

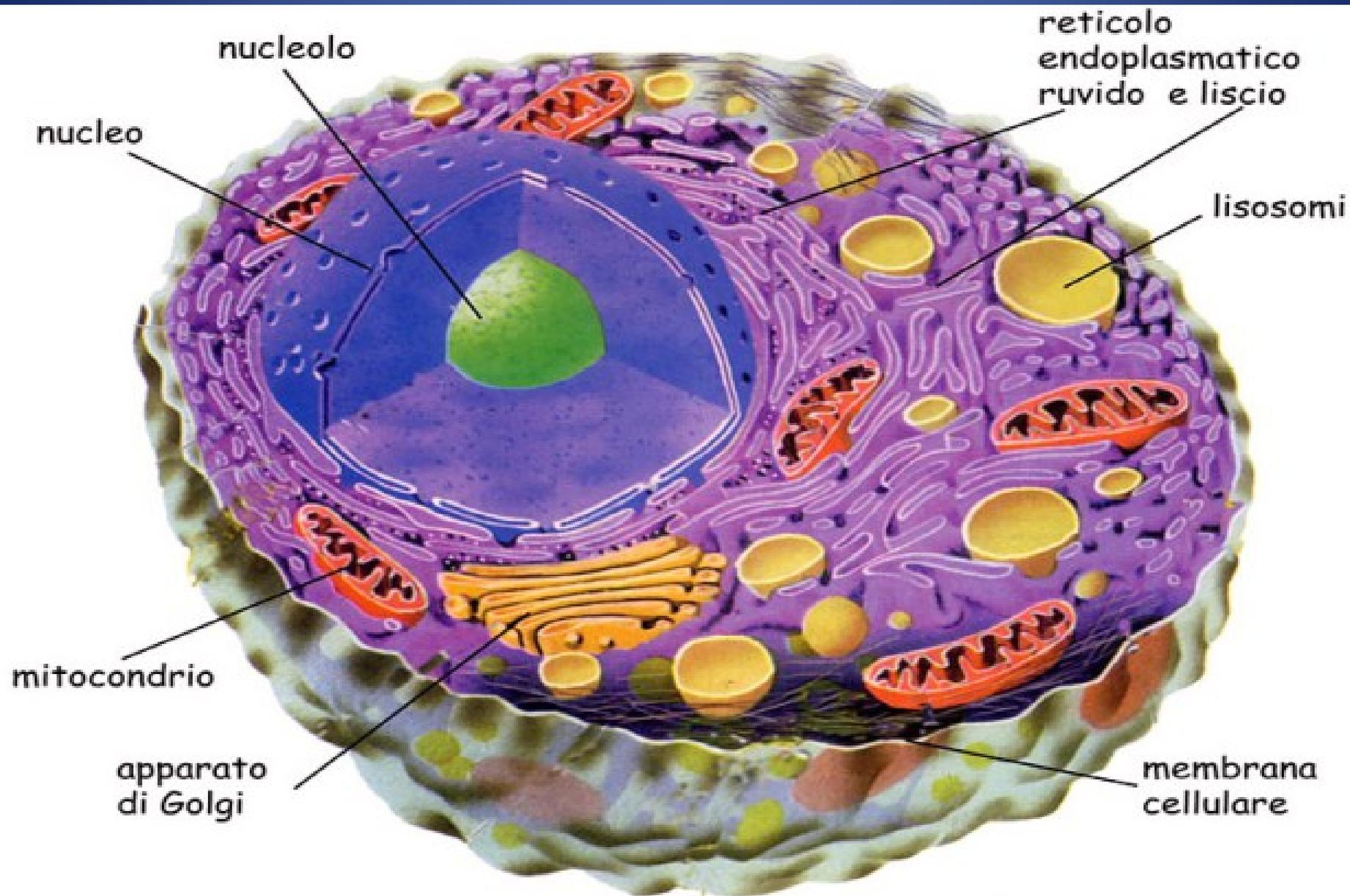
# MUCOPOLISACARIDOSI



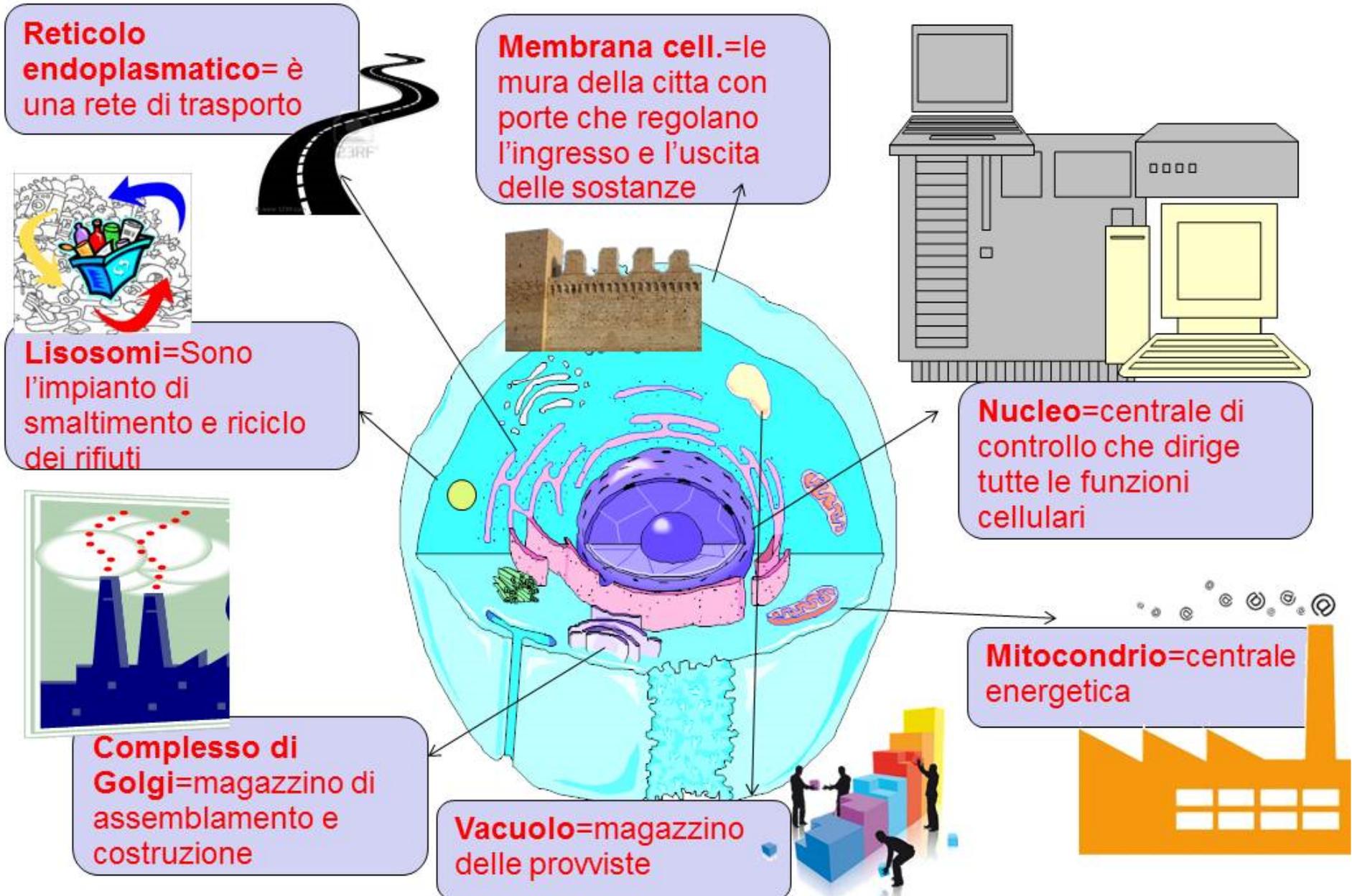
Il punto di vista del  
