



## **Cuore e mucopolisaccaridosi: descrizione di quattro casi pediatrici**

Giulia Corana<sup>1</sup>, Savina Mannarino<sup>1</sup>, Alessia Claudia Codazzi<sup>1</sup>, Alessandra Mazzola<sup>1</sup>,  
Francesca Cairello<sup>1</sup>, Niki Zavras<sup>1</sup>, Rossella Parini<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia, e* <sup>2</sup> *Dipartimento di Pediatria, Centro "Fondazione Mariani" per le Malattie Metaboliche dell'Infanzia, Università di Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza, Italia*

---

### ***Cuore e mucopolisaccaridosi: descrizione di quattro casi pediatrici***

Le mucopolisaccaridosi sono malattie da accumulo lisosomiale caratterizzate dalla carenza di diversi enzimi implicati nel processo di degradazione dei glicosaminoglicani, importanti costituenti del tessuto connettivo. L'accumulo dei glicosaminoglicani coinvolge diversi organi e apparati: a livello cardiaco le alterazioni più frequenti sono rappresentate dalle anomalie valvolari. Descriviamo quattro casi di interessamento cardiaco in pazienti affetti da tre diversi tipi di mucopolisaccaridosi. La variabilità del danno cardiaco e la complessità dei pazienti affetti da queste malattie rendono fondamentale uno stretto *follow-up* cardiologico finalizzato a individuare la comparsa o la progressione di alterazioni soprattutto a carico delle valvole.

### ***Heart and mucopolysaccharidoses: four pediatric case reports***

Mucopolysaccharidoses are lysosomal storage diseases characterized by the deficiency of enzymes involved in the degradation of the glycosaminoglycans, important constituents of connective tissue. Glycosaminoglycan storage involves different organs and systems: the most frequent cardiac changes are represented by valvular lesions. We describe four cases of cardiac involvement in patients with three different types of mucopolysaccharidoses. The variability of cardiac damage and the complexity of the patients affected by these diseases makes a close cardiological follow-up necessary to identify the appearance or the worsening particularly of valvular changes.

---

## **Introduzione**

Le mucopolisaccaridosi sono malattie da accumulo lisosomiale caratterizzate dalla carenza di diversi enzimi implicati nel processo di degradazione dei glicosaminoglicani, importanti costituenti del tessuto connettivo. Si tratta di malattie a trasmissione autosomica recessiva, con l'eccezione della mucopolisaccaridosi tipo II (s. di Hunter) a trasmissione recessiva legata all'X. L'accumulo dei glicosaminoglicani determina una progressiva perdita di funzione di diversi organi e apparati [1]. Attualmente sono noti diversi tipi di mucopolisaccaridosi, ognuno causato dal deficit di uno specifico enzima, e nell'ambito di

alcuni tipi si distinguono più varianti in base alla severità del quadro clinico (tabella 1) [2].

Le alterazioni più evidenti riguardano nella maggior parte dei casi l'apparato scheletrico, spesso sono presenti ritardo di crescita e dimorfismi facciali; comuni sono i problemi cardiorespiratori, in parte legati alle anomalie strutturali della cassa toracica; la sordità è frequente nelle varianti severe delle mucopolisaccaridosi tipo I e II. I pazienti affetti dalle forme più gravi spesso presentano anche ritardo mentale di entità variabile; il deterioramento mentale è in particolare caratteristico della mucopolisaccaridosi tipo III, in cui il quadro clinico è spesso dominato da episodi convulsivi [3].

La diagnosi si basa sul riscontro di mucopolisaccariduria e sulla dimostrazione del deficit enzimatico (leucociti o fibroblasti); è possibile effettuare l'indagine genetica attraverso la ricerca di mutazioni a carico dei geni coinvolti nelle diverse forme.

Oltre alla terapia di supporto, le principali possibilità terapeutiche sono costituite dal trapianto di cellule staminali emopoietiche e dalla terapia enzimatica sostitutiva.

Tra gli organi più colpiti nelle mucopolisaccaridosi è sicuramente presente il cuore, in cui l'alterazione del tessuto connettivo può causare anomalie valvolari, ispessimento delle corde tendinee, ipertrofia miocardica, alterazioni coronariche [2]. Il coinvolgimento cardiaco è più severo e a progressione più rapida nelle mucopolisaccaridosi tipo I e tipo II [2, 4].

