



Università degli Studi di Catania
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche
Sezione di Ortopedia e Traumatologia
Direttore: Prof. Giuseppe Sessa



XVII Corso Residenziale, Prato

MUCOPOLISACCARIDOSI: Trattamento Ortopedico

V. Pavone, G. Testa, A. Vescio, S. Perez, A. Borgo*

AOU Policlinico Vittorio Emanuele Catania
***UOC Policlinico Universitario di Padova**

DEFINIZIONE

*Le MPS rappresentano un gruppo di malattie ereditarie caratterizzate dalla mancanza di un enzima coinvolto nel catabolismo dei **GAGs** che, di conseguenza, si accumulano progressivamente in vari tessuti dell'organismo*

GAGs e PG ampiamente diffusi in cellule e tessuti

Componenti fondamentali della matrice extracellulare, sono presenti soprattutto nei tessuti connettivali e nell'osso

INTRODUZIONE

WILLIAM OSLER, 1897 (MPS IV)

9 sottotipi MPS, 11 difetti enzimatici;
Ereditarietà **autosomica recessiva**;
MPS II ereditarietà X-linked.

Alla nascita bambini **normali**

Manifestazioni cognitive e somatiche estremamente **variabili** con coinvolgimento multiorgano

J Am Acad Orthop Surg. 2013 Jan;21(1):12-22. doi: 10.5435/JAAOS-21-01-12.

Mucopolysaccharide disorders in orthopaedic surgery.

White KK¹, Sousa T.

Prevalenza di circa 1/5.000 nati vivi

Incidenza di circa 1/25.000 nati vivi

MPS	Eponimo	Deficit enzimatico	GAG accumulati
MPS I H	Hurler	α -L-Iduronidasi	DS, HS
MPS I S	Sheie		
MPS I H/S	Hurler-Scheie		
MPS II	Hunter	iduronato-2-solfatasi	DS, HS
MPS III A	Sanfilippo A	eparan-sulfamidasi	HS
MPS III B	Sanfilippo B	N-acetil- α -glucosaminidasi	
MPS III C	Sanfilippo C	acetil-CoA- α -glucosaminide-N-acetiltransferasi	
MPS III D	Sanfilippo D	N-acetilglucosamina-6-solfatasi	KS
MPS IV A	Morquio A	N-acetilgalattosamina-6-solfatasi	
MPS IV B	Morquio B	β -galattosidasi	DS
MPS VI	Maroteaux-Lamy	N-acetilgalattosamina-4-solfatasi	
MPS VII	Sly	β -glicuronidasi	DS, HS, CS
MPS IX	Natowicz	ialuronidasi	HA

Meikle P. et al.: Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders: Clinical evaluation of a Two-Tier strategy. Pediatrics 2004; 114 (4): 909-16.

GAGs e APPARATO MUSCOLO-SCHELETRICO

MECCANISMO PATOGENETICO

Deficit metabolico



Accumulo GAGs ubiquitario



Reazione infiammatoria



Apparato muscolo scheletrico

OSSO

ARTICOLAZIONI

T.MOLLI

SISTEMA OSTEO-ARTICOLARE

Disorganizzazione e frammentazione della fisi, perdita dell'architettura colonnare: apoptosi



Reazione infiammatoria e attivazione S.I. LPS-mediata



Progressiva disfunzione cellulare e d'organo



Giunzione osteocartilaginea irregolare, osteoblasti ridotti, metafisi irregolare: displasia scheletrica



Ridotta mineralizzazione cartilaginea e attività osteoblastica metafisaria



DISOSTOSI MULTIPLA

DISOSTOSI MULTIPLA

Costellazione di malformazioni, displasie, dismorfismi

**Risultato di un difetto dell'accrescimento endocondrale e
membranoso in tutto il corpo**

K.White, Rheumatology 2011

BASSA STATURA

**CARATTERISTICA
COMUNE A TUTTE LE
FORME**

**NANISMO
DISARMONICO**

ARTICOLAZIONI

Ispessimento di capsule,
legamenti

Rigidità, minore estensibilità

Atteggimento in flessione

**MPS IV: LASSITA' LEGAMENTOSA E
IPERMOTILITA' ARTICOLARE**

TESSUTI MOLLI

- **Minore estensibilità**
- **Minore efficienza contrattile**
- **Minore forza**
- **Contratture muscolari**