**PEDIATRA**

*Prof. Paolo Balestri*

# LA CELLULA



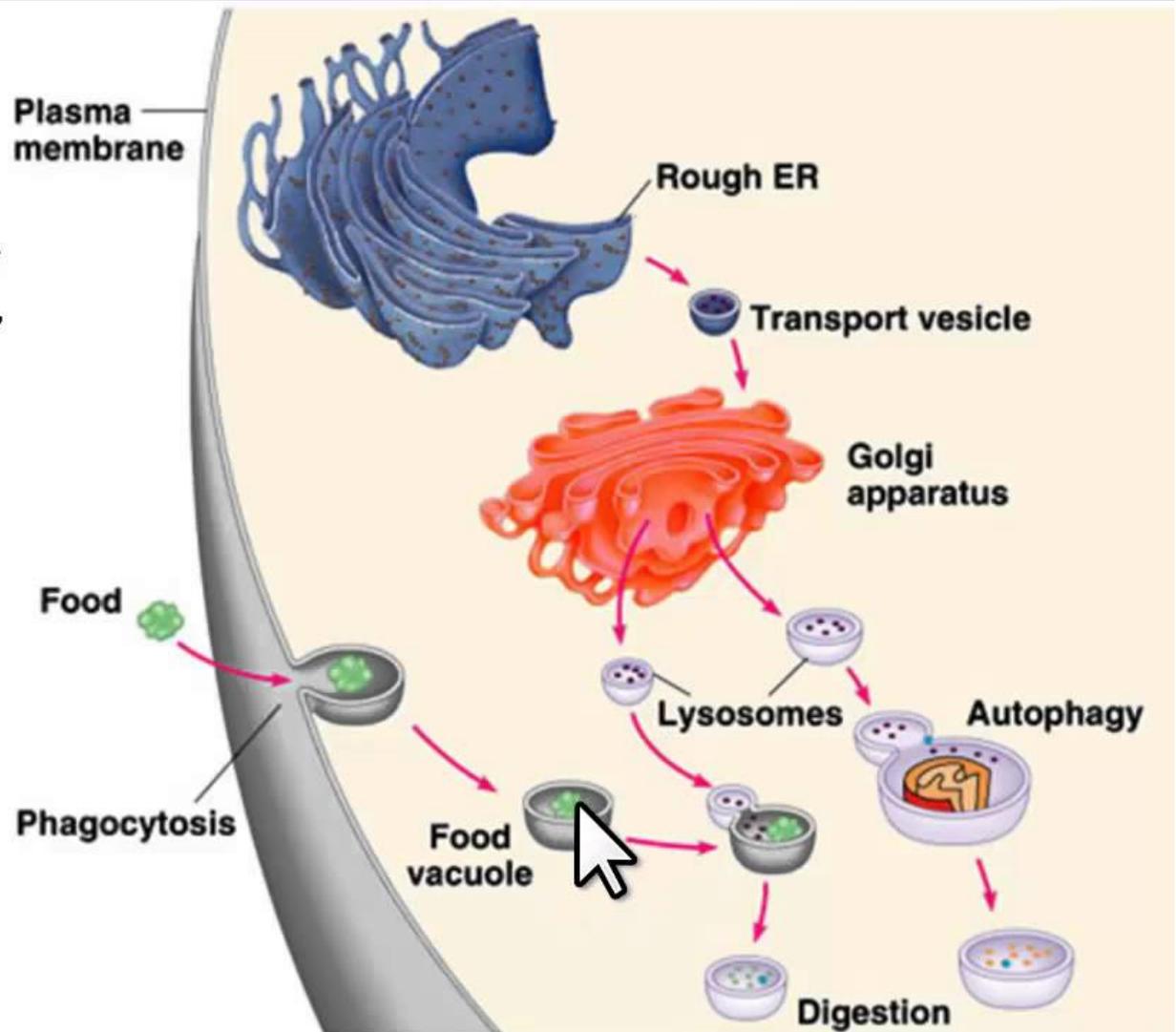
# LA CELLULA una «macchina» autosufficiente