Indipendentemente dal tipo di mucopolisaccaridosi, il reperto più frequente è rappresentato dall'insufficienza mitralica [2, 4-5] e le alterazioni della valvola aortica compaiono generalmente in associazione al coinvolgimento mitralico già presente [2]. Tutte le valvole cardiache comunque possono essere coinvolte e l'entità del deterioramento valvolare progredisce con l'età dei pazienti [2, 5]. Il danno è associato al rimodellamento cui vanno incontro le valvole come conseguenza dell'alterazione del tessuto connettivo; tipicamente si riscontra un aspetto, evidente anche all'ecocardiografia, displasico, ridondante e ispessito delle strutture valvolari. L'insorgenza di ipertrofia del ventricolo sinistro, cardiomiopatia, anomalie delle coronarie, reperti più rari rispetto alle valvulopatie, può contribuire a determinare un progressivo deterioramento della funzione cardiaca fino allo scompenso [2].

## Casi clinici

Riportiamo i casi clinici di 4 pazienti, affetti da 3 diversi tipi di mucopolisaccaridosi, che presentano coinvolgimento cardiaco di entità variabile.

M., 12 anni, affetta da mucopolisaccaridosi tipo I (s. di Hurler).

M. è sottoposta a 2 trapianti di midollo osseo (il primo all'età di 1 anno e il secondo, in seguito a rigetto, a 2 anni). Alla valutazione cardiologica effettuata a 4 anni di età è presente una displasia delle valvole mitrale e aortica condizionante un'insufficienza mitralica lieve associata a prollasso del lembo anteriore e un'insufficienza aortica moderata; M. è in terapia con ACE-inibitore. A un *follow-up* di circa 8 anni il quadro cardiologico rimane sostanzialmente stabile dal punto di vista emodinamico, con diametro del ventricolo sinistro ai limiti superiori della norma e funzione sistolica conservata.

E., 17 anni, affetto da mucopolisaccaridosi tipo II (s. di Hunter tipo A).

E. non è sottoposto a trapianto di midollo osseo. Il quadro cardiologico è stabile, con insufficienza mitro-aortica di grado moderato in terapia con aldactazide, fino all'età di 9 anni. Successivamente, in associazione a una maggiore affaticabilità durante lo sforzo fisico, si riscontra un peggioramento della valvulopatia aortica, determinante insufficienza di grado moderato-severo e aumento della dilatazione del ventricolo sinistro, e mitralica, condizionante insufficienza severa. Visti i segni di iniziale scom-

penso cardiaco, la terapia viene potenziata con l'aggiunta di ACE-inibitore, digossina e supplementazione di potassio e magnesio. All'età di 11 anni E. viene ricoverato per la comparsa di crisi convulsive e posto in terapia con acido valproico. A 13 anni E. inizia la terapia enzimatica sostitutiva con la forma ricombinante purificata dell'enzima deficitario (idursulfasi), determinante un miglioramento della sintomatologia e riduzione dell'organomegalia addominale. Al controllo cardiologico il doppio vizio valvolare mitro-aortico è stabile, ma negli anni successivi si rileva una progressione della valvulopatia aortica con insufficienza di grado severo e ulteriore aumento della dilatazione del ventricolo sinistro (Figura 1).

S., 20 anni, affetta da mucopolisaccaridosi tipo III (s. di Sanfilippo).

Il fratello minore di S. è affetto dallo stesso tipo di mucopolisaccaridosi. S. giunge alla nostra attenzione all'età di 12 anni presentando insufficienza mitralica di grado moderato e insufficienza aortica di grado lieve-moderato, in terapia con acido acetilsalicilico a dosaggio antiaggregante e captopril. I genitori riferiscono un peggioramento clinico con frequenti crisi convulsive e difficoltà nel mantenimento della posizione seduta. Il quadro cardiologico rimane stabile fino all'età di 14 anni, quando si riscontra una lieve progressione del danno mitralico associata a dilatazione dell'atrio sinistro; S. è in terapia, oltre che con aspirinetta e captopril, con carbamazepina, levetiracetam e omeprazolo e viene alimentata tramite sondino naso-gastrico. All'ultimo controllo effettuato all'età di 20 anni S. presenta un quadro cardiologico stabile (Figura 2).

M., 17 anni, affetto mucopolisaccaridosi tipo III (s. di Sanfilippo).

Fratello di S., affetta dalla stessa forma di mucopolisaccaridosi. M. è sottoposto a 2 trapianti di midollo osseo, il primo all'età di 11 mesi e il secondo a 3 anni. I controlli cardiologici effettuati nei primi anni di vita sono riferiti nella norma, con l'eccezione di un difetto del setto interatriale tipo *ostium secundum* di circa 8-10 mm con shunt sinistro-destro. A circa 10 anni di età si riscontrano numerose extrasistoli ventricolari e forme ripetitive. In considerazione del disturbo del ritmo si decide di intraprendere terapia con sotalolo. Tale terapia viene poi sospesa dopo circa 3 anni, in seguito alla normalizzazione del ritmo. All'età di 12 anni compare un'iniziale degenerazione della mitrale con insufficienza di grado lieve non emodinamicamente significativa. Negli anni successivi compare anche un minimo rigurgito valvolare aortico con dimensioni del bulbo aortico lievemente aumentate. I reperti clinici e strumentali restano immutati all'ultimo controllo effettuato a 17 anni di età, per cui non si rende necessaria alcuna terapia cardiologica.

