenita di genitori non consanguinei

Nata a termine da parto eutocico, dopo gravidanza normodecorsa

Buona crescita staturo-ponderale

Normale sviluppo psico-motorio

Svolge attività sportiva: pratica nuoto

Settembre 2016: Astenia e Tonsillite acuta febbrile trattata con azitromicina per 3 giorni, con comparsa dopo circa 10 giorni di **poliartralgie migranti**: effettuata diagnosi di **sindrome mononucleosica**.

- ✓ Monotest positivo
 - ✓ Emocromo (GB 15; N 52; M 12) ; VES 55; PCR 3 mg/dl; TAS 317.
 - ✓ Tampone faringeo non eseguito (già effettuata terapia antibiotica)
-

Anamnesi patologica prossima

Febbraio 2017:

Comparsa dolore toracico con insorgenza serale.

Si associano artralgie alle ginocchia

Assenza di tumefazione o rigidità articolari

Domanda 1

Quali altri esami prescrivereste?

1. Ecocardiogramma
 2. Esami di laboratorio
 3. ECG
 4. Ecografia articolare
 5. Nessuno dei precedenti
-

Domanda 1

Quali altri esami prescrivereste?

1. Ecocardiogramma
 - 2. Esami di laboratorio**
 3. ECG
 4. Ecografia articolare
 5. Nessuno dei precedenti
-

Esiti esami

- Esami di laboratorio: nella norma Emocromo, VES (10 mm) PCR, ferritina, CPK, LDH, reuma test, urine, tampone faringeo, enzimi cardiaci.
 - EBNA negativi; VCA IgM 5; VCA IgG 10; EA < 5
(mai avuto Infezione da EBV)
 - TAS 1100 UI/ml
-

Anamnesi patologica prossima

Febbraio 2017:

Persistono saltuari episodi di dolore toracico con cardiopalmo

Domanda 2

Quali altri esami prescrivereste?

1. Ecocardiogramma
 2. ECG
 3. Ecografia articolare
 4. Nessuno dei precedenti
 5. 1 + 2
-

Domanda 2

Quali altri esami prescrivereste?

1. Ecocardiogramma
 2. ECG
 3. Ecografia articolare
 4. Nessuno dei precedenti
 - 5. 1 + 2**
-

Esiti esami

- **ECG:** nella norma
 - **Ecocardiogramma:** insufficienza mitralica (IM) lieve (area jet rigurgito $V_{max} > 3$ m/sec). Ventricolo sinistro (VS) di normale dimensione e funzione. Insufficienza aortica lieve > 2 cm dal piano valvolare.
Non ispessimenti dei lembi valvolari
 - ... si consiglia valutazione Reumatologica Pediatrica
-

Visita Reumatologica Pediatrica

Esame obiettivo reumatologico

- Nella norma
- Assenza di tumefazione articolare

Esame obiettivo

- Condizioni generali buone. Pannicolo adiposo normo-rappresentato. Murmure vescicolare fisiologico. Addome nella norma
 - Sviluppo intellettuale nella norma.
 - Toni cardiaci ritmici. Assenza di soffi patologici.
-

Domanda 3

Quale potrebbe essere l'ipotesi diagnostica?

1. Alterazione congenita valvolare aortica e mitralica
 2. Tachicardia parossistica sopraventricolare
 3. Malattia Reumatica
 4. Artrite idiopatica giovanile
 5. Artropatia non infiammatoria (esecuzione di GAG o DBS)
-

Domanda 3

Quale potrebbe essere l'ipotesi diagnostica?

1. Alterazione congenita valvolare aortica e mitralica
 2. Tachicardia parossistica sopraventricolare
 - 3. Malattia Reumatica**
 4. Artrite idiopatica giovanile
 5. Artropatia non infiammatoria (esecuzione di GAG o DBS)
-

Soluzione caso clinico

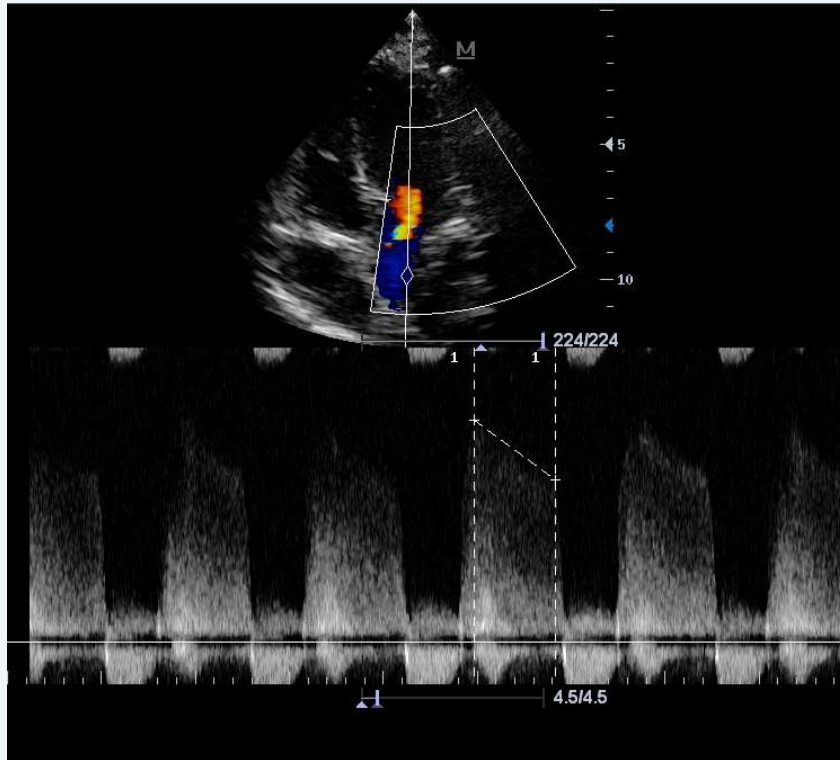
Diagnosi: Malattia Reumatica

CRITERI MAGGIORI

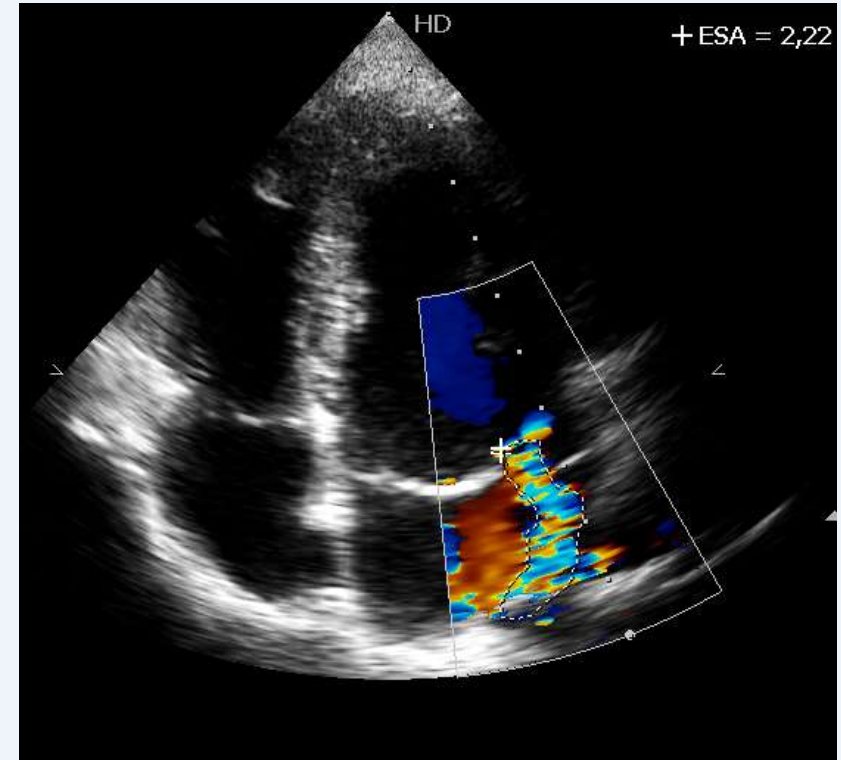
- Cardite subclinica
- Poliartralgie migranti

