

Mucopolisaccaridosi tipo I (MPS I)

Epidemiologia, genetica, fisiopatologia e storia naturale



La mucopolisaccaridosi tipo I (**MPS I**) è una rara malattia metabolica ereditaria a carattere progressivo con interessamento multisistemico.^{1,2,3} L'eziologia della patologia è identificabile in un deficit dell'enzima lisosomiale alfa-L-iduronidasi, in conseguenza del quale i lisosomi non sono in grado di intervenire nel catabolismo di alcuni glicosaminoglicani (dermatan solfato ed eparan solfato), anche noti come "mucopolisaccaridi" e quindi di svolgere una funzione essenziale nei normali processi cellulari di crescita e omeostasi dei tessuti.^{3,4} L'accumulo di glicosaminoglicani all'interno dei lisosomi conseguente a tale deficit supporta la classificazione della MPS I tra le patologie da accumulo lisosomiale.

EPIDEMIOLOGIA

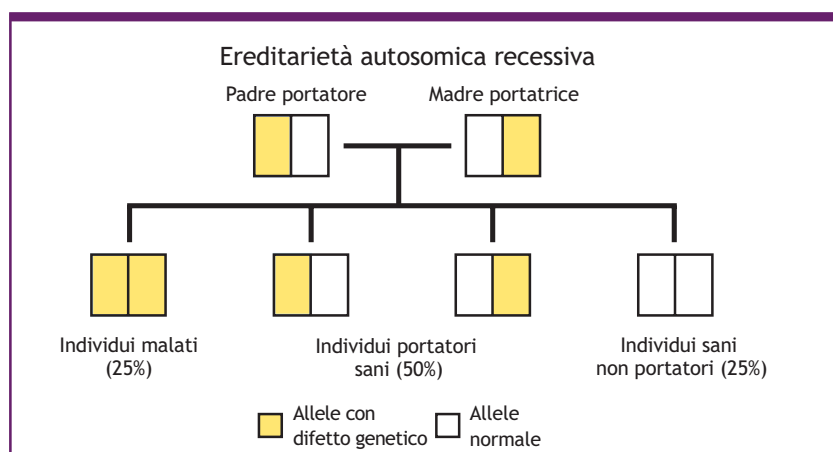
La MPS I si riscontra in tutte le popolazioni, con una frequenza variabile da circa 1:100.000 a circa 1:280.000 e con una prevalenza sovrapponibile tra i diversi fenotipi clinici.

L'incidenza stimata in un piccolo campione di pazienti affetti dalla forma di MPS I meno grave (sindrome di Scheie) è di 1:500.000.^{5,6,7}

GENETICA

La MPS I è una malattia a trasmissione autosomica recessiva e, come tale, si manifesta negli individui che ereditano due copie mutate del gene che codifica per l'enzima alfa-L-iduronidasi.

■ **Figura 1.** Trasmissione recessiva della MPS I.



In base alla frequenza della malattia nella popolazione generale, si stima che 1 individuo su 160 sia portatore di un allele mutato. Ciascun genitore biologico di un bambino affetto da MPS I è un eterozigote obbligato, ovvero è portatore di una sola mutazione patogenetica nel gene codificante per l'alfa-L-iduronidasi. Nella Figura 1 è riportato il caso in cui i genitori presentano entrambi un allele normale e un allele mutato e sono pertanto asintomatici, poiché la copia funzionante del gene consente la sintesi di livelli sufficienti di alfa-L-iduronidasi. Ciascuno dei figli di questa coppia ha il 25% di probabilità di essere affetto da MPS I, il 50% di probabilità di essere un portatore (eterozigote) e il 25% di probabilità di essere sano (omozigote). Un'analisi della letteratura condotta nel 1995 ha identificato l'esistenza di 46 mutazioni patogenetiche e di 30 polimorfismi non patogenetici,⁸ ma queste cifre sono destinate a crescere con l'aumento del numero di popolazioni studiate.

F I S I O P A T O L O G I A

Il metabolismo consiste nella trasformazione, mediante reazioni chimiche, di proteine, acidi nucleici, carboidrati e grassi, e nella produzione di nuove macromolecole a partire dai prodotti delle suddette reazioni. In questo processo essenziale per la normale crescita e omeostasi dei tessuti, i lisosomi svolgono un ruolo prioritario. Ciascun enzima lisosomiale catalizza una sola fase della complessa dinamica che porta alla degradazione delle macromolecole in componenti più semplici, che possono a loro volta essere riutilizzati dalle cellule o eliminati dall'organismo. L'assenza o carenza anche di uno solo di questi enzimi è sufficiente a causare un blocco nei meccanismi metabolici, inducendo il progressivo accumulo di uno specifico metabolita nei lisosomi.