## Discussione

I casi clinici riportati riguardano pazienti affetti da diversi tipi di mucopolisaccaridosi, con quadri di interessamento sistemico differenti e il dato comune del coinvolgimento cardiaco.

In accordo con i dati della letteratura [2, 4], anche in questi pazienti il reperto più frequente è rappresentato dalla degenerazione della mitrale condizionante insufficienza valvolare e l'insufficienza aortica compare successivamente al danno mitralico, come è ben evidente nell'ultimo caso descritto. Inoltre in tutti i casi è presente una progressione del danno valvolare con l'aumentare dell'età. Il quadro più severo si riscontra nel paziente affetto da mucopolisaccaridosi tipo II (s. di Hunter tipo A), con una valvulopatia mitro-aortica, progredita nel tempo, che condiziona a livello di entrambe le valvole insufficienza di grado severo con segni di iniziale insufficienza cardiaca, per cui attualmente il ragazzo necessita di una terapia antiscompenso. Il quadro meno grave di coinvolgimento valvolare è invece quello del paziente affetto da mucopolisaccaridosi tipo III (s. di Sanfilippo), in cui tuttavia è presente il

dato anamnestico dell'extrasistolia ventricolare, risoltasi dopo trattamento con sotalolo. In letteratura le forme associate a una maggiore compromissione cardiaca sono le mucopolisaccaridosi tipo I e tipo II [2, 4]. I due pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo, affetti da mucopolisaccaridosi tipo I (s. di Hurler) e tipo III (s. di Sanfilippo), presentano un quadro cardiologico abbastanza stabile. Il trapianto di cellule staminali emopoietiche sembra utile per mantenere una buona funzione cardiaca nei pazienti affetti da mucopolisaccaridosi tipo I [6], tuttavia le lesioni valvolari possono progredire nonostante la buona riuscita del trapianto [2].

Il paziente affetto da mucopolisaccaridosi tipo II (s. di Hunter tipo A), non sottoposto a trapianto di midollo osseo, è in terapia enzimatica sostitutiva dall'età di 13 anni; nonostante un miglioramento clinico, tale terapia non sembra modificare il decorso della compromissione cardiaca in questo paziente.

In conclusione l'interessamento cardiaco presente in tutti i casi clinici considerati, pur di entità differente, sottolinea la fondamentale importanza di uno stretto *follow-up* cardiologico nella gestione dei pazienti affetti da mucopolisaccaridosi, così da iniziare una terapia farmacologica nei tempi più adeguati al fine di preservare il più possibile la funzione cardiaca e porre l'eventuale indicazione alla chirurgia quando questa si renda necessaria.

## Tabelle e figure

**Tabella 1. Classificazione delle mucopolisaccaridosi.**

Tipo	Nome	Enzima deficitario
Tipo I – variante severa	S. di Hurler	$\alpha$ -L-iduronidasi
Tipo I – variante attenuata	S. di Hurler- Scheie	$\alpha$ -L-iduronidasi
Tipo I – variante attenuata	S. di Scheie	$\alpha$ -L-iduronidasi
Tipo II – variante severa	S. di Hunter tipo A	Iduronato-2-solfatasi
Tipo II – variante attenuata	S. di Hunter tipo B	Iduronato-2-solfatasi
Tipo IIIA	S. di Sanfilippo tipo A	Eparan-N-solfatasi
Tipo IIIB	S. di Sanfilippo tipo B	$\alpha$ -N-acetil-glucosaminidasi
Tipo IIIC	S. di Sanfilippo tipo C	Acetil-CoA: $\alpha$ -glucosaminide-acetiltransferasi
Tipo IIID	S. di Sanfilippo tipo D	N-acetilglucosamina-6-solfatasi
Tipo IVA	S. di Morquio tipo A	Galattosio-6-solfatasi
Tipo IVB	S. di Morquio tipo B	$\beta$ -galattosidasi
Tipo VI	S. di Maroteaux-Lamy	N-acetilgalattosamina-4-solfatasi
Tipo VII	S. di Sly	$\beta$ -glucuronidasi
Tipo IX		lialuronidasi