CRITERI MINORI

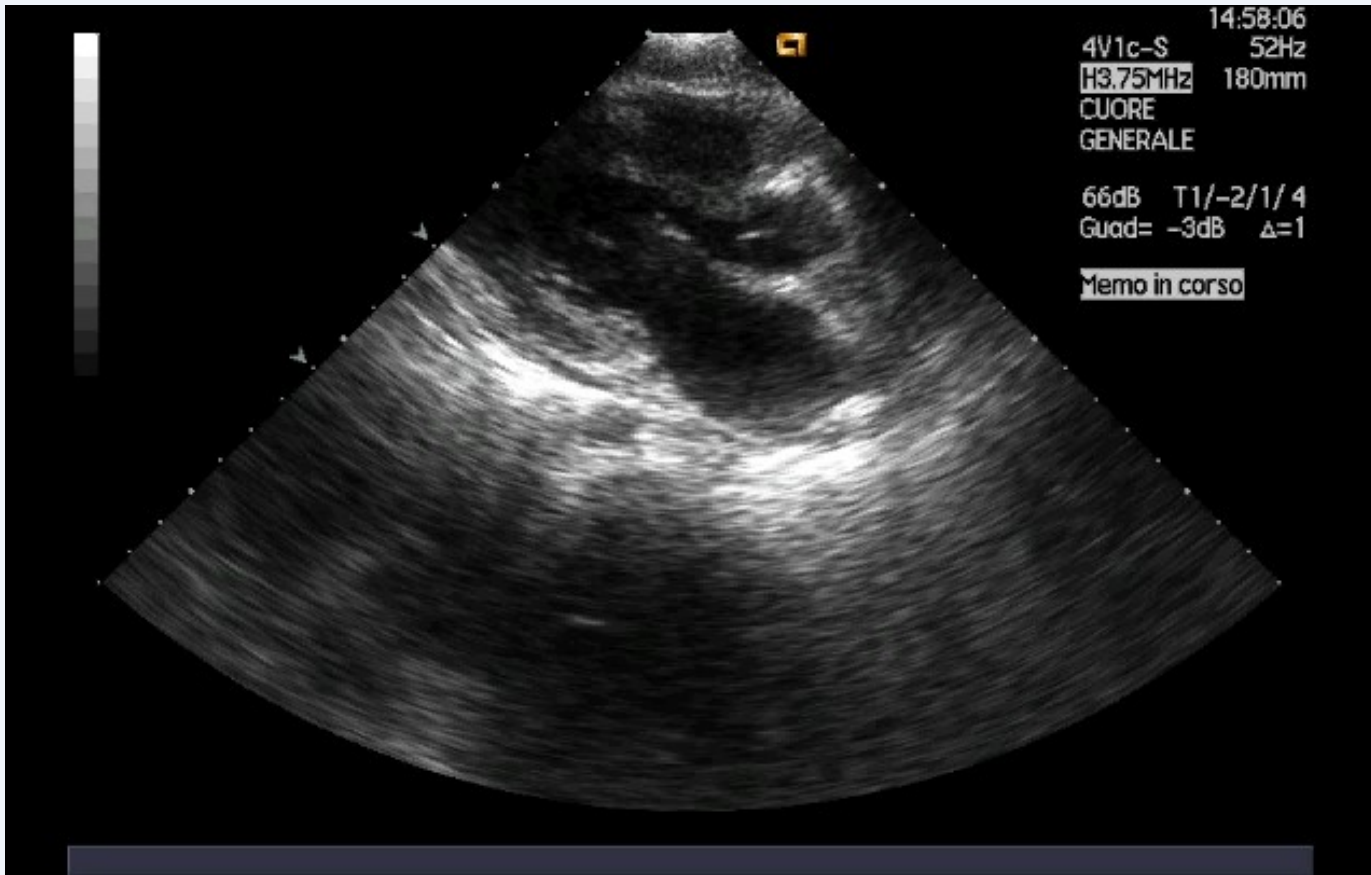
- Indici di flogosi elevati
 - Febbre (> 38° C)
-

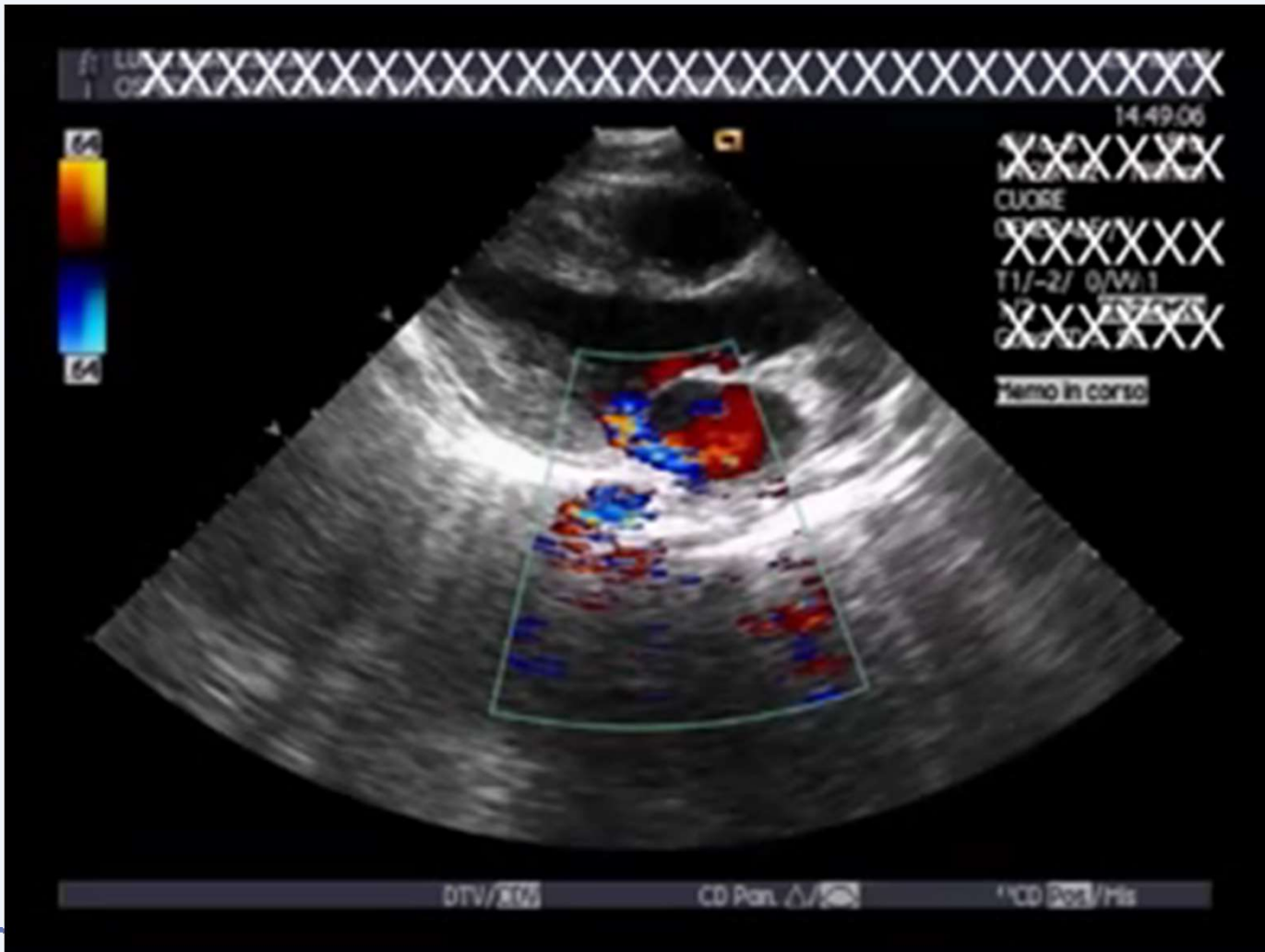


**INSUFFICIENZA AORTICA
LIEVE**



**INSUFFICIENZA MITRALICA
LIEVE -MODERATA**





Domanda 4

Quale terapia prescrivereste?

1. Nessuna
 2. Benzilpenicillina Benzatinica ogni 3 settimane
 3. Prednisone + Benzilpenicillina Benzatinica ogni 3 settimane
 4. Aspirina + Benzilpenicillina Benzatinica ogni 3 settimane
-

Domanda 4

Quale terapia prescrivereste?

1. Nessuna
 2. **Benzilpenicillina Benzatinica ogni 3 settimane**
 3. Prednisone + Benzilpenicillina Benzatinica ogni 3 settimane
 4. Aspirina + Benzilpenicillina Benzatinica ogni 3 settimane
-

Quale Terapia ?

Diagnosi: Malattia Reumatica (cardite indolente)

- solo profilassi: Benzilpenicillina Benzatinica
ogni 3 settimane
-



Caso clinico 3

Anamnesi fisiologica e patologica

Paziente di sesso maschile, **12 anni**, nato a termine da parto eutocico, dopo gravidanza normodecorsa .

