



REGIONE FOGGIA
OSPEDALI RIUNITI
Azienda Ospedaliera - Università
FOGGIA

Le Malattie Rare: “Clinica e diagnosi delle mucopolisaccaridosi”

Interessamento cardiaco

Pierluigi Russo
**U.O. CARDIOLOGIA OSPEDALE DI
CERIGNOLA**

Il dr Russo ha ricevuto un compenso da Biomarin per la partecipazione a due board cardiologici sulle mucopolisaccaridosi

Il dr Russo dichiara di non avere conflitto di interesse con Biomarin

Venerdì 3 OTTOBRE 2014
AULA TURTUR
A.O.U. “RIUNITI”- FOGGIA
Via L. Pinto, 1

ECOCARDIOGRAFIA 2015

XVII Congresso Nazionale SIEC

Hotel Royal Continental

Napoli, 16-18 Aprile 2015

Insufficienza mitralica da mucopolisaccaridosi Diagnosi ecocardiografica

1990-2013 Benvenuti al Nord

2013 Ritorno al Sud

Pierluigi Russo



□ 1990 Andata Ospedale di Cerignola- Ospedale S.Gerardo Monza

Unità di Malattie Metaboliche

Unità di trapianto di Midollo osseo

U.O. di Cardiologia con ambulatorio dedicato
ai pazienti affetti da malattie metaboliche

□ 2014 Ritorno Monza-Cerignola

LA STORIA NATURALE DEL CARDIOLOGO MPS

- **2002** si trasferisce a Monza il centro di malattie metaboliche che a Milano dal 1986 seguiva numerosi pazienti
- Improvvisamente i pediatri volevano ed anche presto molte valutazioni cardiologiche
- **2003** I due cardiologi pediatrici erano vicini al collasso ma resistettero
- **2006** All'Unità di cardiologia per le malattie congenite e genetiche fu assegnato un terzo cardiologo e con il tempo i cardiologi e i pediatri divennero buoni amici
- I pazienti affetti da mucopolisaccaridosi e da altre malattie metaboliche divennero i principali pazienti per i cardiologi
- Nel 2012 arrivò il protocollo internazionale More per lo studio della tp enzimatica nelle MPS IV con esami lunghi che richiedevano l'acquisizione di numerose immagini. Ci fu un'altra fase di temporanea «cardiologist failure»

LA STORIA NATURALE DEL CARDIOLOGO MPS

- **2002** si trasferisce a Monza il centro di malattie metaboliche che a Milano dal 1986 seguiva numerosi pazienti
- I pediatri metabolisti appena arrivati volevano ed anche presto molte valutazioni cardiologiche

- **2003 I due cardiologi pediatrici erano vicini al collasso ma resistettero**
- **2006 all'ambulatorio di cardiologia di cardiologia pediatrica fu assegnato un terzo cardiologo e con il tempo i cardiologi e i pediatri divennero buoni amici**

**I pazienti affetti da mucopolisaccaridosi e da
altre malattie metaboliche divennero i principali
pazienti per i cardiologi**

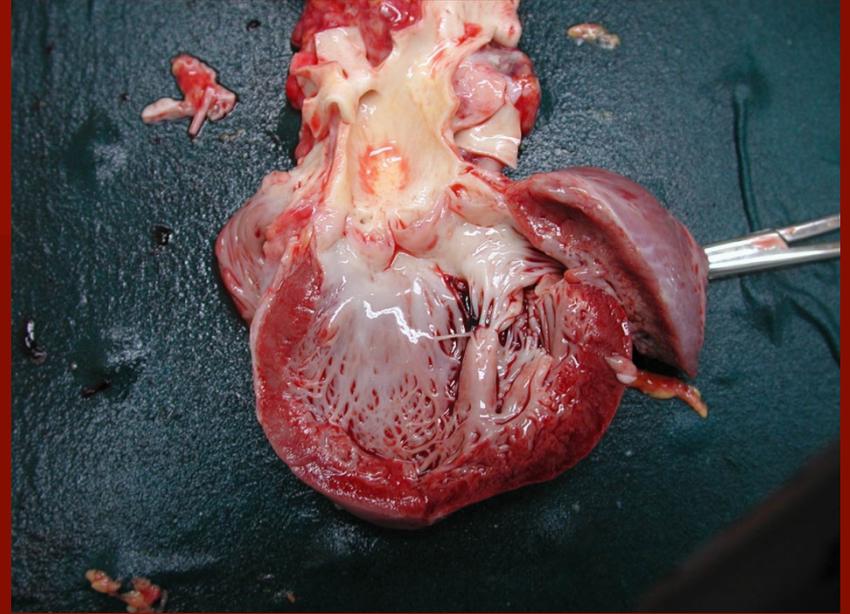
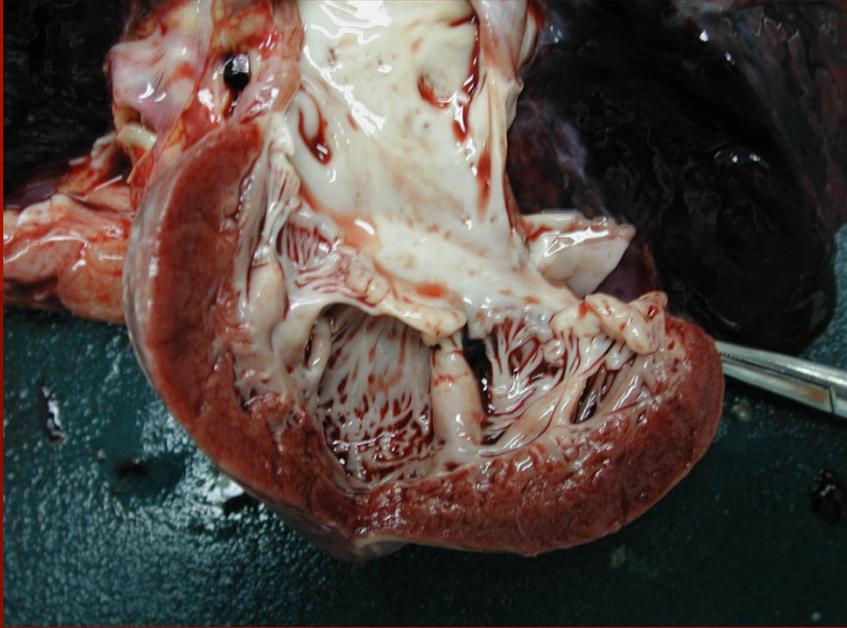
- **Nel 2012 arrivò il protocollo internazionale More per lo studio della tp enzimatica nelle MPS IV con esami lunghi che richiedevano l'acquisizione di numerose immagini.**
- **Ci fu un'altra fase di temporanea «cardiologist failure» poi risolta**