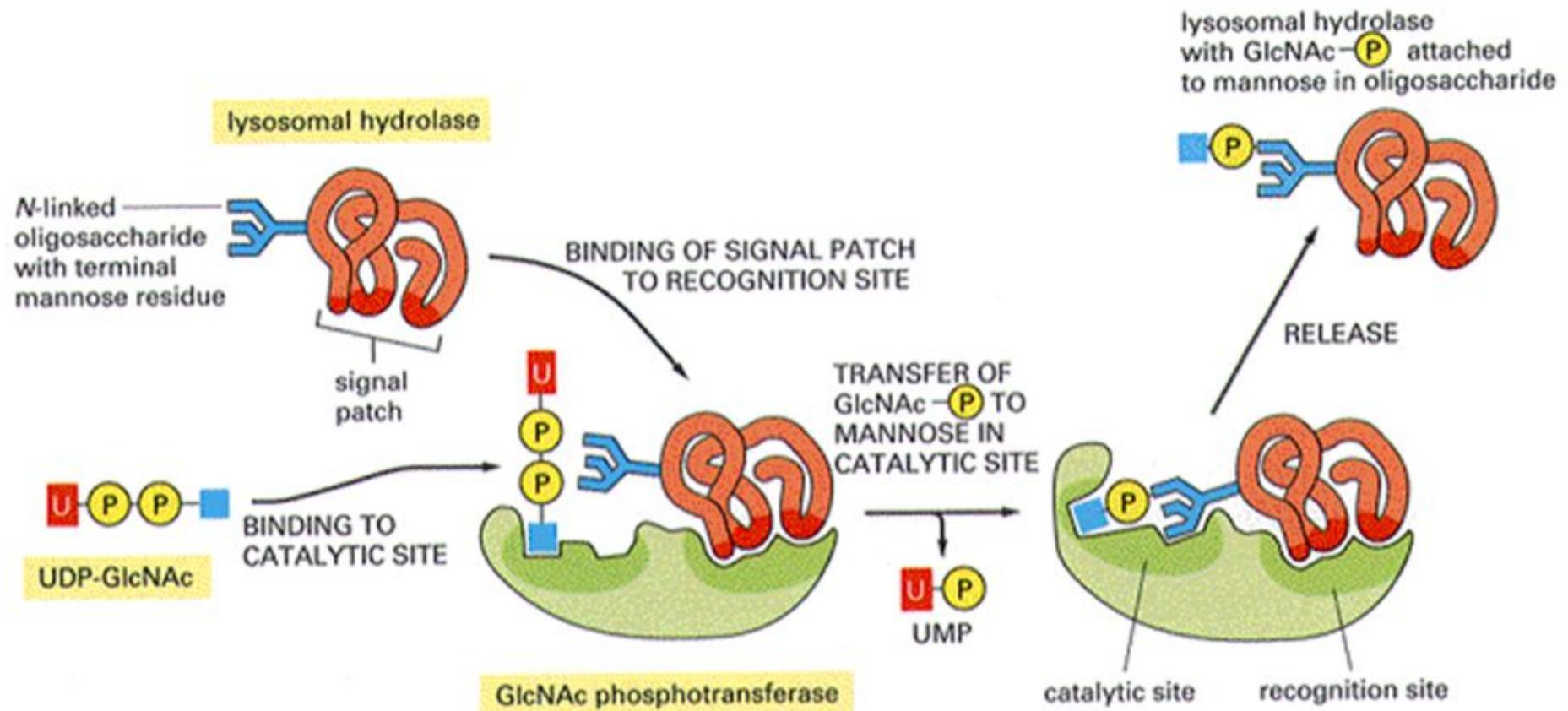
# I LISOSOMI

## Funzione

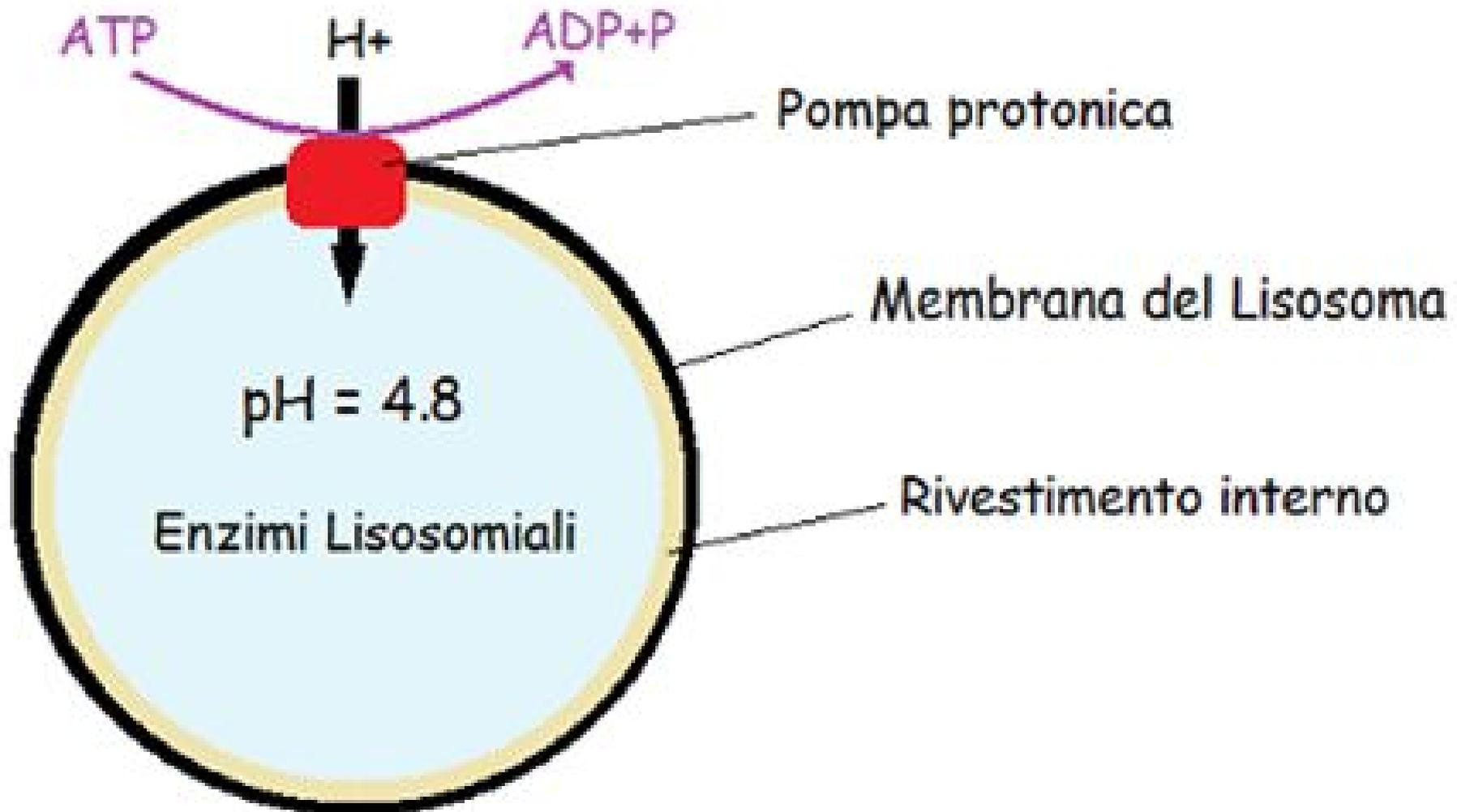
**Digestione enzimatica** delle varie sostanze, sia interne che esterne, per una corretta eliminazione.