- Dal 3° anno (ingresso all'asilo) episodi ricorrenti di flogosi delle alte vie aeree
 - Otiti ricorrenti con secondaria ipoacusia trasmissiva
-
- **Da 6 mesi presenta zoppia bilaterale**
 - **... richiesta visita Reumatologica Pediatrica**
-

Valutazione Reumatologica Pediatrica

Anamnesi Remota:

dall'età di 5 anni il paziente presenta:

- Facile stancabilità
- Piedi: bradidattilia
- Impaccio motorio nella corsa e nei salti

Esame Obiettivo:

Altezza al 10°, peso al 25° .

sviluppo psicomotorio nella norma

lievi dismorfismi facciali, bassa statura

Ipertrofia adenoidea

EOR: Iperlordosi lombare e limitazione funzionale delle coxofemorali

Ecografia articolare: Assenza di versamento a carico delle coxofemorali

Domanda 1

Quale indagine prescrivereste?

1. Radiografia bacino
 2. Radiografia della colonna
 3. Entrambe
 4. Nessuna
-

Domanda 1

Quale indagine prescrivereste?

1. Radiografia bacino
 2. Radiografia della colonna
 3. **Entrambe**
 4. Nessuna
-



Radiografia del rachide L-S (proiezione L-L)

Iperlordosi lombare

Radiografia del bacino (proiezione A-P)



Ampia ala iliaca. Porzioni
basilari dell'ileo strette.
Acetaboli poco sviluppati

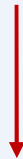
Appiattimento delle epifisi
femorali; colli femorali in
varismo

Valutazione Ortopedica

Terapia: - FANS
- Evitare il carico



Dopo altri 3 mesi... (circa 9 mesi dall'inizio della zoppia)



Persiste dolore alle coxofemorali e zoppia

Domanda 2

Quale indagine prescrivereste?

1. Risonanza Magnetica Bacino
 2. TAC bacino
 3. Entrambe
 4. Nessuna
-

Domanda 2

Quale indagine prescrivereste?

- 1. Risonanza Magnetica Bacino**
 2. TAC bacino
 3. Entrambe
 4. Nessuna
-

Risonanza Magnetica



Domanda 3

Quale diagnosi?

1. Morbo di Perthes
 2. Coxa vara congenita
 3. Esiti di Osteomielite
 4. Artropatia metabolica
 5. Esiti di fratture del collo del femore mal consolidate
-

Domanda 3

Quale diagnosi?

1. Morbo di Perthes
2. Coxa vara congenita
3. Esiti di Osteomielite
4. **Artropatia metabolica**
5. Esiti di fratture del collo del femore mal consolidate

- lievi dismorfismi facciali.
 - Ipertrofia adenoidea
 - Iperlordosi lombare e limitazione funzionale delle anche
 - Impaccio motorio nella corsa e nei salti
 - Sviluppo intellettuale nella norma
-



- ECODOPPLER CARDIACO
NELLA NORMA
- ECOGRAFIA ADDOME COMPLETO
NELLA NORMA
- Cromatografia oligosaccaridi urinari:
normale
- **GAG urinari: 44** (vn 10-63 ug/mg/creat)

Cromatografia oligosaccaridi urinari: normale

GAG urinari: **44** (vn 10-63 ug/mg/creat)

Dosaggio ematico Vitamina D: **6 ng/ml** (vn 30 – 100). PTH **70** (15-80)



DEXA Low density (L1-L4)



(DMB total) pari a 0,456 cm² → **Z- score: -3,65**



OSTEOPOROSI

Domanda 4

Quale diagnosi?

1. Morbo di Paget
 2. Displasia epifisaria multipla
 3. Mucopolissaccaridosi
 4. Rachitismo
 5. Osteoporosi Idiopatica
-

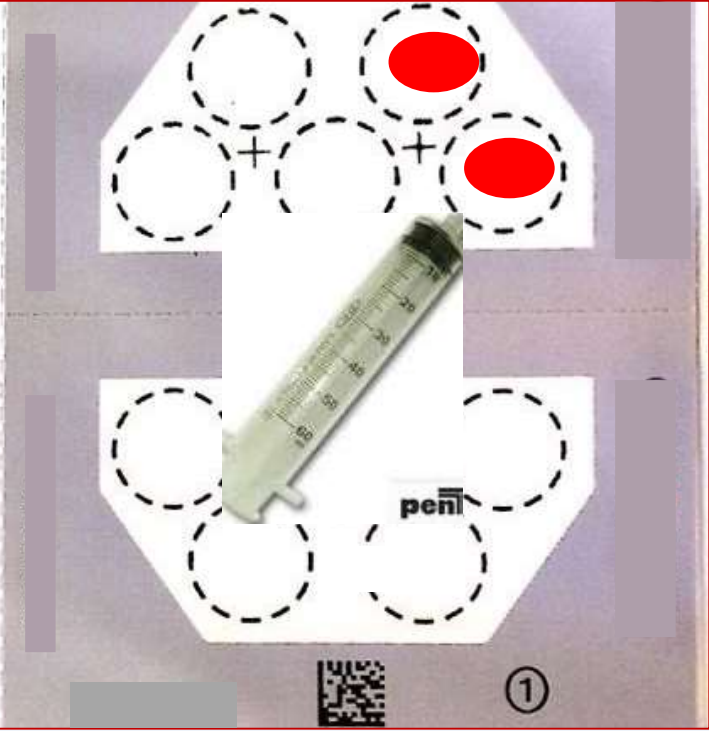
Domanda 4

Quale diagnosi?

1. Morbo di Paget
 2. Displasia epifisaria multipla
 3. **Mucopolissaccaridosi**
 4. Rachitismo
 5. Osteoporosi Idiopatica
-

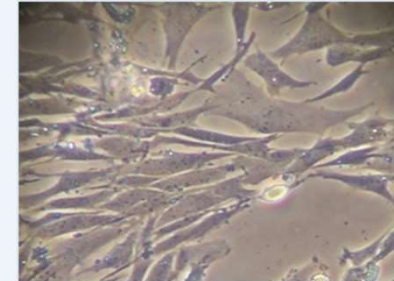
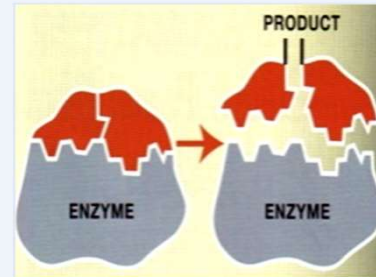
Test di screenig (DBS)

DATI DEL PAZIENTE	
Cognome	Nome OPPURE Iniziali
Data di nascita GG AA	Sesso <input checked="" type="checkbox"/> MASCHIO <input type="checkbox"/> FEMMINA
Analisi <input checked="" type="checkbox"/> MPS I <input checked="" type="checkbox"/> MPS II <input checked="" type="checkbox"/> MPS IVa/b <input type="checkbox"/> Fabry <input type="checkbox"/> Gaucher <input checked="" type="checkbox"/> MPS VI	Biomcatore <input type="checkbox"/> Lyso-GB1 <input type="checkbox"/> Lyso-GB3
DATI DEL MEDICO	
Medico	
E-mail	
Ospedale	
Indirizzo, numero civico	
CAP	
Città	
Stato	



Galattosio-6-solfato solfatasi:
MPS IV (S. di Morquio tipo A)

Attività enzimatica su
leucociti o fibroblasti



INDAGINE MOLECOLARE



L'amplificazione degli esoni del gene ha svelato una
eterozigosi composta

Mucopolisaccaridosi IV (sindrome di Morquio)

Forma attenuata

- Facies con lineamenti poco marcati
- Bassa statura
- Opacità corneale
- Epatosplenomegalia moderata
- Intelligenza normale
- Coxa vara
- Deformità scheletriche (Disostosi multipla)

DISOSTOSI MULTIPLA → Insieme di malformazioni, displasie e dismorfismi la cui presenza e soprattutto la cui associazione rappresentano un quadro suggestivo di mucopolisaccaridosi