L'enzima lisosomiale alfa-L-iduronidasi è responsabile della degradazione dei residui terminali di iduronato del dermatansolfato e dell'eparansolfato,¹ due glicosaminoglicani presenti in quantità abbondanti nella maggior parte dei tessuti dell'organismo sotto forma di proteoglicani. Come componenti fondamentali della matrice extracellulare, i proteoglicani svolgono un ruolo prioritario nello scambio di gas e nutrienti tra le cellule e nel controllo della migrazione cellulare. Inoltre, come componenti integranti della membrana cellulare, controllano la divisione e differenziazione cellulare, sia legandosi ai fattori di crescita sia modulandone l'azione.^{9,10,11} Infine, i proteoglicani sono presenti nel tessuto connettivo e nel liquido sinoviale, dove aiutano a sostenere le forze compressive e contribuiscono alla lubrificazione delle articolazioni.^{12,13}

Considerando l'ampia diffusione dell'eparansolfato e del dermatansolfato nei tessuti e l'importanza dei proteoglicani nella trasduzione dei segnali e nella differenziazione cellulare, non sorprende che le manifestazioni cliniche della MPS I presentino un interessamento multisistemico e che **la malattia abbia un decorso cronico ingravescente**. I glicosaminoglicani non degradati o parzialmente degradati si accumulano nei lisosomi, provocando una serie di disfunzioni a livello cellulare, tissutale e organico.

STORIA NATURALE

Storicamente, la MPS I viene classificata in tre diverse sindromi che prendono il nome dai rispettivi medici che per primi ne descrissero le caratteristiche cliniche (la dottoressa tedesca G. Hurler nel 1919¹⁴ e l'oftalmologo americano H. Scheie nel 1962¹⁵): la sindrome di Hurler, in cui è riconoscibile il fenotipo clinico più grave, la sindrome di Hurler-Scheie, che rappresenta il fenotipo clinico intermedio, e la sindrome di Scheie, in cui è inquadrabile il fenotipo clinico meno grave, ma pur sempre invalidante.¹ In realtà, è bene tenere presente che questa classificazione nosologica non rispecchia esattamente l'estrema eterogeneità delle manifestazioni cliniche della MPS I.^{3,16}

SPETTRO DI SEVERITÀ DELLA PATOLOGIA

SCHEIE

HURLER - SCHEIE

HURLER

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA MPS I:³



Apparato muscoloscheletrico:^{1,3,17,18}

- rigidità e contratture articolari non infiammatorie spesso simmetriche
- disostosi multipla
- artropatia
- dita a scatto
- bassa statura
- gibbo
- cifosi
- scoliosi
- lordosi
- displasia dell'anca



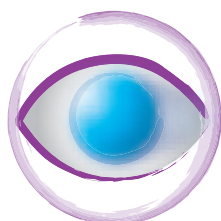
Sistema nervoso periferico:^{1,3,17,19}

- sindrome del tunnel carpale (a volte paucisintomatica)
- ridotta funzionalità della mano



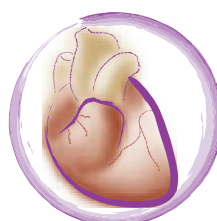
Apparato respiratorio:^{1,3,22,23,24}

- infezioni persistenti e recidivanti
- apnee notturne
- dispnea



Apparato visivo:^{1,3,20,21}

- opacità corneale
- glaucoma
- compressione e atrofia del nervo ottico
- fotosensibilità



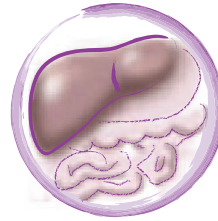
Apparato cardiovascolare:^{1,3,17,25}

- valvulopatia, rigurgito aortico e mitralico
- soffio cardiaco
- ispessimento delle valvole mitraliche e/o aortiche
- cardiomiopatia



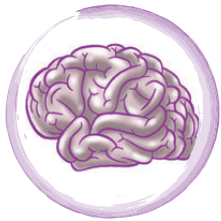
Orecchie, naso e gola:^{1,17,22}

- ostruzione delle vie aeree superiori
- sinusite e rinorrea cronica
- otite media cronica
- deficit uditivo cronico precoce



Apparato gastrointestinale:^{3,17}

- ernie ombelicali ed inguinali spesso recidivanti
- epatosplenomegalia



Sistema nervoso centrale:³

- ritardo mentale (Hurler)
- rallentamento nello sviluppo
- limitate capacità di linguaggio
- idrocefalo comunicante
- compressione del midollo spinale
- regressione delle capacità psicomotorie (Hurler)