QUADRO MICRO-ANATOMOPATOLOGICO E PATOGENESI

A) Cellule ricche di glicosaminoglicani nelle valvole, anello e apparato sottovalvolare

B) Alterate proprietà meccaniche del tessuto connettivo con ridotta quantità di fibre elastiche
Fibrosi del tessuto interstiziale

Grande ed Allen e Theocaris nel 2003 hanno studiato il ruolo dell'alterato metabolismo dei glicosammonoglicani nella patogenesi della mitrale mixomatosa e dell'aneurisma dell'aorta



MPS I Hurler deceduta a 2 anni dopo rigetto di tp

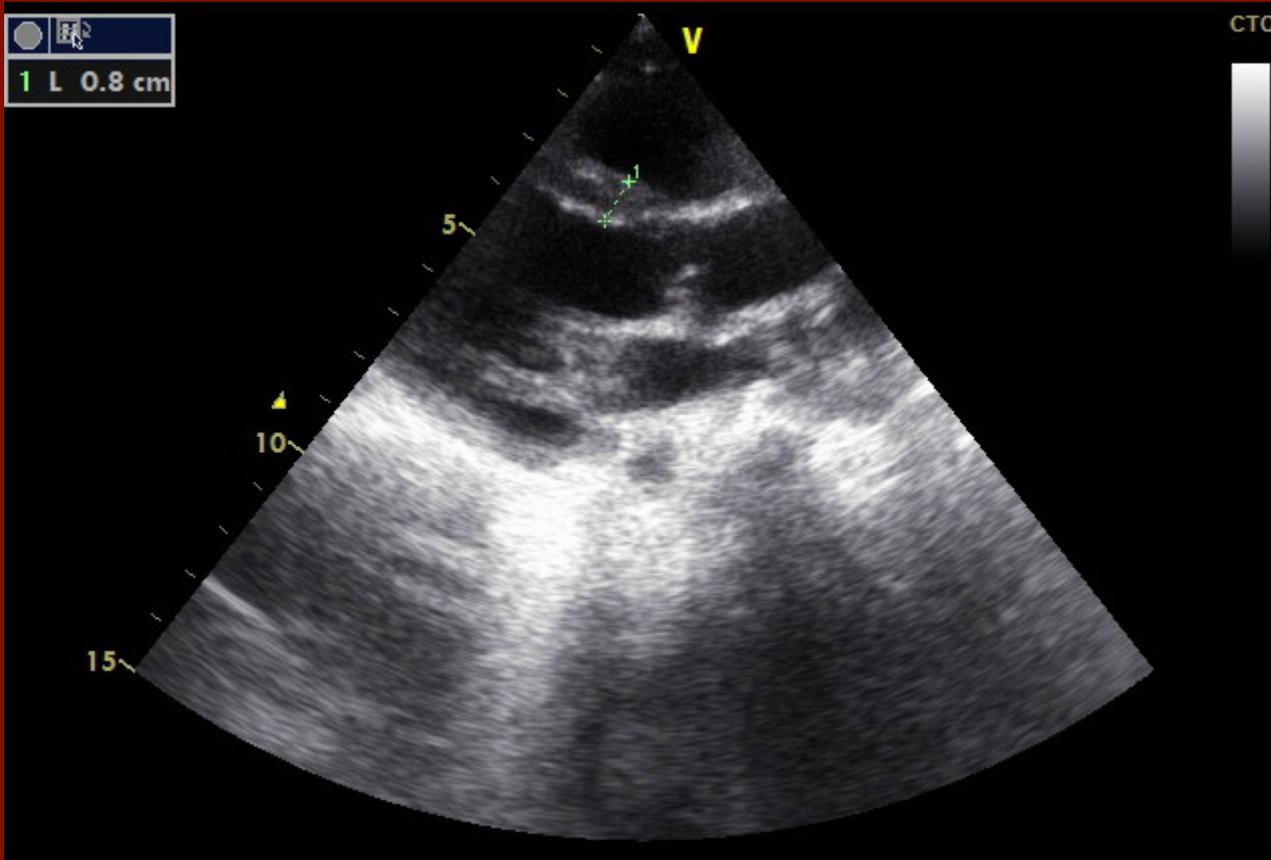
Cortesia della dr/ssa Fesslovà

From "The natural course and impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses "

V Fesslovà; P.Russo; R.Parini et al; Cardiol Young 2009

- L'ACCUMULO DI GLUCOSAMINOGLICANI A LIVELLO CARDIACO PUO' COINVOLGERE LE STRUTTURE DELL'ORGANO IN VARIO MODO ANCHE IN BASE AL TIPO DI MPS
- DANNO MAGGIORE NELLE MPS 1-2-6

MPS 1 8 mesi
Aumento dello spessore del setto interventricolare
(pseudo- ipertrofia)



MALATTIA CORONARICA

- Discrepanza fra il riscontro autoptico di coinvolgimento coronarico e sintomatologia poco frequente
- Descritto caso di severa insufficienza cardiaca con esito fatale in neonato di 10 mesi con riscontro coronarografico di occlusione del tronco comune

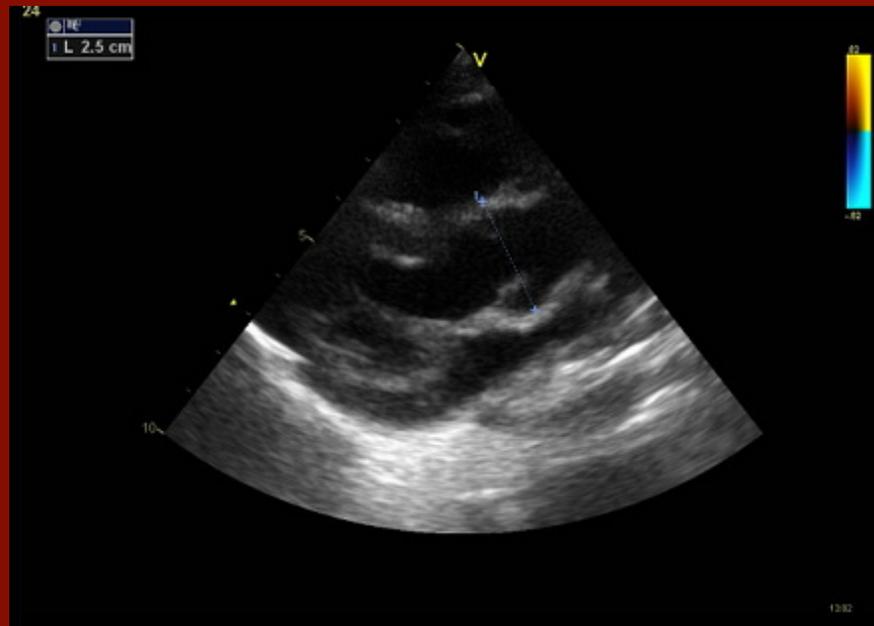
ANOMALIE DEL TESSUTO DI CONDUZIONE

- Sono rare in età pediatrica
- Possono essere prevenute dalla terapia enzimatica o dal trapianto
- Riportati casi di BAV totale con necessità di PM (Dilber 2002, Hishitani 2000; Misumi 2010) e casi di morte improvvisa con riscontro di infiltrazione di GAGS nel tessuto di conduzione

MPS I 5 a

Dilatatione del bulbo aortico

Probabilmente dovuta all'effetto dannoso dei glucosaminoglicani sulla formazione di tropoelastina