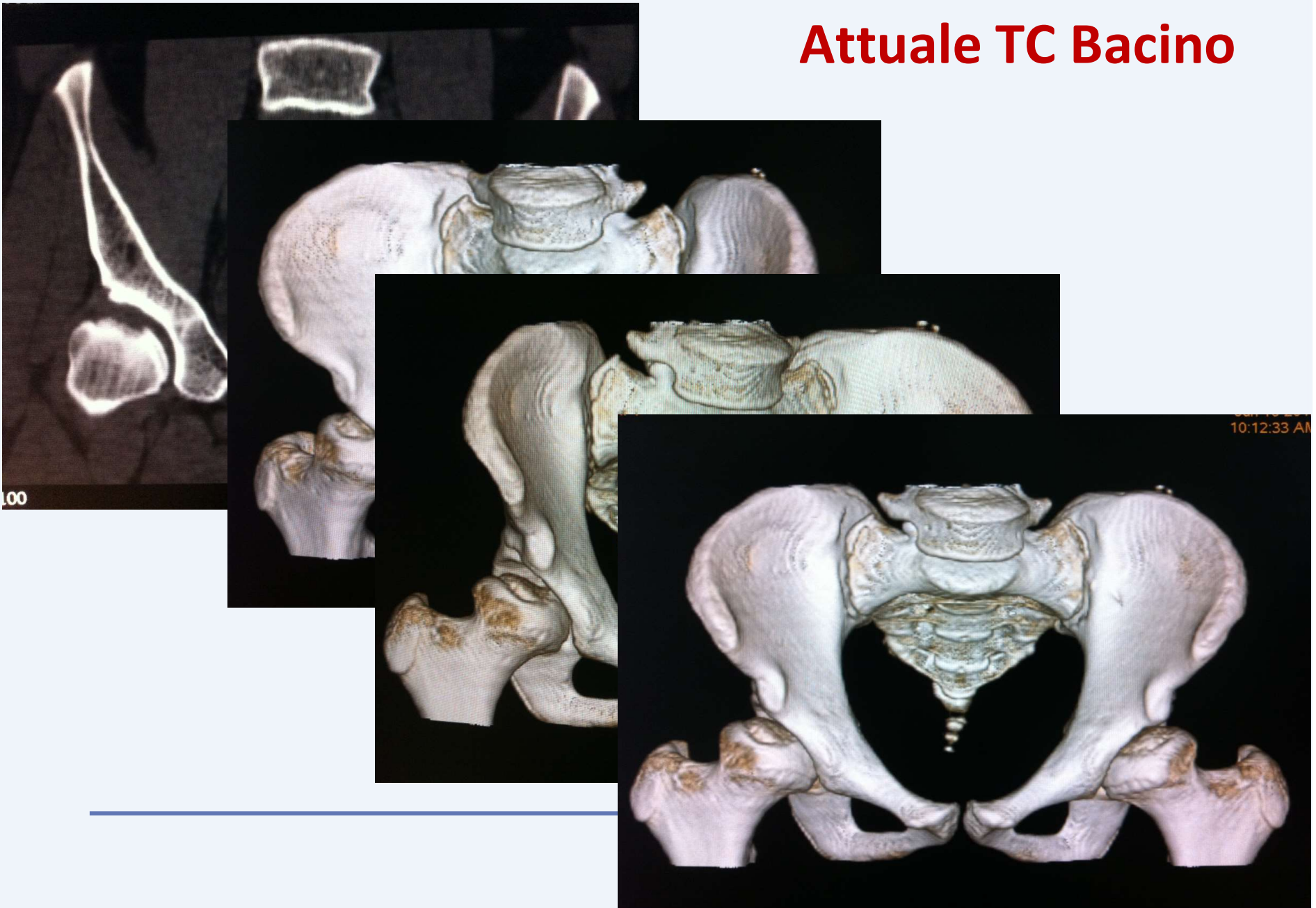


Evoluzione

- Inizio **TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA**



Attuale TC Bacino



Dopo circa un anno di terapia

- BMD medio rachide lombare (L1-L4) 0,65 g/cm². **Z-score: -0,91**
 - Miglioramento della deambulazione
-

Dopo circa due anni di terapia

- BMD medio rachide lombare (L1-L4) 0,85 g/cm². **Z-score: +0,17**
 - Valori densitometrici nella norma
 - Il paziente deambula normalmente
-

Radiografia del cranio nelle MPS

Duplica proiezione L-L A-P



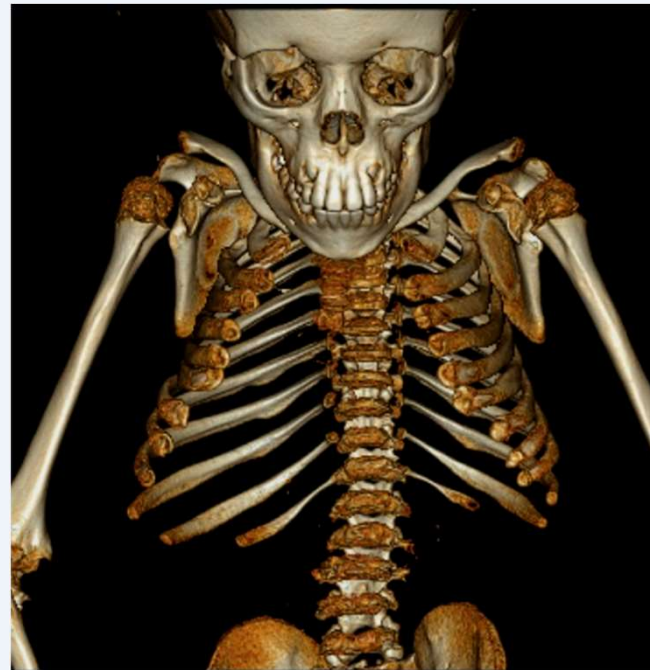
Scafocefalia, ispessimento della diploe, micrognazia, platibasia
Alterazione morfologica della sella turcica configurata a "J"

Altri segni radiografici di disostosi

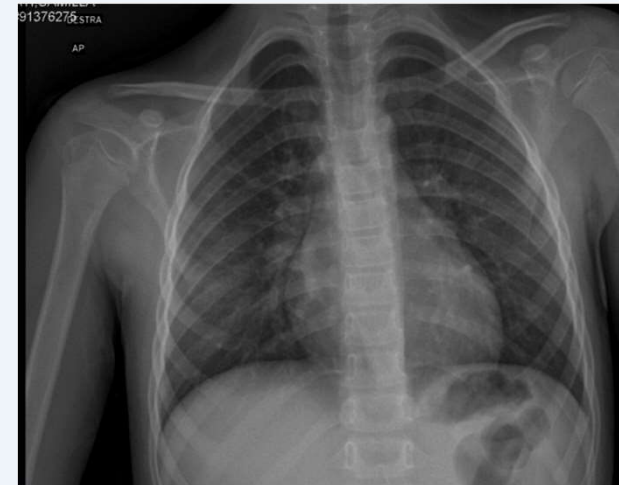
Mucopolisaccaridosi IV



CLAVICOLE
Corte e tozze



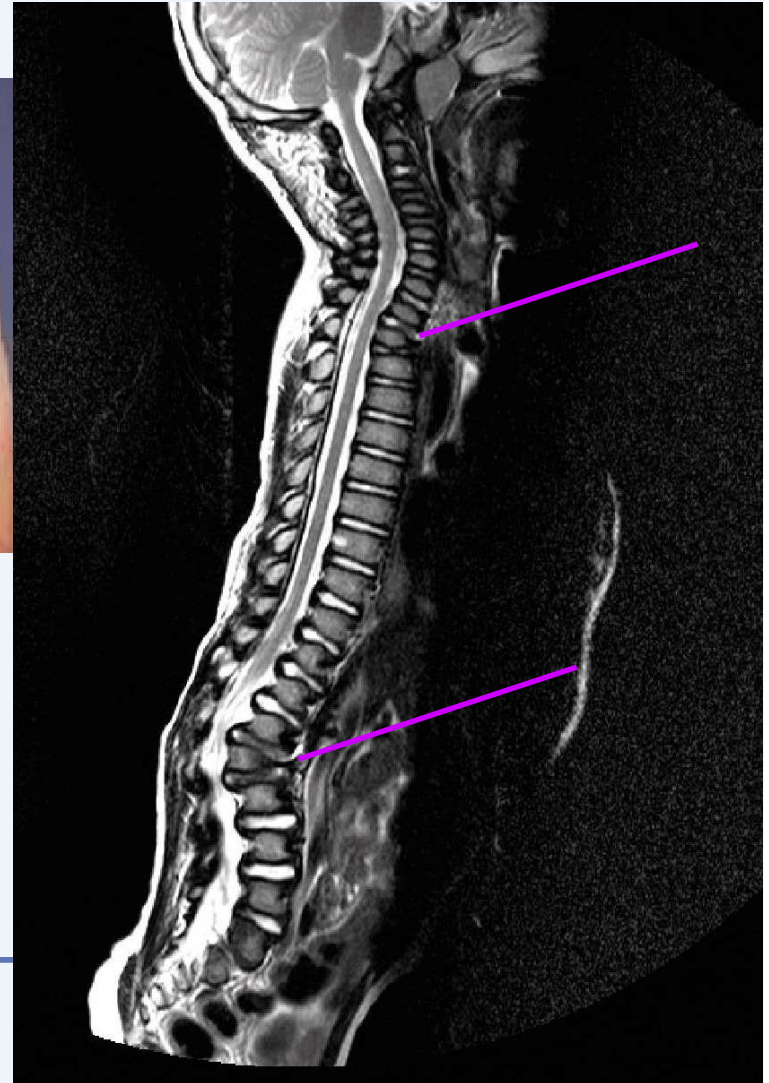
COSTE
Aspetto a "remo" ("*paddle shaped ribs*")