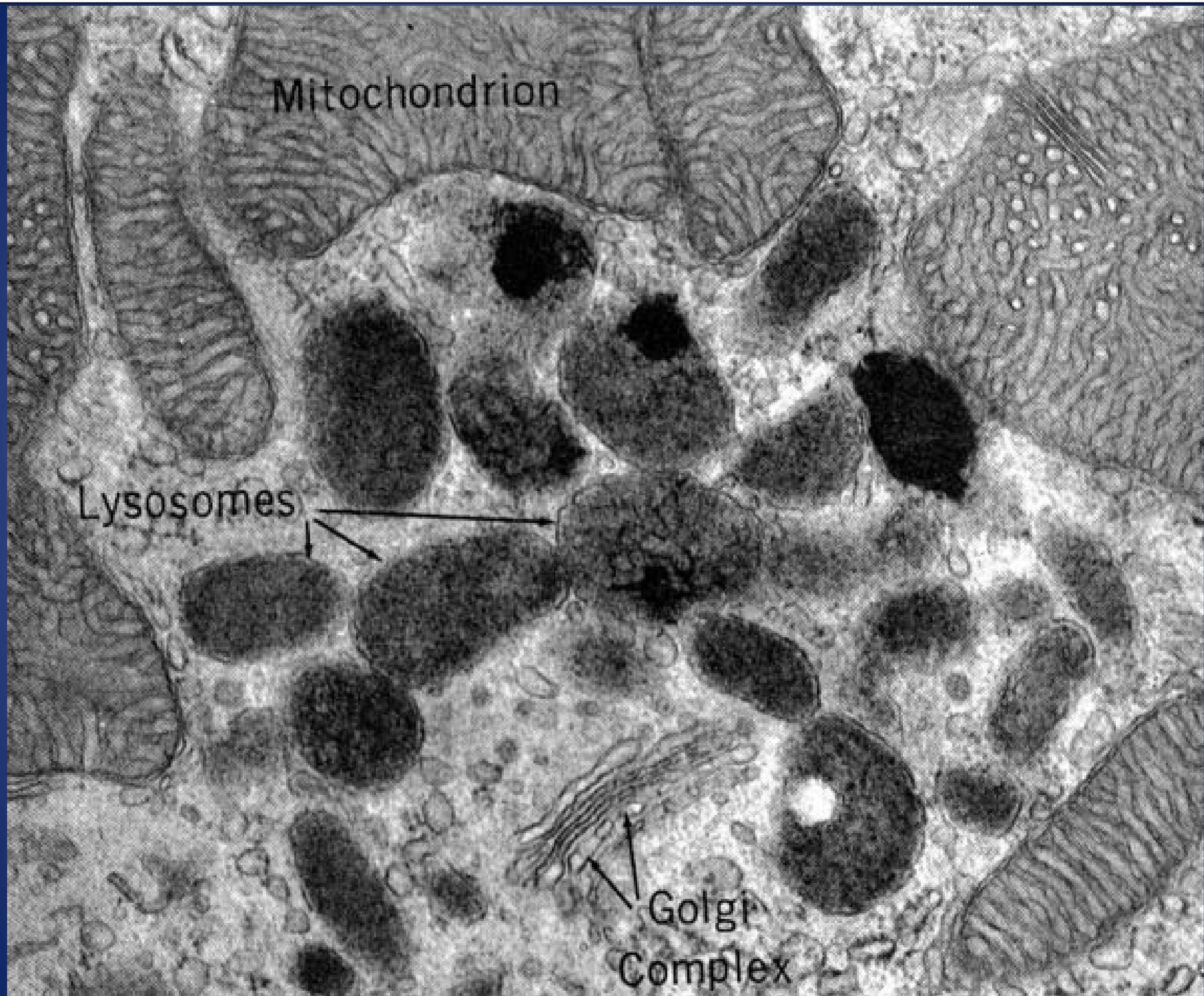


# FOSFORILAZIONE DI ENZIMI LISOSOMIALI



# IDROLASI ACIDE

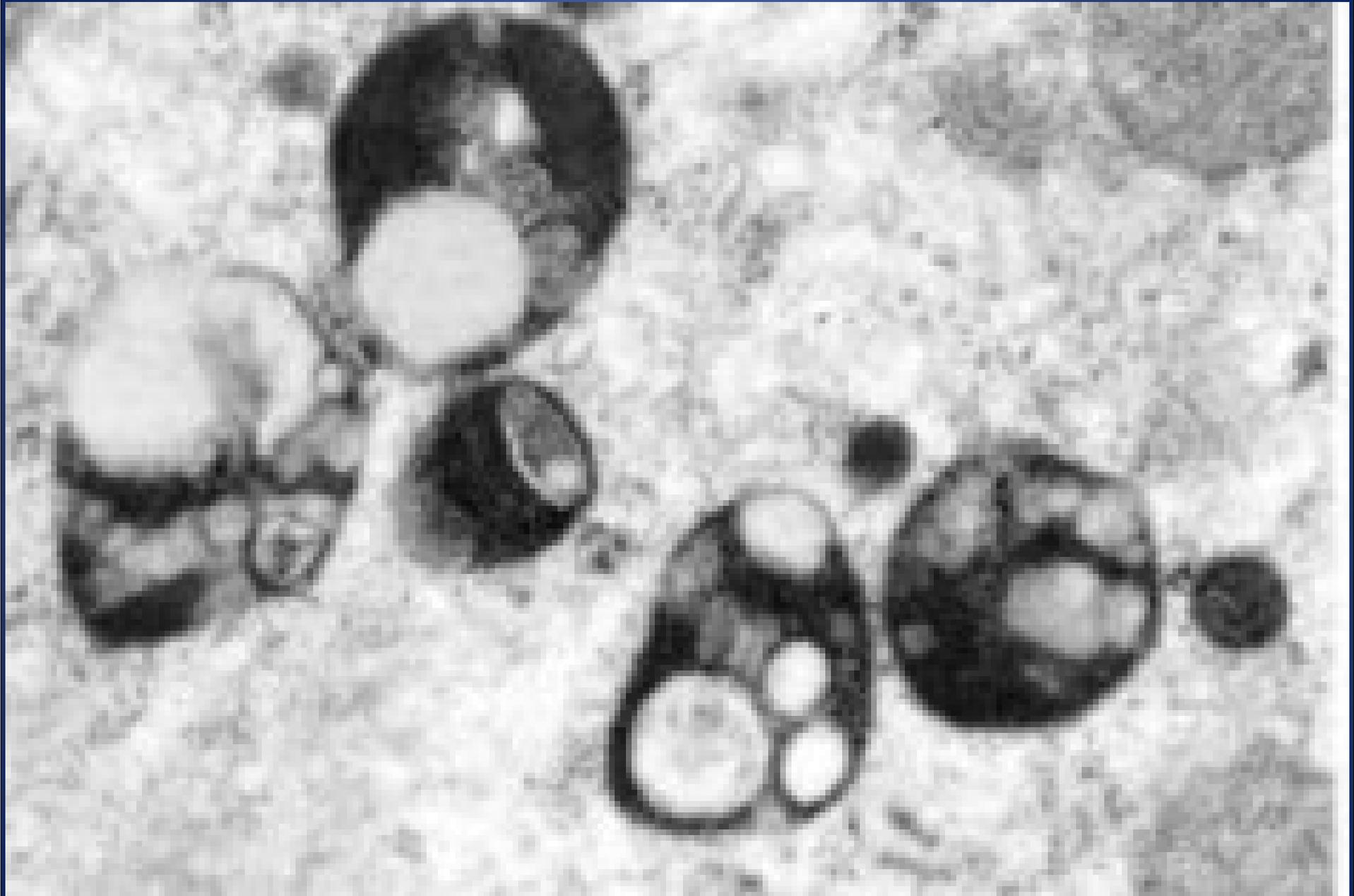




Mitochondrion

Lysosomes

Golgi  
Complex



# MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE



# MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE



# MALATTIE LISOSOMIALI DA ACCUMULO



Gravi malattie genetiche causate dal difetto di enzimi che hanno il compito di degradare diverse molecole all'interno della cellula. I composti non degradati si accumulano nei lisosomi e ne alterano la funzione.

## CLASSIFICAZIONE

MUCOPOLISACCARIDOSI

SFINGOLIPIDOSI

OLIGOSACCARIDOSI

Hanno un decorso progressivo che porta al deterioramento delle funzioni vitali. Molte di esse sono letali. Ereditate come m.autosomiche recessive, si presentano con una frequenza di 1/5000 nati vivi.

# MUCOPOLISACCARIDOSI

- Le mucopolisaccaridosi (MPS) sono caratterizzate da difetti degli enzimi lisosomiali deputati a degradare specifici glicosaminoglicani (GAG)
- Incidenza globale : 1/25.000

# MPS: tipo- difetto enzima- accumulo GAG

MPS I H (Hurler)	<i><math>\alpha</math>-L-iduronidasi</i>	HS,DS
I S (Scheie)		
I H/S (Hurler/Scheie)		
MPS II (Hunter: X-L)	<i>iduronato-2-sulfatasi</i>	HS,DS
MPS III A (Sanfilippo)	<i>eparan N-sulfatasi</i>	HS
III B	<i>N-acetyl-<math>\alpha</math>-glucosaminidasi</i>	HS
III C	<i><math>\alpha</math>-glucosaminidasi acetyltrans.</i>	HS
III D	<i>GlcNAc 6-sulfatasi</i>	HS
MPS IV A (Morquio)	<i>N-acetylgalactosamina-6-sulf.</i>	KS,HS