Da cardiogenetics: MOLECULAR BASIS, DIAGNOSIS AND CLINICAL MANAGEMENT OF MUCOPOLYSACCHARIDOSES

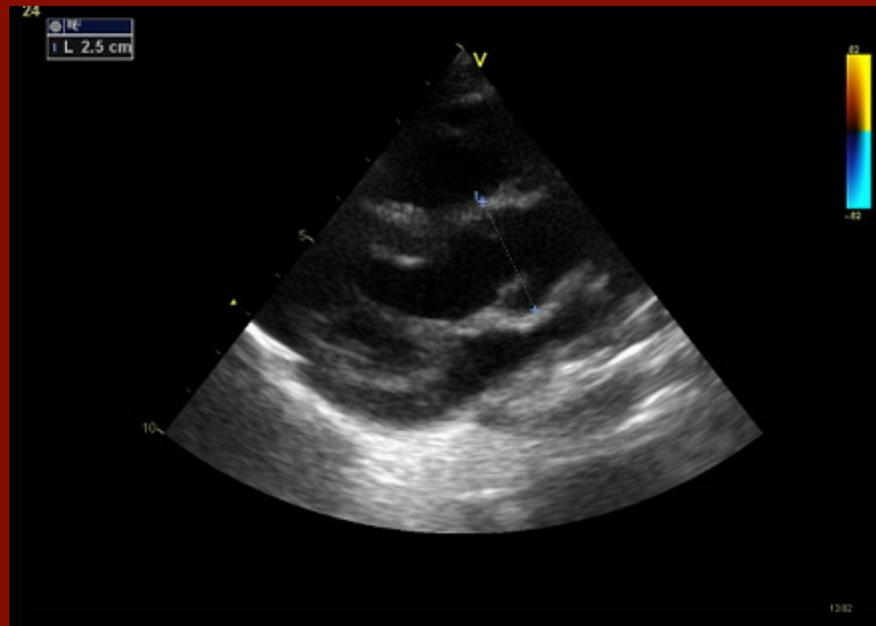
Rossella Parini Francesca Bertola and Pierluigi Russo

Cardiogenetics 2013

MPS I 5 a

Dilatatione del bulbo aortico

Probabilmente dovuto all'effetto dannoso dei glicosaminoglicani sulla formazione di tropoelastina



Da cardiogenetics: MOLECULAR BASIS, DIAGNOSIS AND CLINICAL MANAGEMENT OF MUCOPOLYSACCHARIDOSES

Rossella Parini Francesca Bertola and Pierluigi Russo
Cardiogenetics 2013

La proiezione dell'immagine è stata autorizzata dai genitori

FIBROELASTOSI ENDOCARDICA

- Si verifica essenzialmente nei neonati
- L'endocardio risulta fibrotico e ispessito con densa ecogenicità
- Si può avere scompenso cardiaco con quadro di ispessimento, dilatazione ventricolare e scarsa contrattilità