QUADRO CLINICO

Alterazioni Cliniche

Lineamenti grossolani
Sopracciglia piene
Epicanto
Macroglossia

Capelli ispidi
Ipertricosi

Idrocefalo
Scafocefalia

Ernie inguinali,
ombelicali

Opacità corneali

Otitis medie
Bronchiti

Epatosplenomegalia

Pelle poco elastica

Valvulopatie
Stenosi coronariche
Aritmie

Collo corto e tozzo

Alterazioni Ortopediche

Deformità rachide

Displasia dell'anca

Ginocchio valgo

Piedi tozzi

BASSA STATURA

Mani ad artiglio

Tunnel carpale

Dito a scatto

**Postura a ginocchia
flesse**

CLASSIFICAZIONE

MPS		Età di esordio	Statura	Manifestazioni articolari e scheletriche
I H	Hurler	primi mesi di vita	bassa	<u>rigidità e contrattura articolare</u> , cifosi toracolombare, scoliosi, displasia delle anche, genu valgum, sindrome del tunnel carpale, <u>disostosi ossea multipla</u>
I S	Scheie			<u>rigidità e contrattura articolare</u> , sindrome del tunnel carpale (CTS), <u>disostosi ossea multipla</u>
II	Hunter	6 – 12 mesi	bassa	<u>rigidità e contrattura articolare</u> , cifosi toracolombare, displasia dell'anca, CTS, <u>disostosi ossea multipla</u>
III A	Sanfilippo A	prima infanzia	normale/bassa	
III B	Sanfilippo B			<u>rigidità articolare</u> , genu valgum, <u>disostosi ossea multipla</u>
III C	Sanfilippo C			
III D	Sanfilippo D			
IV A	Morquio A	2 – 4 mesi	bassa	ipoplasia dell'odontoide, cifosi toracolombare, scoliosi, pectus carinatum, coxa valga, pes planus, genu valgum, <u>disostosi ossea multipla</u> , <u>IPERMOBILITÀ ARTICOLARE</u>
IV B	Morquio B			
VI	Maroteaux-Lamy	tarda infanzia	bassa	<u>rigidità e contrattura articolare</u> , scoliosi, genu valgum, CTS, <u>disostosi ossea multipla</u>
VII	Sly	infanzia	bassa	<u>rigidità articolare</u> , ipoplasia dell'odontoide, cifosi toracolombare, <u>disostosi ossea multipla</u>
IX	Deficit ialuronidasi	infanzia	bassa	masse nodulari di tessuto molle (estremità) con episodi di edema doloroso, nessuna rigidità articolare

DIAGNOSI

Elementi di sospetto nel bambino

BASSA STATURA

RIGIDITÀ

DISPLASIA

IMAGING

CONSULENZA SPECIALISTICA
DI MALATTIE METABOLICHE
PEDIATRICHE

CRANIO

RACHIDE IN TOTO

TORACE

MANI

PELVI

ARTI INFERIORI

RX RACHIDE
DORSO-LOMBARE

RX BACINO E
ANCA

RX ARTI INFERIORI

RMN RACHIDE CERVICALE

ANALISI
BIOCHIMICA

ANALISI
MOLECOLARE

ANALISI
GENETICA

DIAGNOSI
PRENATALE

Dosaggio quantitativo
e qualitativo dei GAGs
nelle urine nelle 24 ore

Dosaggio enzimi
lisosomiali su leucociti
e/o fibroblasti

TERAPIA

**TRAPIANTO DI CELLULE
STAMINALI
EMATOPOIETICHE
(HSCT)**



**TERAPIA SOSTITUTIVA
ENZIMATICA
(ERT)**



**Miglioramento della qualità di vita
Rallentamento del decorso della malattia**



**Scarsa penetrazione
enzimatica nel tessuto
osteo-cartilagineo**

QUAL È IL RUOLO DELL'ORTOPEDICO?

1. **CONOSCERE LA PATOLOGIA** perché potrebbe essere il primo a riscontrarla
2. **SEGUIRNE IL DECORSO** insieme ad un team multidisciplinare per monitorare il quadro scheletrico
3. **DECIDERE IL TIMING** dell'approccio terapeutico
4. **ESSERE CONSAPEVOLE DELL'EVOLUZIONE DELLA MALATTIA** per affrontare problematiche fino ad ora sconosciute

DISTRETTI ANATOMICI INTERESSATI

- ▶ ***Cranio***
- ▶ ***Rachide cervicale***
- ▶ ***Rachide dorso-lombare***
- ▶ ***Torace***
- ▶ ***Bacino***
- ▶ ***Anca***
- ▶ ***Ginocchio***
- ▶ ***Mano***