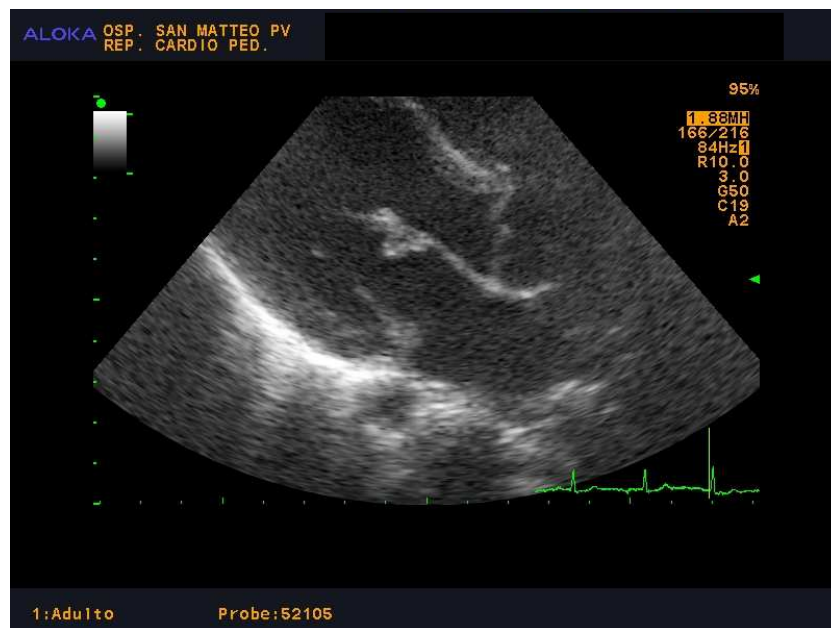


Figura 1. Ecocardiografia bidimensionale, proiezione parasternale asse lungo: degenerazione valvolare mitro-aortica in paziente affetto da mucopolisaccaridosi tipo II (s. di Hunter tipo A).

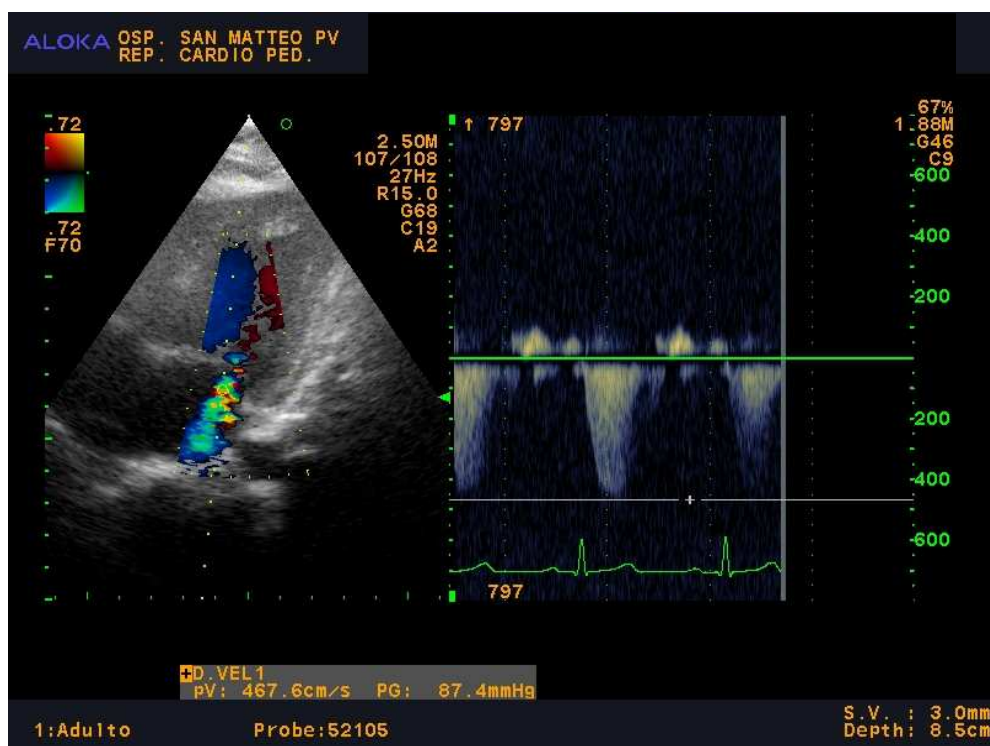


Figura 2. Ecocardiografia color Doppler: insufficienza mitralica di grado moderato in paziente affetta da mucopolisaccaridosi tipo III (s. di Sanfilippo).

**Bibliografia**

1. Barone R. Malattie lisosomiali. In: *Neurologia Pediatrica, Masson Elsevier, Milano 2006.*
2. Fesslova V, Corti P, Sersale G et al. The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses. *Cardiol Young* 2009;19:170-178.
3. [www.orphanet.net](http://www.orphanet.net).
4. Rigante D, Segni G. Cardiac structural involvement in mucopolysaccharidoses. *Cardiology* 2002;98(1-2):18-20.
5. Mohan UR, Hay AA, Cleary MA e al. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide disorders. *Acta Paediatr* 2002;91(7):799-804.
6. Clarke LA. Mucopolysaccharidosis Type I. In: *Gene Reviews, University of Washington, Seattle 1993-2010.*