- ❑ Descritto caso di grave cardiomiopatia dilatativa in neonata di 5 mesi ricoverata per scompenso acuto.
- ❑ DG di MPS VI
- ❑ Trattamento con digoxina, ace inibitore , diuretico , azatioprina e cortisone (ipotesi iniziale di miocardite)
- ❑ Biopsia: infiltrati mononucleari perivascolari e interstiziali senza necrosi dei miociti.

ALTRE CONSEGUENZE

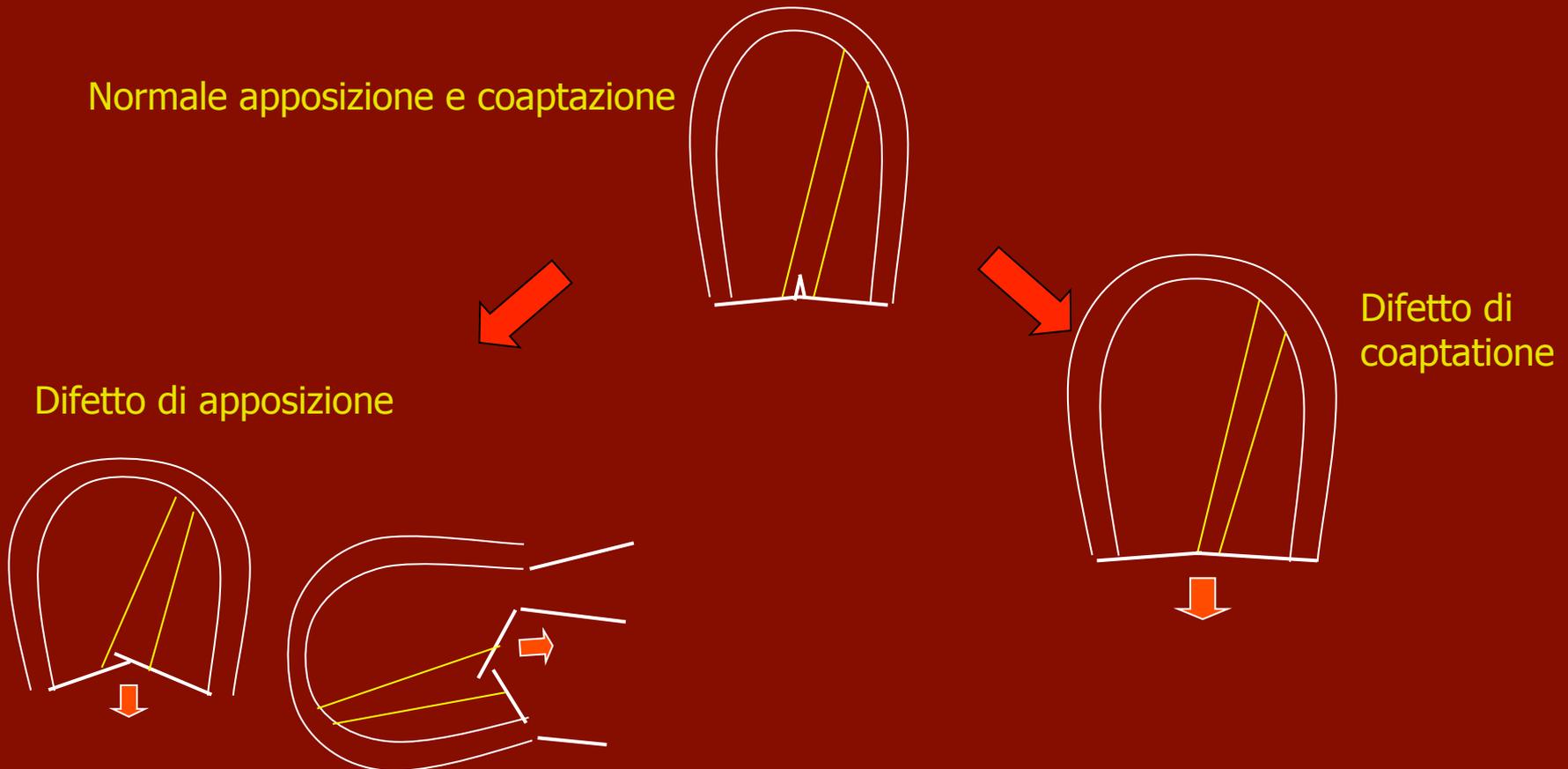
- Arteriopatia dell'aorta toracica e addominale con diffuso restringimento (Taylor 1991)
- Restringimento a livello dell'istmo dell'aorta con necessità di intervento (Braunlin 2000)
- Iperensione arteriosa
- **Malattie polmonari:** accumulo di GAGS nei vasi polmonari oppure deformità della gabbia toracica
ipertensione polmonare → cuore polmonare cronico