IV B	<i>B-galactosidasi</i>	KS
MPS VI (Maroteaux-Lamy)	<i>N-acetylgalactosamina-4-sulf.</i>	DS,CS
MPS VII (Sly)	<i>B-D-glucuronidasi</i>	HS,DS,CS
MPS IX (Natowicz)	<i>Hyaluronoglucosaminidasi 1</i>	Hyaluronano

# GAG localization

- **Chondroitin sulfate (CS):** cartilage, bone, heart valves
- **Heparan sulfate (HS):** basement membranes, components of cell surfaces
- **Dermatan sulfate (DS):** skin, blood vessels, heart valves
- **Keratan sulfate (KS):** cornea, bone, cartilage aggregated with chondroitin sulfates
- **Hyaluronano:** synovial fluid, vitreous humor, connective tissue

# MPS: Sintomi

- **TUTTE** : Decorso cronico e progressivo, interessamento multisistemico, organomegalia, disostosi multipla, anomalie facciali (lineamenti grossolani)
- **INTENSITA' VARIABILE**: lesioni vista, udito, respirazione (apnee ostruttive), cuore, articolazioni
- **MPS I, II, III, (VII)**: ritardo mentale, convulsioni
- **MPS IV**: lesioni ossee specifiche
- **MPS IX**: artrite cronica

# MPS I

➤ **S. Hurler:** ernie ombelicali e inguinali, deformità toracica, gibbo, facies grossolana.

Evoluzione: infezioni respiratorie recidivanti (40%), otiti con perdita udito, ritardo sviluppo, dif. SNC

**Exitus:** entro I decade

➤ **S. Hurler-Scheie e Scheie** (spettro continuo): da intelligenza e aspettativa di vita quasi normale (**S**) a sintomi gradatamente più gravi (**H/S**).

Anomalie valvole cardiache, S. tunnel carpale, epatomegalia (grado variabile)