sano

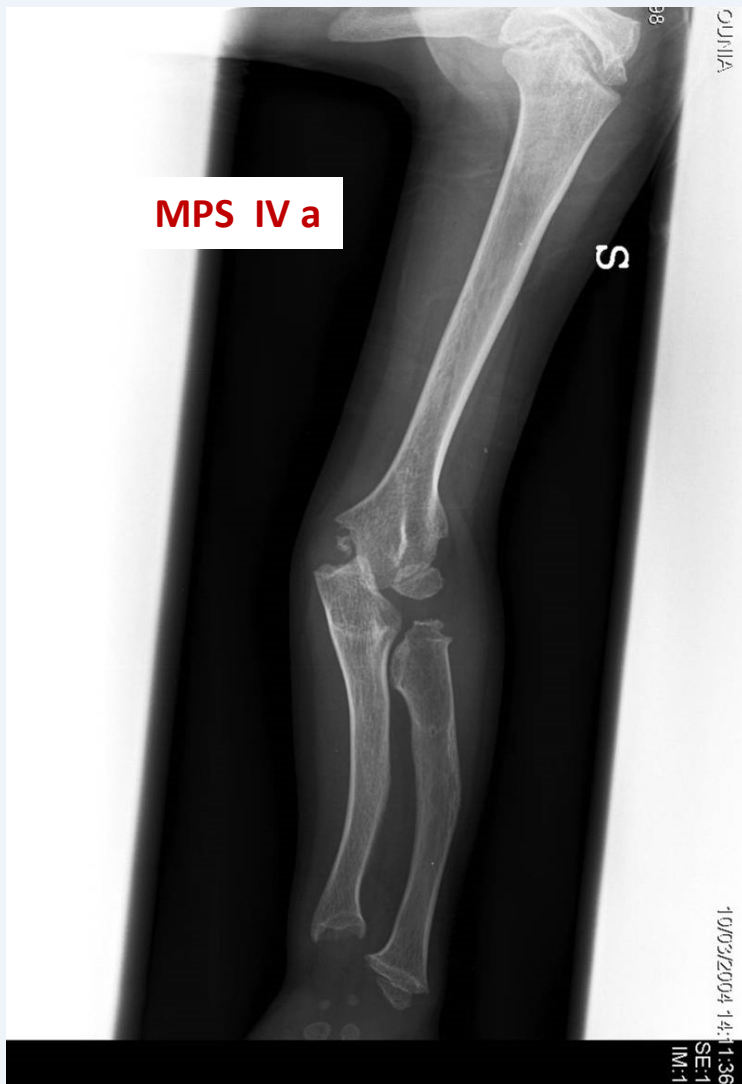
APPARATO MUSCOLO SCHELETRICO

Disostosi multipla: MPS IV > MPS I e MPS VI > MPS II



**DIAFISI OSSA
LUNGHE:**

Diafisi corte, ampie, epifisi ruotate (valgismo o varismo),
estremità affilate, radio "obliquo" con aumento dell'angolo
radiale



MANI: Metacarpi corti, tozzi, appuntiti prossimalmente; falangi corte e trapezoidali, mani “en griffe”, “pseudo-Madelung”

MPS I 4 aa



MPS I H 5 aa



MPS IV 6aa



Mani “en griffe”

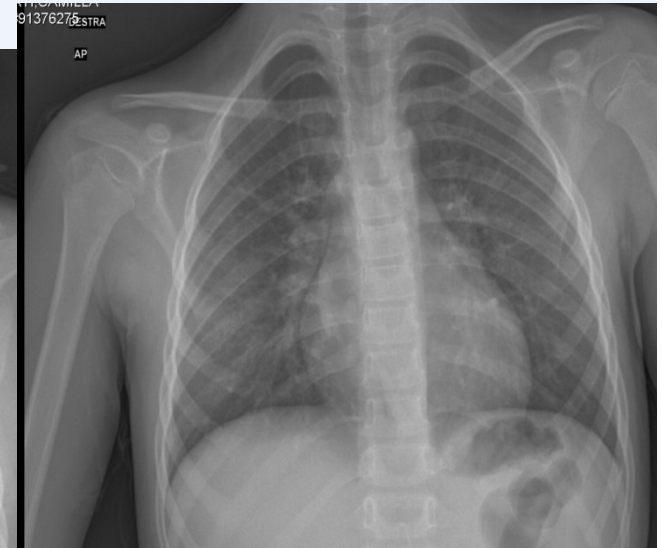
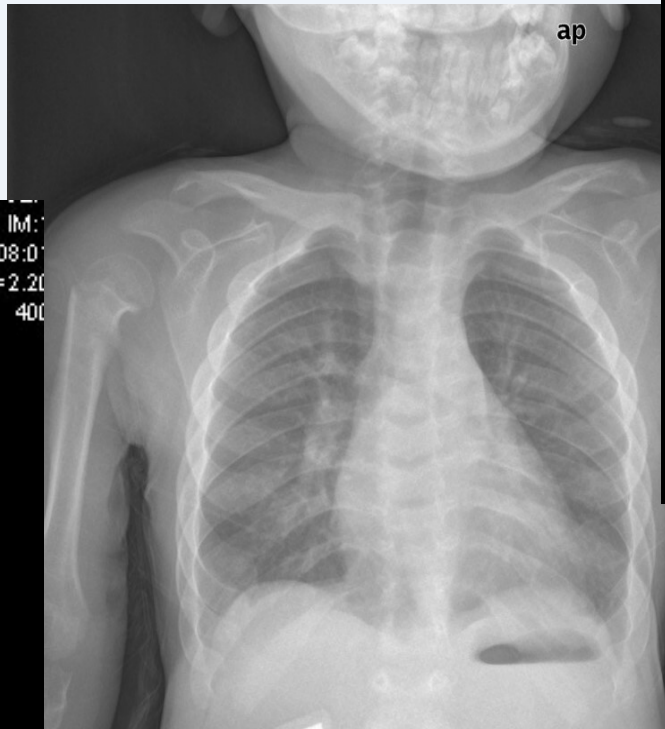


Mani ad artiglio:
dita tozze
clinodattilia
rigidità articolari



CLAVICOLE: Corte e tozze

COSTE: Aspetto “a remo” (“**paddle shaped**” ribs)