Danno valvolare

MECCANISMO DI CHIUSURA VALVOLARE

Prima fase: apposizione in cui i margini dei lembi normali entrano simmetricamente in contatto fra di loro

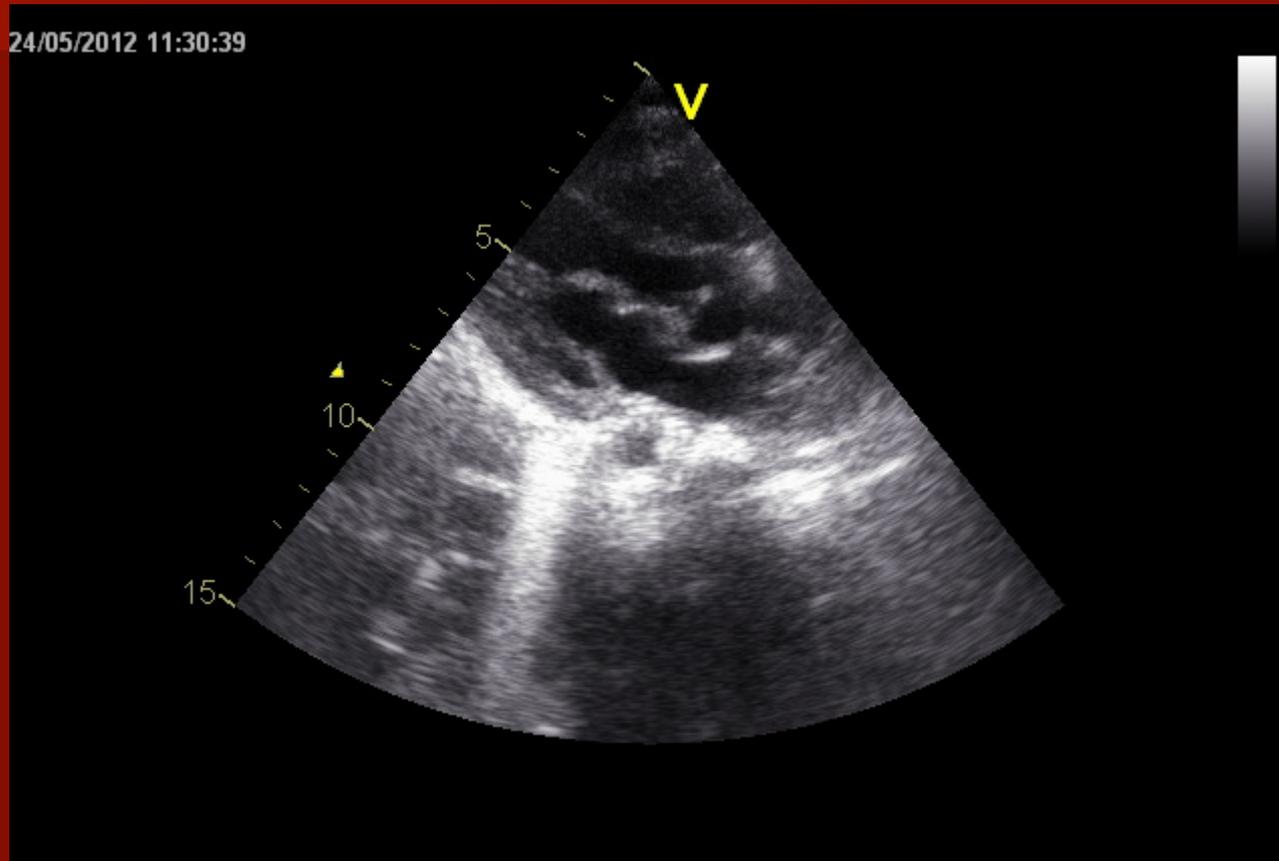
Seconda fase :coaptazione durante la quale i lembi continuano il loro contatto verso il ventricolo per 2-3 mm