CRANIO

- ❑ Macrocefalia, dolicocefalia, platibasia
- ❑ Craniostenosi, scafocefalia
- ❑ Ispessimento della diploe
- ❑ Sella turcica a J

RACHIDE CERVICALE

- Ritardo di ossificazione e dismorfismo con ipertrofia fibrocartilaginea del dente dell'epistrofeo
- Progressiva stenosi e mielopatia compressiva

Sintomatologia:

- *Tetraparesi, disestesie, andatura instabile*
- *Incontinenza sfinterica*
- *Exitus*

Diagnosi:

- ❖ Clinica
- ❖ RX
- ❖ RMN

Trattamento chirurgico

- *Stabilizzazione*
- *Decompressione midollare*

Fusione preventiva a 4 anni (MPS IV)

RACHIDE DORSO-LOMBARE

- Corpo vertebrale ipoplasico, ovoidale, con deformità a becco nella parte inferiore;
- Talvolta platispondilia;
- Minore resistenza strutturale, microfratture e microcrolli;
- Deformità a cuneo al passaggio dorsolombare.

SCOLIOSI

Sintomatologia:

- Asimmetria spalle, scapole, triangoli della taglia, fianchi
- Dorsalgia
- Gibbo
- Deformità progressiva

Diagnosi:

- ❖ Clinica
- ❖ RX
- ❖ RMN

>8 anni

Scoliosi >50°

Trattamento chirurgico (MPS III)

STABILIZZAZIONE DELLA COLONNA+
CORSETTO PER 3-6 MESI

RACHIDE DORSO-LOMBARE

IPERCIFOSI

Sintomatologia:

- Gibbo
- Deformità progressiva
- Spondilolistesi
- Casi più gravi: mielopatia
- Spondiloartrosi
- Lombosciatalgia

> 40°

Diagnosi:

- ❖ Clinica
- ❖ Rxgrafica

Trattamento chirurgico

Cifosi >70°

STABILIZZAZIONE DELLA COLONNA +
CORSETTO PER 3-6 MESI

>5-7 anni

TORACE

- Clavicole corte e ispessite
- Coste “a remo”, allargate anteriormente e affusolate posteriormente
- Pectus carenatum (MPS IV)
- Problematiche respiratorie

BACINO

- Ali iliache svasate e più ampie
- Ileo verticalizzato e ipoplasico
- Pelvi più stretta “a cuore”

ANCA

5-7 anni

Ashby E, Baker M, Eastwood DM. *Characterization of hip morphology in children with mucopolysaccharidosis types I and II.* J Pediatr Orthop 2016;36:370-5.

Acetabolo
ampio e poco
profondo

Testa femorale
displasica, non
sferica

Epifisi prossimale
femore
iposviluppate
medialmente

Coxa valga

DISPLASIA

Diagnosi:

Clinica

Ecografia

Rxgrafia

RMN

Sintomatologia:

- Diminuita escursione articolare
- Atteggiamento in flessione
- Coxalgia, gonalgia mediale
- Deambulazione con arti extraruotati
- Segno di Trendelenburg

Trattamento chirurgico

- Osteotomie combinate: pelvica per la componente acetabolare; al femore varizzante per ridurre il valgismo del collo
- Se anca francamente lussata: riduzione aperta con capsulorrafia

ANCA

Giovane

ARTROSI

- Difetti strutturali e posturali
- Rigidità
- Dolore ingravescente
- Riduzione capacità deambulatoria

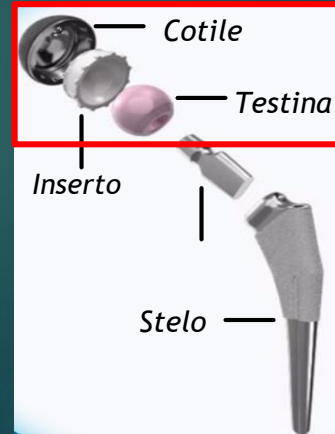
ARTROPROTESI DI ANCA

Design

Biomateriali

Accoppiamento Tribologico:

- Metallo-Metallo
- Metallo-Polietilene
- Ceramica-Polietilene
- Ceramica-Ceramica
- Alluminio-Alluminio



Non esiste la protesi ideale per tutti i tipi di anche....