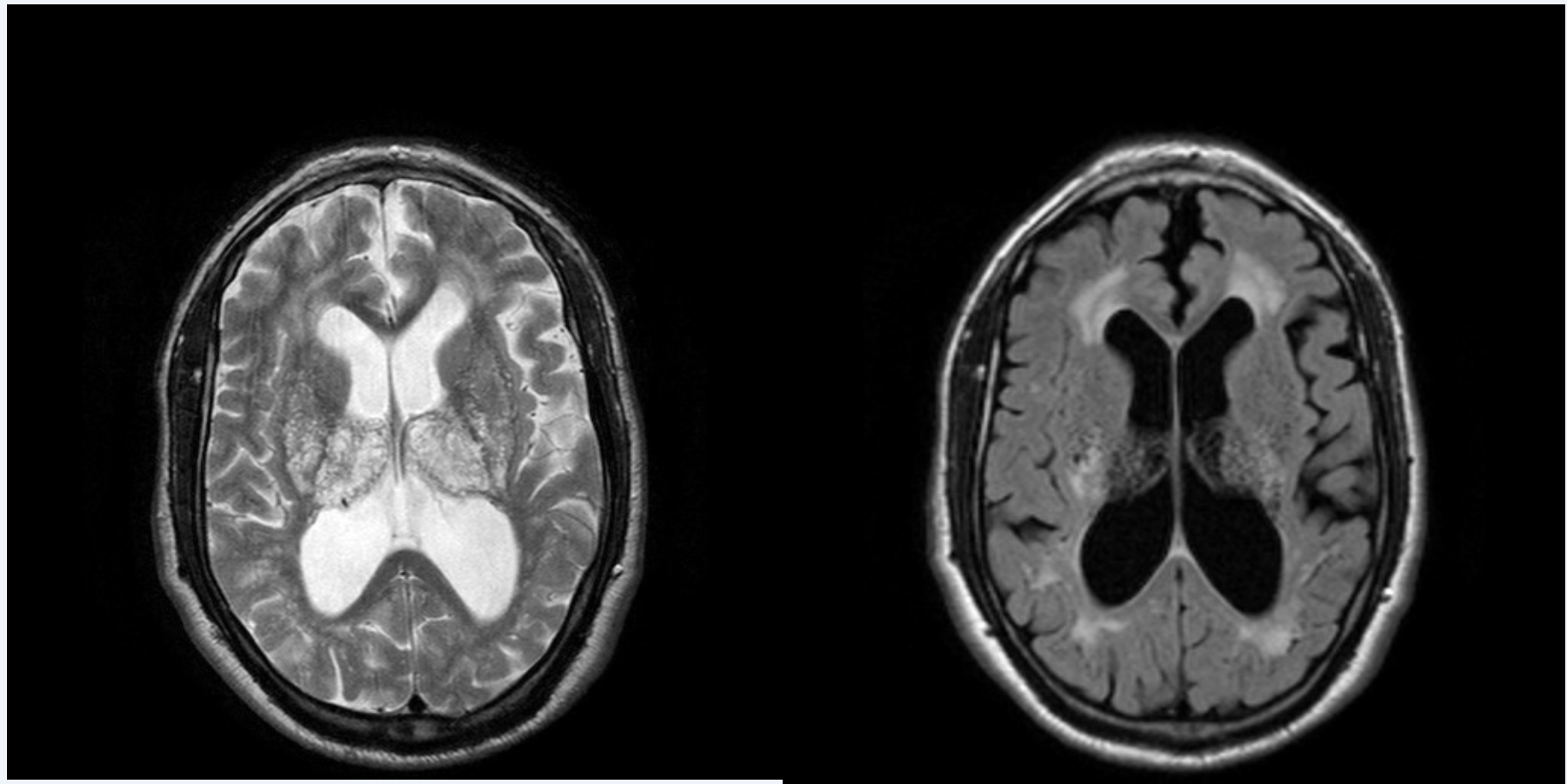


6 anni non affetto

MPS VI 6 aa

MRI: pattern lesionali (1)

Ampliamento degli spazi perivascolari

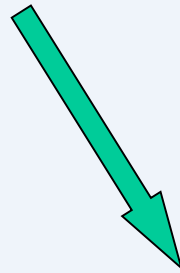


MRI: pattern lesionali (2)

Ampliamento degli spazi liquorali (atrofia-idrocefalo)
Meccanismo patogenetico

Perdita neuronale (neuronal storage)

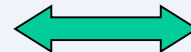
Ispessimento meningeo



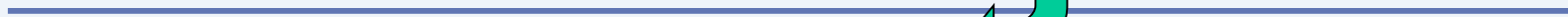
Ridotto riassorbimento liquorale



ATROFIA

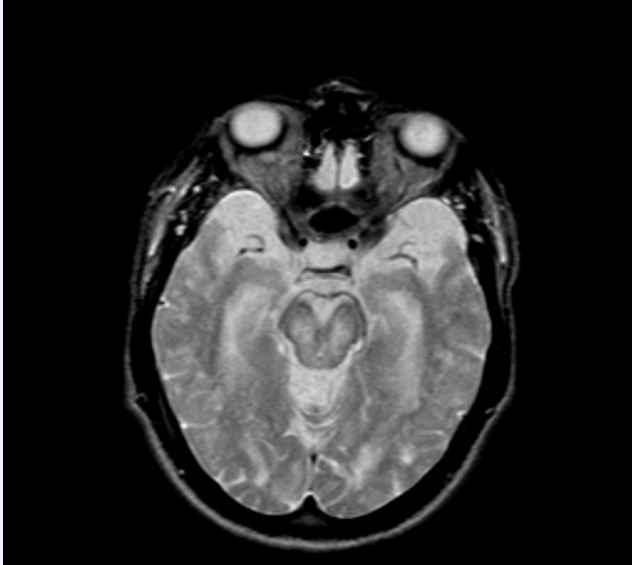


IDROCEFALO



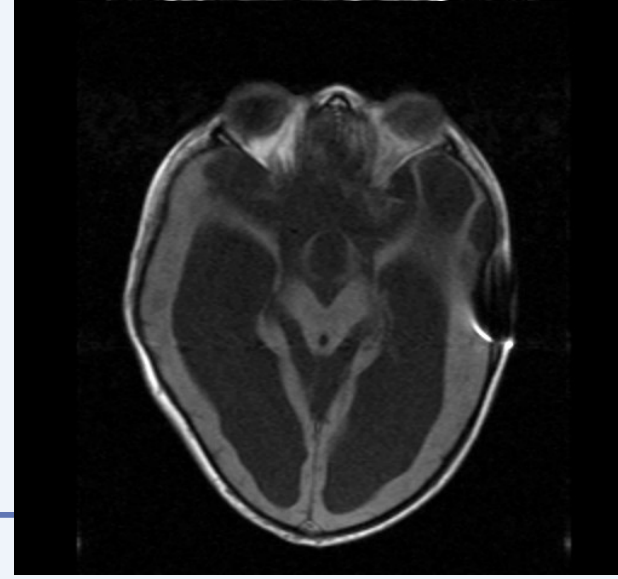
Perdita neuronale

Atrofia



MPS I-S aa. 38

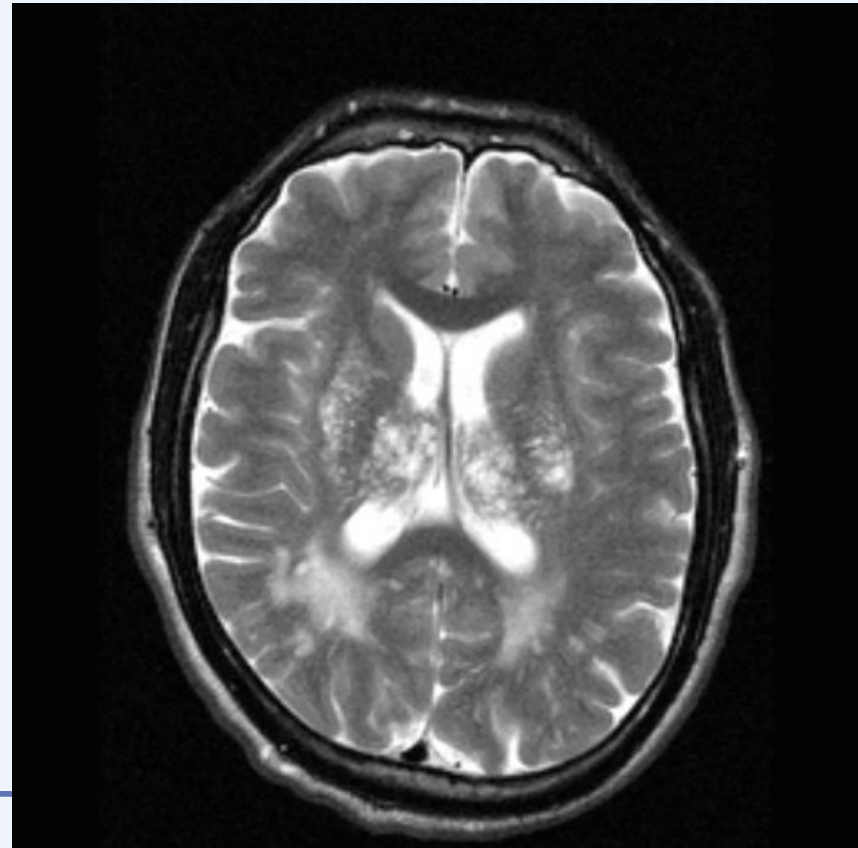
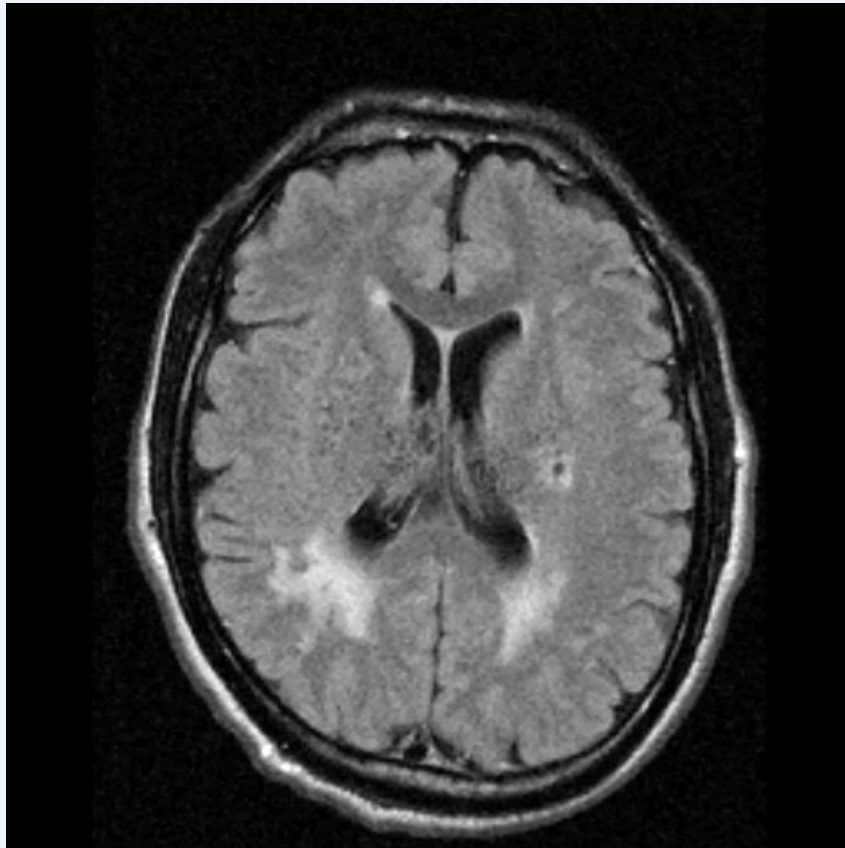
Idrocefalo