**A 5 anni Ecocardiogramma
prima di intervento per ernia
inguinale. Descritta valvola
mitrale con lembi lievemente
ispessiti**

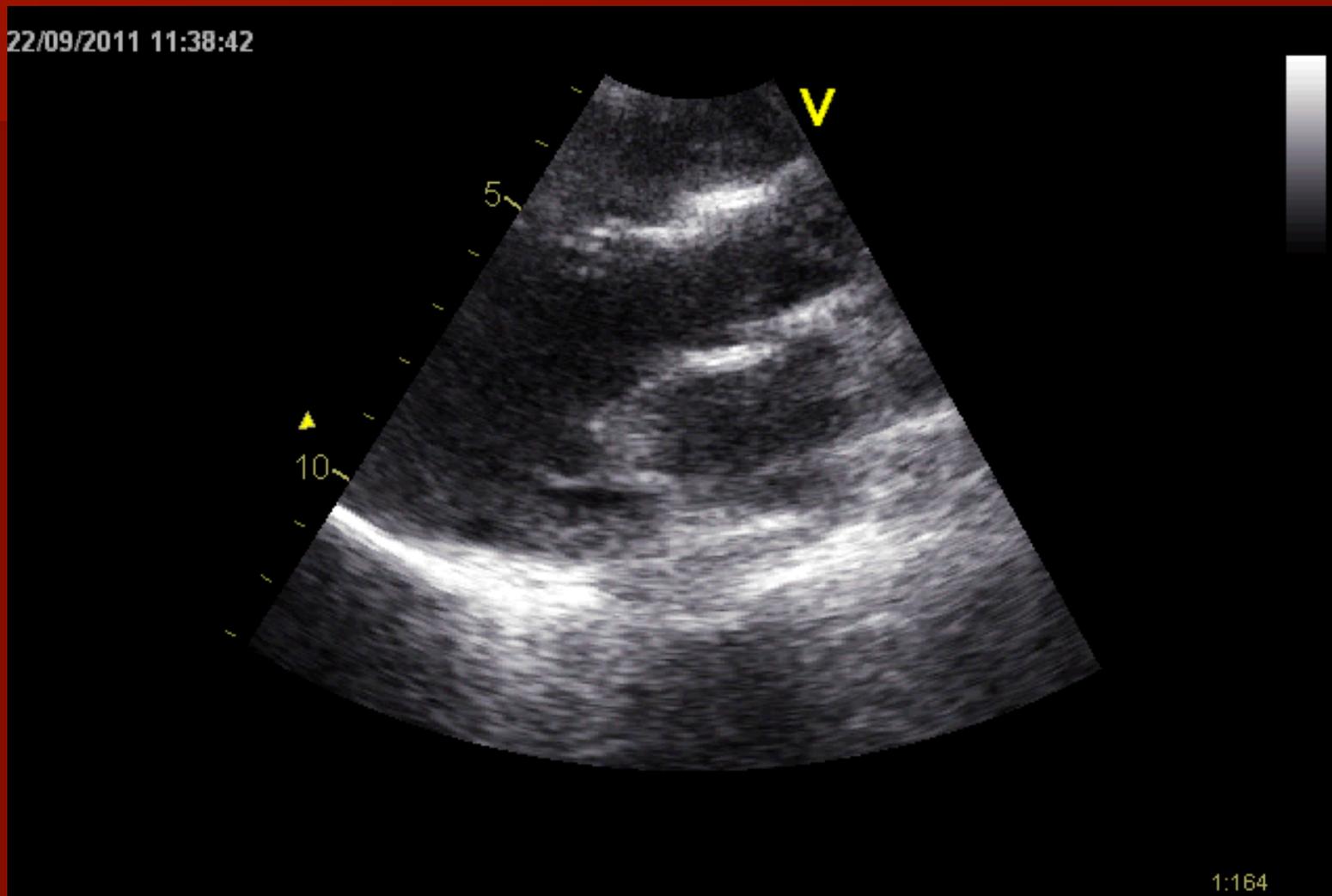
**A 5 anni Ecocardiogramma prima di intervento per ernia inguinale.
Descritta valvola mitrale con lembi lievemente ispessiti**