*Adattare la protesi al paziente e mai il paziente alla protesi, in particolare nelle patologie complesse come la
MPS*

La scelta migliore è l'utilizzo di una protesi
custom-made

- Fit and fill
- Esposizione ad onde ionizzanti
- Tempi lunghi per la realizzazione
- Elevati costi di produzione

LIMITI E COMPLICANZE

Usure, osteolisi periprotetiche e fratture dell'osso porotico

Infezioni

Rischio di scollamento e migrazione delle componenti protesiche

Reinterventi e necessita' di chirurgia complessa

GINOCCHIO

GINOCCHIO VALGO

Sintomatologia:

- Aumento angolo femoro-tibiale
- Diminuzione ROM
- Atteggiamento in flessione
- Gonalgia
- Impaccio motorio

ARTROSI PRECOCE

Diagnosi:

- ❖ Clinica
- ❖ Rxgrafia

Trattamento chirurgico

- EMIEPIFISIODESI TEMPORANEA
- OSTEOTOMIA FEMORALE E TIBIALE
- ARTROPLASTICA TOTALE (ARTROSI)

MANO

- Grandi, a volte deviate lateralmente
- Dita corte e tozze; clinodattilia
- Dita flesse e rigide, “mani ad artiglio”
- Rx: Irregolarità metafisarie, falangi a “proiettile”

TUNNEL CARPALE

- Sintomatologia:
- Parestesie regione palmare 1-2-3° dito
- Deficit sensitivo, ipostenia

Diagnosi:

- ❖ Clinica
- ❖ Negativi test Tinel e Phalen
- ❖ Test conduzione nervosa

Trattamento chirurgico

- Incisione palmare
- Sezione del legamento trasverso del carpo
- Decompressione nervo mediano

MANI

DITO A SCATTO

- Il t.flessore non scorre facilmente nella guaina
- Movimenti dolorosi, “scatto”
- Nodulo palmare alla base del dito interessato

Diagnosi:

Clinica

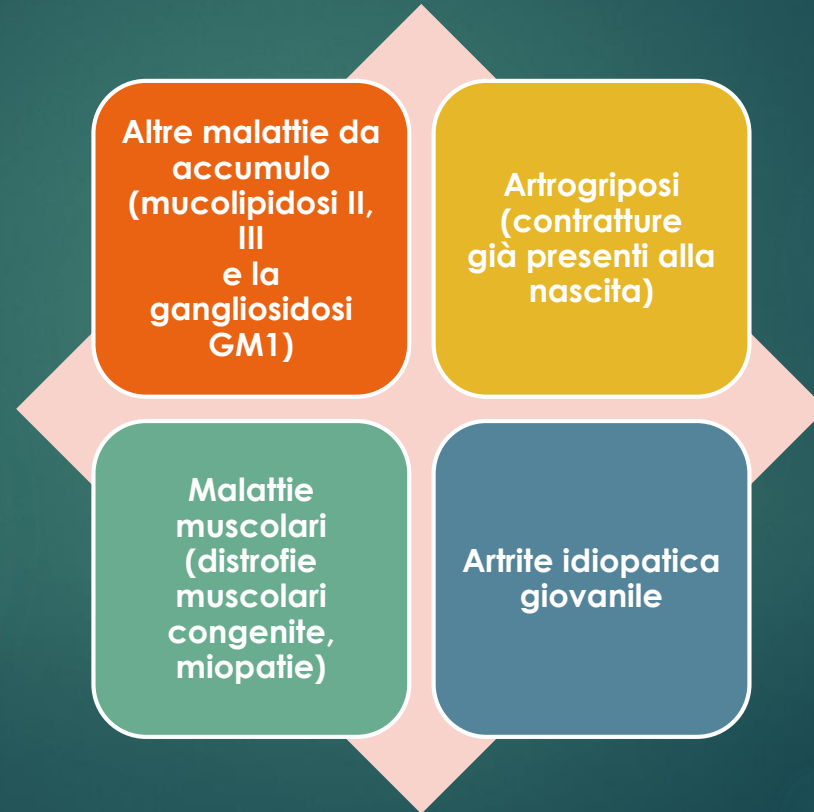
Rx

Eco

Trattamento chirurgico

- *Incisione palmare alla base del dito*
- *Puleggiotomia*

DIAGNOSI DIFFERENZIALE



TRATTAMENTO CHIRURGICO

Rischi generali

Elevato rischio di complicazioni anestesilogiche (KK White, 2013)

VALUTAZIONE PREOPERATORIA:

Anestesista, cardiologo,
pneumologo, otorino
Walker e Dearlove, 1997

- ✓ *Ostruzione vie aeree superiori per macroglossia, ipertrofia adenoidi e tonsille*
- ✓ *Stenosi tracheale*
- ✓ *Ipoplasia e sublussazione dell'odontoide: no posizione abituale per l'intubazione*
- ✓ *Stridore post-estubazione*
- ✓ *Attacco cardiaco, stroke*
- ✓ *Edema polmonare acuto*
- ✓ *Danni midollo osseo per posizione del rachide*
- ✓ *Tracheostomia profilattica*
- ✓ *Risveglio protetto*



Caso Clinico

N.T.
F 18 anni
MPS 6

CRANIO

Ispessimento
Diploe

RACHIDE
CERVICALE

Articolazione
Atlanto-assiale
stabile



Caso Clinico

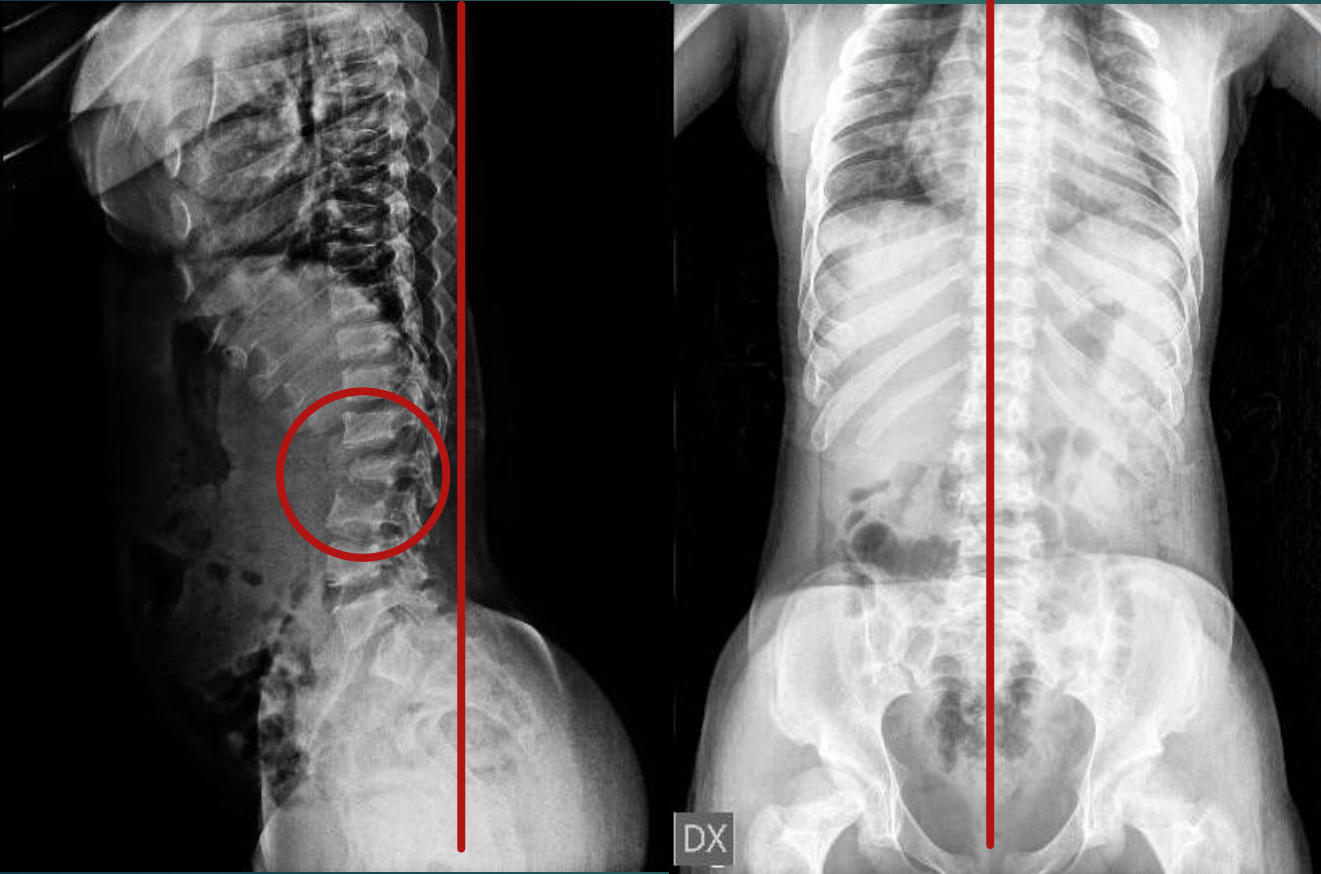
N.T.
F 18 anni
MPS 6

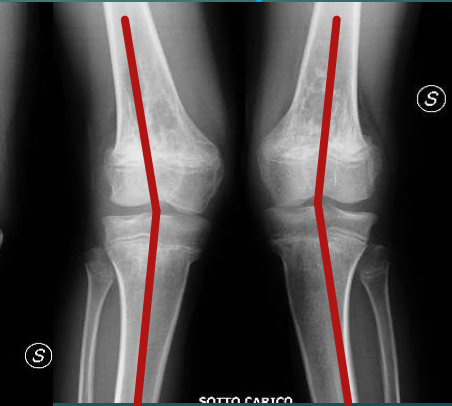
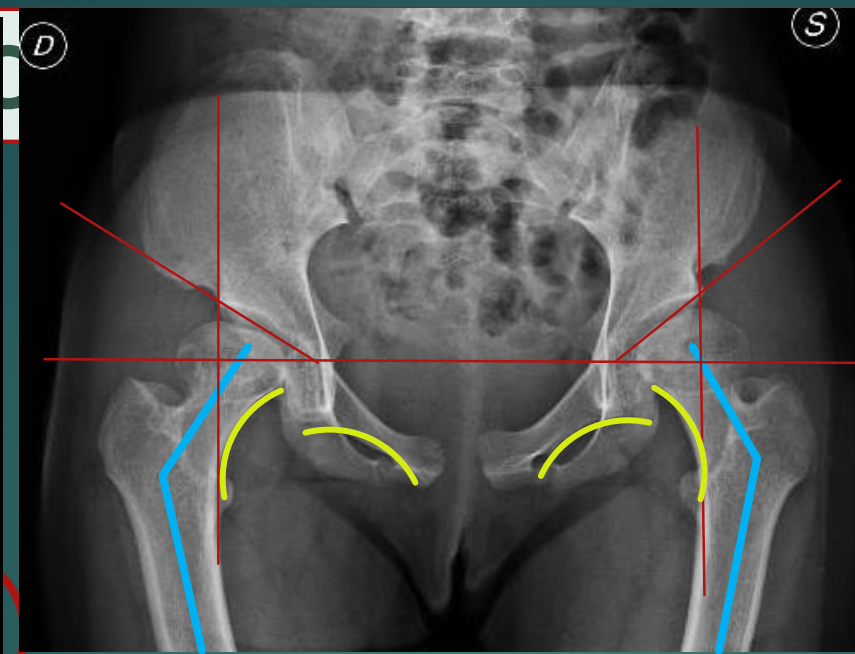
RACHIDE

Deformità a Cuneo

Perdita delle normali
curve

Dismorfismo colonna
vertebrale





N.T.
F 18 anni
MPS 6

ARTI INFERIORI

Ginocchio **Valgo**
bilaterale

Principio di **Artrosi** delle
anche da pregressa
displasia congenita

Caso Clinico

N.T.
F 19 anni
MPS 6

Rachide

Progressione
Dismorfismo

Progressione