MPS I-HS aa 7

MRI: pattern lesionali (3)

Alterazioni della sostanza bianca :
demielinizzazione, gliosi



Artropatie non infiammatorie

➤ **Disordini del connettivo**

- EDS, Marfan

➤ **Displasie scheletriche**

- Disturbi della morfogenesi
- Disturbi della crescita
- Disturbi dell'omeostasi della cartilagine

➤ **Malattie metaboliche articolari**

- Malattie da accumulo lisosomale

Artropatie non infiammatorie

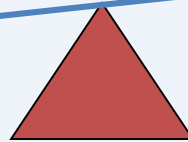
- Disordini del connettivo
 - EDS, Marfan
- Displasie scheletriche
 - Disturbi della morfogenesi
 - Disturbi della crescita
 - Disturbi dell'omeostasi della cartilagine
- **Malattie metaboliche articolari**
 - **Malattie da accumulo lisosomale**

Malattie da accumulo lisosomiale

- ✚ Gruppo di oltre 40 malattie genetiche
- ✚ Causa: errore congenito del metabolismo
- ✚ Il difetto genetico provoca carenza di 1 o + più enzimi
- ✚ Incidenza 1:5000 nati vivi
- ✚ In Italia: circa 10.000 nuovi casi/anno

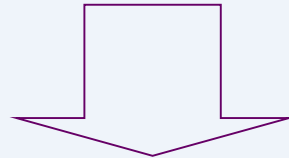
Substrato
accumulato

Enzima
lisosomiale



Mucopolisaccaridosi

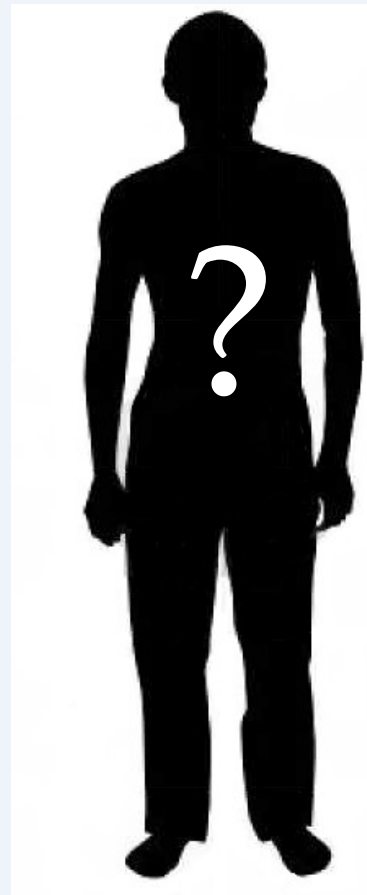
- **Malattie con ereditarietà recessiva**
- **Deficit di enzimi lisosomiali coinvolti nel catabolismo dei glicosaminoglicani**

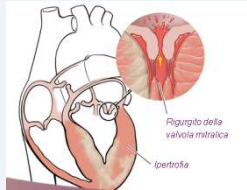


- **Accumulo progressivo intracellulare di glicosaminoglicani non degradati che porta a danni tissutali e d'organo**
-

Diseases	eponym
MPS I H	Hurler (severe)
MPS I H/S	Hurler-Scheie
MPS I S	Scheie (attenuated)
MPS II A	Hunter A (severe)
MPS II B	Hunter B (attenuated)
MPS III	Sanfilippo
MPS IV	Morquio
MPS VI	Maroteaux-Lamy
MPS VII	Sly

Quando sospettare le mucopolisaccaridosi





Valvulopatia

Contratture articolari

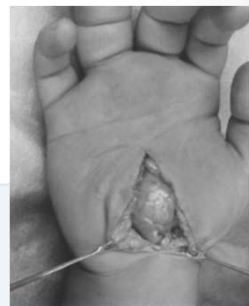


Ernie

Opacità corneale



Sindrome del tunnel carpale



Facial coarse



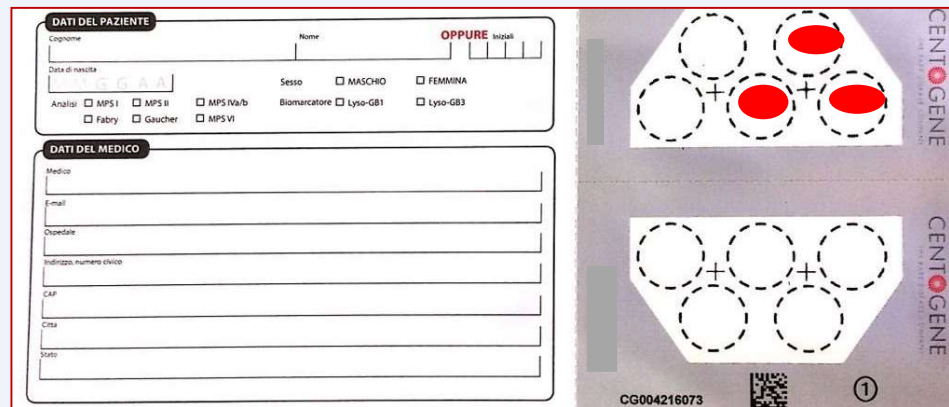
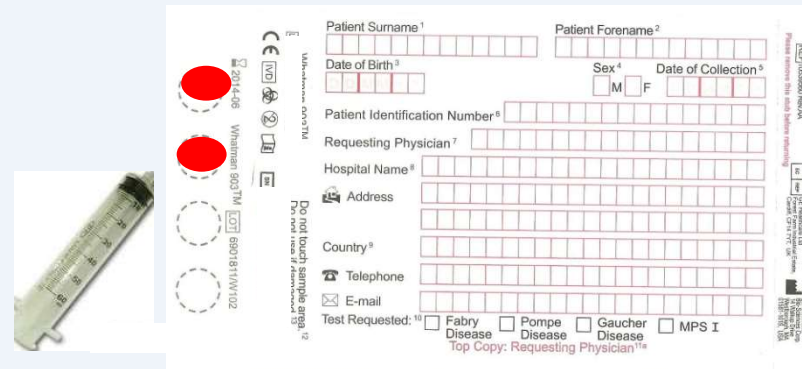
Segni di disostosi multipla