# MPS I: HURLER





# MPS I (H/S)

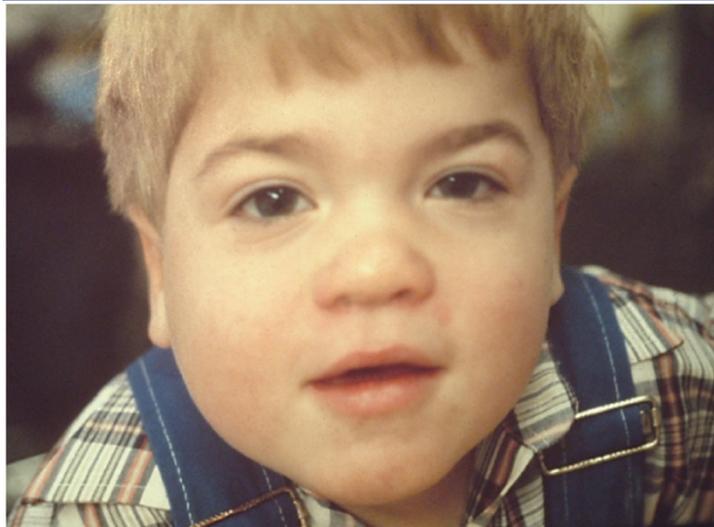


# MPS II

## S. Hunter (X-L)

- **Forme gravi:** ernie inguinali, macrocefalia, facies grossolana, infezioni respiratorie e otiti (sordità), diarrea cronica, deformità scheletriche (ritardo di crescita, cifosi, rigidità e ridotta motilità articolare), precoce deterioramento SNC.
- **Forme lievi:** ritardo di crescita dopo i 3-4 anni, ritardo del linguaggio (2-5 anni)

# MPS II



A



B



C



Figure 4. A 3-year-old boy demonstrating the characteristic coarsened facies of Hunter syndrome, which result from the accumulation of partially degraded mucopolysaccharides in tissues as a result of deficiency of the enzyme iduronate 2-sulfatase.

# MPS II – Editing genómico



# MPS III

## S. Sanfilippo (A-B-C-D):

- **Problemi comportamentali** (3-5 a.):  
irrequietezza, ipereccitabilità, distruttività,  
aggressività.
- **Ritardo dello sviluppo PM e epilessia.**
- **Dismorfismi facciali lievi**, infezioni  
respiratorie , sordità (25%).
- **Frequente misdiagnosi:** ADHD, autismo...



MPS III  
A-B-C-D

# MPS III A-B-C-D

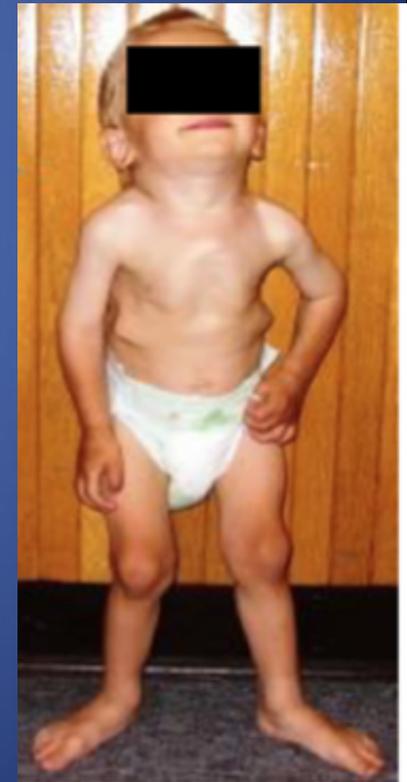


# MPS IV

## S. Morquio (A-B):

- A in genere più grave della B  
Non interessamento del SNC (A e B)
- **Disostosi multipla:** petto carenato , deformità corpi vertebrali, gibbo, collo corto (ostruzione tracheale), compressione midollo cervicale.
- **Lassità legamentosa, ipermobilità articolazioni,** anomalie dentali, disfunzioni visive, anomalie cardiache, infezioni respiratorie croniche.

# MPS IV



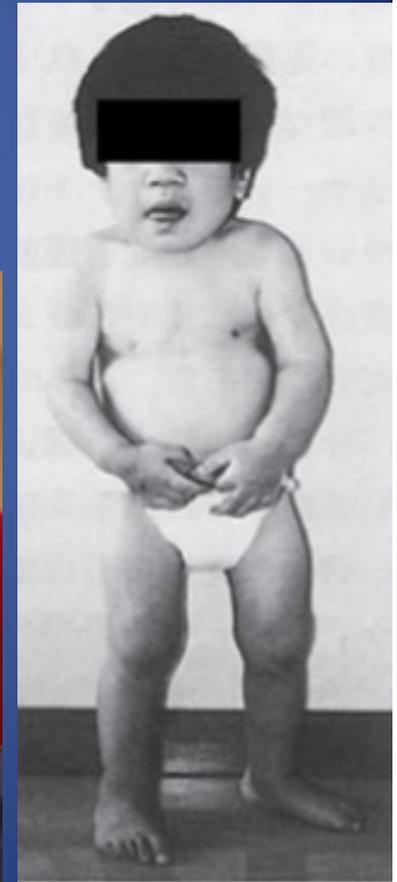
3 years (IVA: severe)

# MPS VI

## S. Maroteaux-Lamy:

- **Sintomi iniziali** analoghi a altre MPS: facies grossolana, macroglossia, epatosplenomegalia, difetti valvole cardiache, bassa statura, rigidità articolare.
- **Progressione variabile** con compressione midollare, problemi cardiovascolari, ridotta funzione polmonare.
- **Non coinvolgimento del SNC**  
(difficoltà di apprendimento: deficit uditivo)

# MPS VI



2 years (VI: severe)



# MPS VII

## S. Sly:

- **Forma più grave:** idrope fetale
- **Forma più lieve:** inizio sintomi prima infanzia

Facies grossolana, macrocefalia (scafocefalia), infezioni ricorrenti respiratorie e otiti (sordità), apnee notturne, torace rigido (ipertrofia polmonare e epatosplenomegalia)

**Arresto e progressivo ritardo PM** (variabile)

# MPS VII



7 years (VII: skeletal type)



Matthew, MPS 7 Patient

# MPS IX

## S. Natowicz:

- **Dif. di degradazione ialuronano**, presente nelle articolazioni, nel liquido sinoviale, nel tessuto connettivo, nelle cartilagini e nella cute.
- **Infiammazione cronica articolare** non responsiva alla tp. antiinfiammatoria (**d.d. con JIA**).
- **Sospetto diagnostico nel b.:** sintomatologia simil-artritica associata a bassa statura, naso appiattito, palatoschisi.