Cuneiformazione



Caso Clinico



N.T.
F 20 anni
MPS 6

Rachide

Mantenimento
Dismorfismo

Mantenimento
Cuneiformazione

Caso Clinico



N.T.
F 20 anni
MPS 6

ARTI INFERIORI

Gonalgia
bilaterale

Maggiore a
destra

Caso Clinico

N.T.
F 20 anni
MPS 6

ARTI INFERIORI

Osteotomia di
sottrazione tibia
prossimale destra e
sintesi con placca





N.T.
F 20 anni
MPS 6

ARTI INFERIORI

Superficializzazione
placca



Rimozione Placca

Caso Clinico

N.T.
F 21 anni
MPS 6

ARTI INFERIORI

Osteotomia di
sottrazione tibia
prossimale sinistra e
sintesi con placca



Caso Clinico

N.T.
F 22 anni
MPS 6

ARTI INFERIORI

Osteotomia di
sottrazione tibia
prossimale sinistra e
sintesi con placca



Caso Clinico



N.T.
F 22 anni
MPS 6

To be
continued...

TAKE HOME MESSAGE

**L'ortopedico può essere
il primo specialista a
sospettare la diagnosi**

**Chirurgia
complessa**

**Approccio
multidisciplinare**

**La terapia medica non
migliora le affezioni
muscolo-scheletriche**

**Alto rischio di
complicanze
post-operatorie**

**Ricorso ad
interventi
chirurgici multipli**

Grazie per l'attenzione!