Lineamenti facciali ed aspetto fisico:³

- lineamenti facciali grossolani
- scafocefalia e fronte prominente
- collo corto
- ispessimento di narici, labbra e lobi auricolari
- macroglossia
- ipertricosi facciale e generalizzata

BIBLIOGRAFIA

1. Neufeld E.F., Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. The metabolic and molecular bases of inherited disease. C. Scriver, New York, McGraw-Hill. (2001):3421-3452.
2. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J. Pediatr* (2004) 144: S27-S34.
3. Wraith J.E. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. *Expert Opin. Pharmacother* (2005) 6(3): 489-506.
4. Wraith J.E., Clarke L.A., Beck M., Kolodny E.H., et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant L-iduronidase (laronidase). *J. Pediatr* (2004) 144:581-588.
5. Lowry R.B., Renwick D.H.G. Relative frequencies of the Hurler and Hunter syndromes. *N Engl J Med* (1971) 284:221.
6. Lowry R.B., Applegarth D.A., Toone J.R., MacDonald E., et al. An update on the frequency of the mucopolysaccharide syndromes in the British Columbia. *Hum Genet N.Y.* (1990) 85:389.
7. Neufeld E.F., Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: *The metabolic and molecular bases of Inherited Disease*. Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S., Valle, D., Childs, B., Kinzler, K.W., and Vogelstein, B. (eds.). 8th edition, Vol. III. McGraw-Hill, Medical Publishing Division. (2001) pp. 3421.
8. Scott H.S., Bunge S., Gal A., Clarke L.A., et al. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: Diagnostic, clinical and biological implications. *Hum Mutat* (1995) 6: 288.
9. Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., et al. *Molecular Biology of the Cell*. 2nd ed., Garland Publishing, New York (1989).
10. Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., et al. *Molecular Biology of the Cell*. 3rd ed., Garland Publishing, New York (1994).
11. Bernfield M., Gotte M., Park P.W., Reizes O., et al. Functions of cell surface heparin sulphate proteoglycans. *Annu Rev Biochem* (1999) 68:729.
12. Moremen, K., and Malm, D. *Human Genetic Disease: A Layman's Approach*, (1977). Last update July 22, 1997. <http://mrcr2.med.nym.edu/murph01/lysosome/hgd1.htm>.
13. Clarke L.A. Clinical diagnosis of lysosomal storage diseases. In: *Organelle Diseases. Clinical Features, Diagnosis, Pathogenesis and Management*. Applegarth, D.A., Dimmick, J.E., and Hall, J.G. (eds.). Chapman and Hall Medical, London, (1997) pp 37.
14. Hurler G. Über einen Typ multipler Abartungen, vorwiegend am Skelettsystem. *Z Kinderheilk* (1919) 24: 220.
15. Scheie H.G., Hambrick, G.W., Barness, L.A. A newly recognized form fruste of Hurler's disease (gargoylism). *Am J Ophthal* (1962) 53:753.
16. Schmidt H., Ullrich K., von Lengerke H.J., Kleine M., et al. Radiological findings in patients with mucopolysaccharidosis I H/S (Hurler/Scheie syndrome). *Pediatr Radiol* (1987) 17:409-414.
17. Vijay S., Wraith J.E. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatrica* (2005) 94:872-877.
18. van Heest A.E., House J., Krivit W., Walker K. Surgical treatment of carpal tunnel syndrome and trigger digits in children with mucopolysaccharide storage disorders. *J Hand Surgery* (1998) 23A:236-243.
19. van Meir N., de Smet L. Carpal tunnel syndrome in children. *Acta Orthopédica Belgica* (2003) Vol 69(5):387-395.
20. Alroy J., Haskins M., Birk D. Altered corneal stromal matrix organization is associated with mucopolysaccharidosis I, III and IV. *Exp Eye Res* (1999) 68:532-530.
21. Mullaney P., Awad A.H., Millar L. Glaucoma in mucopolysaccharidosis 1 H/S. *J Pediat Ophtalm % Strab* (1995) 33(2):127-31.
22. Bredenkamp J.K., Smith M.E., Dudley J.P., Williams J.C., et al. Otolaryngologic manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Ann Otol Rhinol Laryngol* (1992)101:472-478.
23. Leighton S.E.J., Papsin B., Vellodi A., Dinwiddie R., et al. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. *Int Journal Ped Otorhinolaryngology* (2001) 58:127-138.
24. Shinhar S.Y., Zablocki H., Madgy D.N. Airway management in mucopolysaccharide storage disorders. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* (2004) 130:233-237.
25. Mohan U.R., Hay A.A., Cleary M.A., Wraith J.E., et al. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide disorders. *Acta Paediatr* (2002) 91:799-804.