# MPS: Indagini

## INDAGINI I LIVELLO

- Es. Striscio periferico: linfociti vacuolati

## STRISCIO PERIFERICO



PRESENZA DI LINFOCITI CON

GRANULI INTRACITOPLASMATICI

# MPS: Indagini

## INDAGINI I LIVELLO

- Es. Striscio periferico: linfociti vacuolati
- Visita oculistica: opacità corneali
- Rx scheletro (rachide): disostosi
- Rx - Ecografia articolare: alteraz. artic.



# MPS: Indagini

## INDAGINI I LIVELLO

- Es. Striscio periferico: linfociti vacuolati
- Visita oculistica: opacità corneali
- Rx scheletro (rachide): disostosi
- Rx - Ecografia articolare: alteraz. artic.
- Dosaggio GAG urinari e elettroforesi

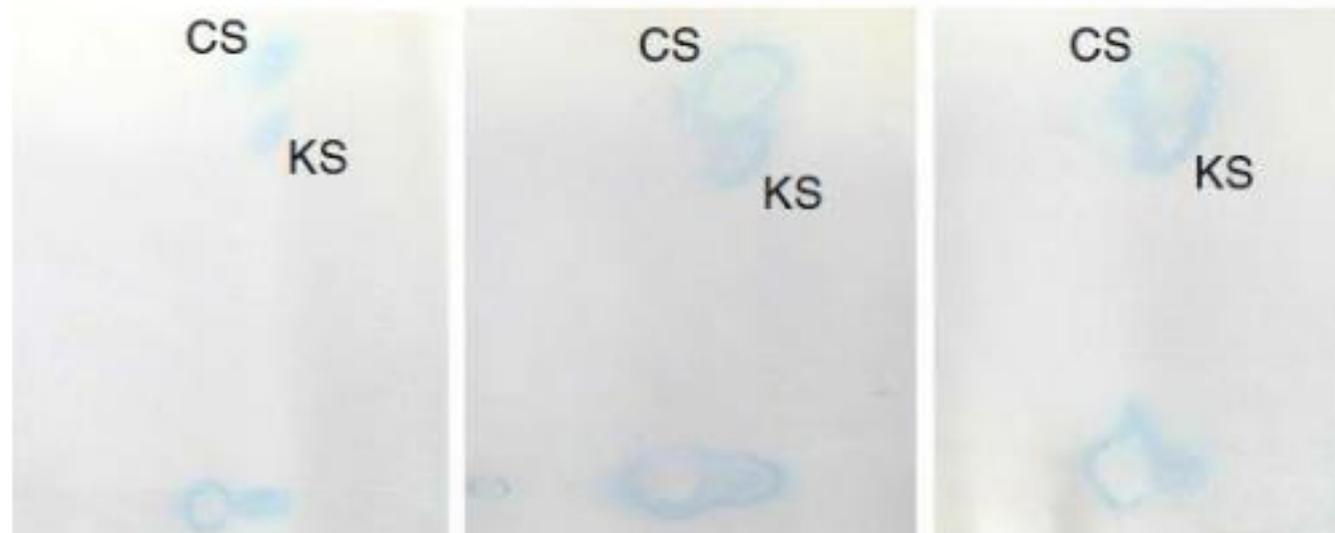
# CARATTERIZZAZIONE GAG URINARI

## **ELETTROFORESI MUCOPOLISACCARIDI**

(Osp. Salesi, Ancona):

### CONDROITIN SOLFATO

### KERATAN SOLFATO



# MPS: Indagini

## INDAGINI II LIVELLO

- Difetto enzimatico:
  - Pseudo-deficit
  - Deficit multiplo (Mucopolipidosi)

# MUCOLIPIDOSI (I cell disease)

- MLP II (pseudo-Hurler)
- MLP III (forma lieve: H/S)

Deficit di N-acetilglucosamina-1-P-transferasi,  
enzima per la fosforilazione del mannosio

**(DEFICIT MULTIPLIO)**

# MUCOLIPIDOSI II



# MUCOLIPIDOSI III



# MUCOLIPIDOSI (I cell disease)

- MLP II (pseudo-Hurler)
- MLP III (forma lieve: H/S)

Deficit di N-acetilglucosamina-1-P-transferasi,  
enzima per la fosforilazione del mannosio

(DEFICIT MULTIPLIO)

- **MLP IV (Ashkenazi):** alterazione endocitosi  
lisosomiale (componenti di membrana).

Ritardo PM, opacità corneali, degenerazione  
retinica, strabismo. Sintomi neurologici (epilessia)

# MUCOLIPIDOSI IV



# MPS: Indagini

## INDAGINI II LIVELLO

- Difetto enzimatico:
  - Pseudo-deficit
  - Deficit multiplo (Mucopolipidosi)
- Analisi molecolare

# MUCOPOLISACARIDOSI



*Grazie  
per  
l'attenzione*