**A 6 anni
Diagnosi di MPS I**

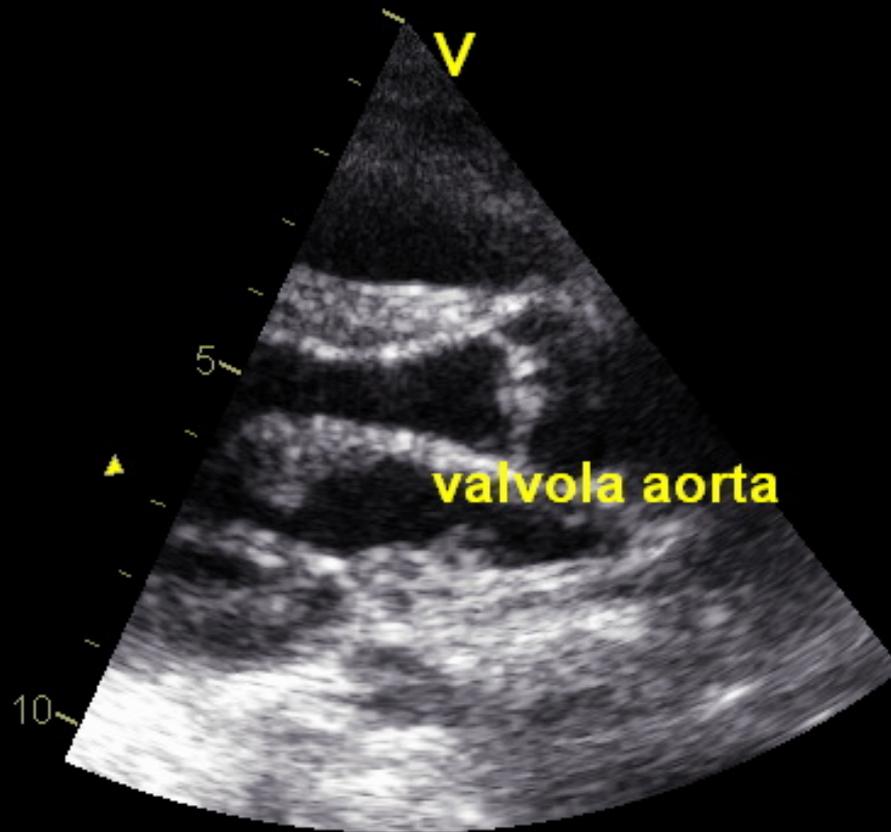


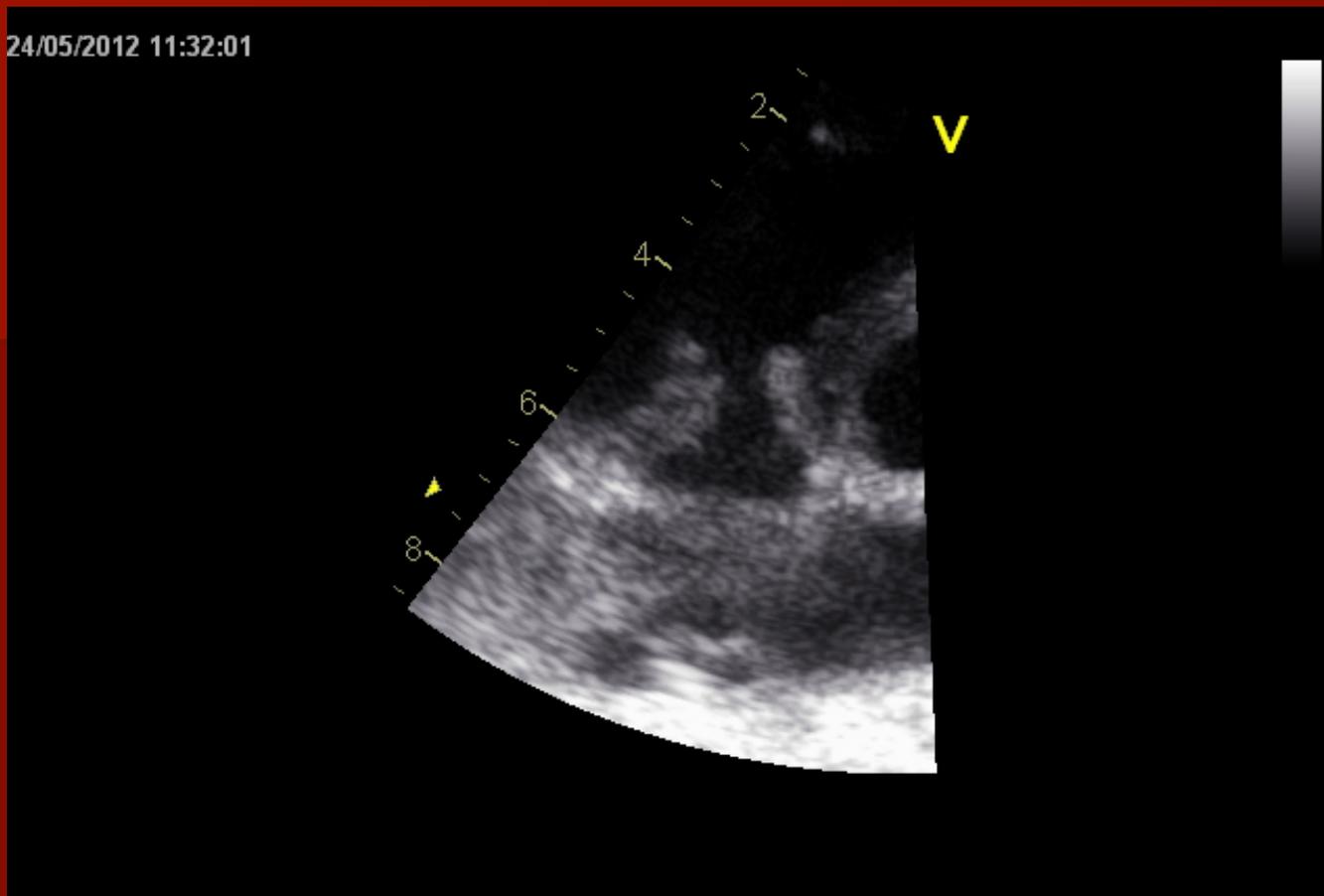
Un ritardo nella diagnosi può cambiare la storia naturale