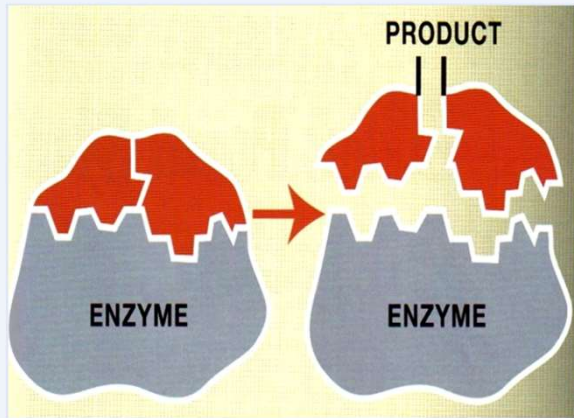


GAGs urinari
⇒ **test di screening**

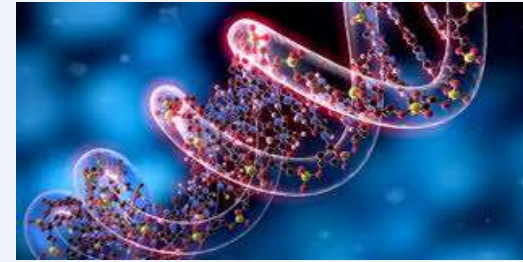
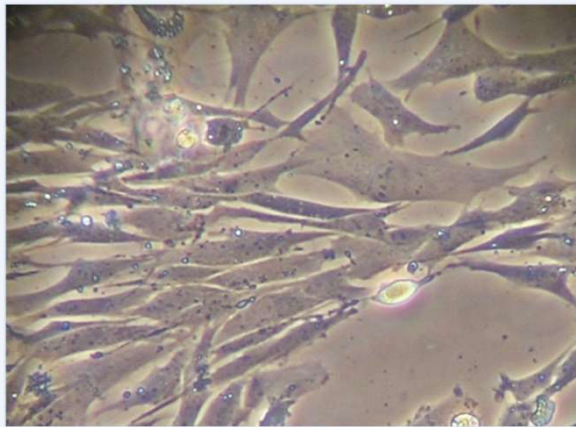


Test di screenig (DBS)

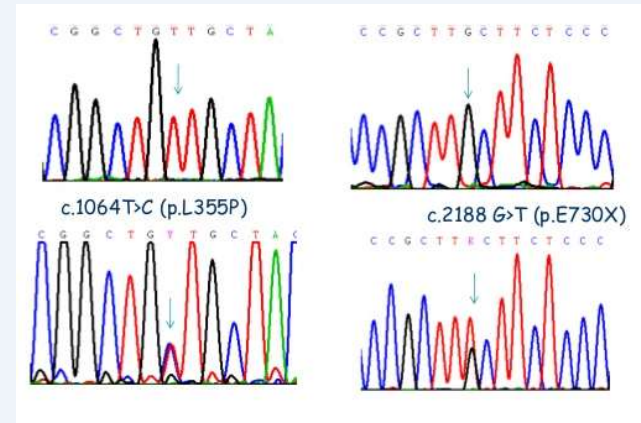




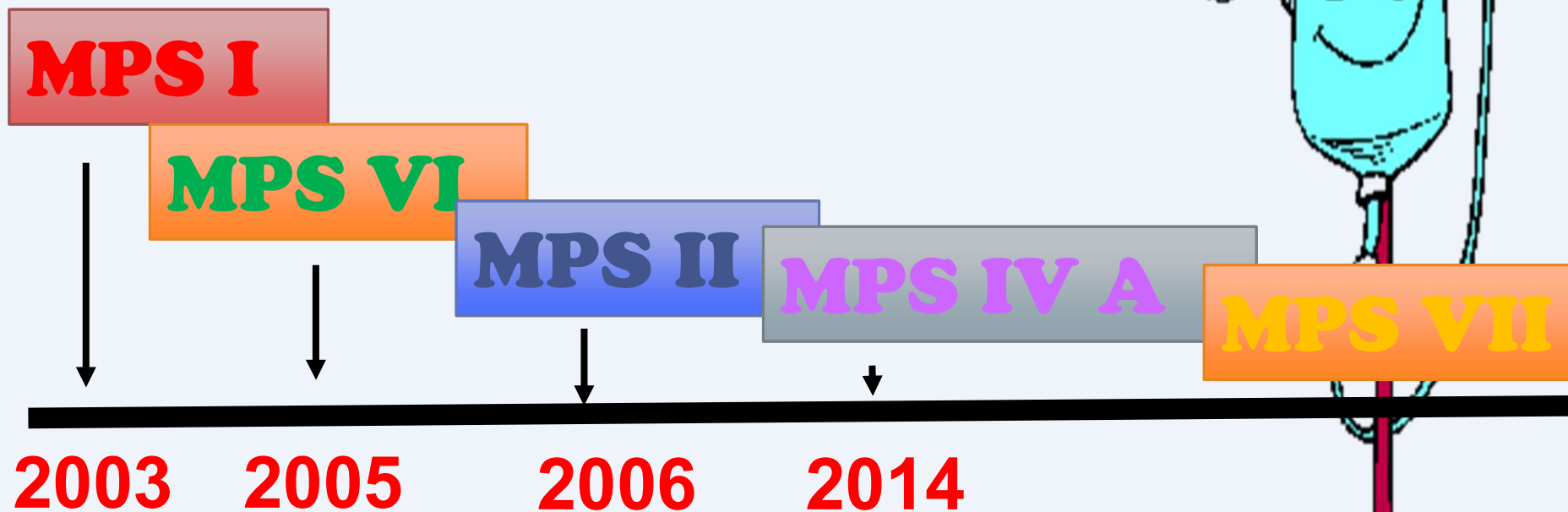
Attività enzimatica su
leucociti o fibroblasti



CONFERMA GENETICA



Terapia enzimatica sostitutiva (ERT)



Interessamento Osteoarticolare

- ❖ Causato da accumulo progressivo di GAG a livello sinoviale, osseo, e dei tessuti periarticolari.

- ❖ Complicanze
 - Rigidità articolare e contratture
 - Dolore articolare
 - Gravi deformità scheletriche
 - Perdita di mobilità e indipendenza funzionale

Morishita K et Petty R.E. Rheumatology 2011

Cimaz R. et al. Pediatric Rheumatology 2009

Beck M et al. Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine 2010

Joint stiffness and contractures

- The stiffness and contractures may mimic rheumatic conditions such as Rheumatoid arthritis (RA) and JIA; however, there are several important differences:
- **Stiffness in MPS is not typically worse in the morning**
- Stiffness and contractures preferentially affect the interphalangeal joints (IP): the characteristic claw hand deformity often results in impaired hand function.
- In contrast to patients with inflammatory arthritis, **patients with MPS are more likely to have DIP joint involvement** rather than PIP or MCP joint involvement .However, all joints can be affected, especially in the more severe forms.



Rolando Cimaz & Francesco La Torre
Curr. Rheumatol. Rep. Jan 2014

Cimaz R. et al .
Pediatric Rheumatology 2009

Joint stiffness and contractures

- **Local signs of inflammation** such as swelling, warmth and tenderness **are absent**, as are systemic signs of inflammation such as fever and/or elevated laboratory markers of inflammation (ESR and CRP).
- **Some joints may have a swollen appearance due to underlying bony enlargement** as opposed to the presence of synovial effusions.
- The combination of joint contractures, foot abnormalities, hip joint abnormalities and genu valgum can have a significant impact on gait and the ability to walk independently

FIG. 1 Mild flexion contractures of the fingers in Hurler-Scheie syndrome.



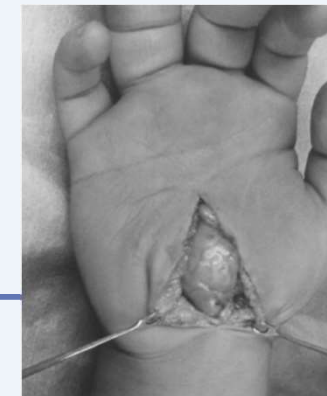
Morishita K et Petty R.E. Rheumatology 2011

Rolando Cimaz & Francesco La Torre
Curr. Rheumatol. Rep. Jan 2014



“Red Flags”

- la sinovite della MPS è di basso grado (dry synovitis)
- la tumefazione articolare è minima
- sospetto se presenti rigidità e contratture articolari
- la rigidità non è solo limitata al mattino
- sospetto se mano ad artiglio o dita a scatto
- le anomalie articolari sono progressive
- non erosioni a livello radiografico
- sindrome del tunnel carpale in giovane età
- corticosteroidi e FANS sono inefficaci
- gli indici infiammatori sono **ASSENTI**



Grazie per l'attenzione . . .

OSTUNI



BARI



TRANI