VALVOLA MITRALE SPESSO COINVOLTA



09:44:32



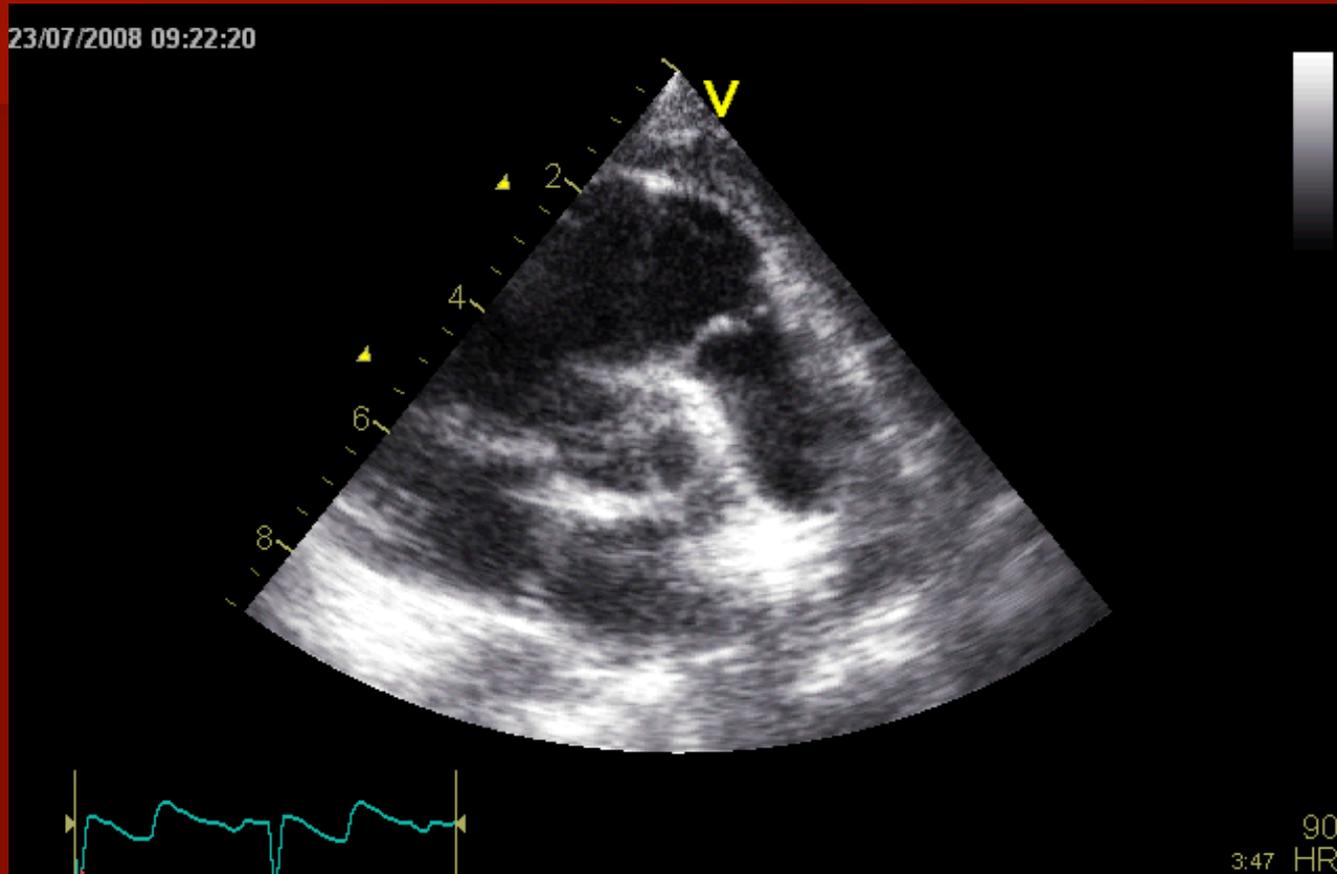


MPS 1 – esame eseguito a 6 anni al momento della diagnosi

Da cardiogenetics 2013:MOLECULAR BASIS, DIAGNOSIS AND CLINICAL MANAGEMENT OF MUCOPOLYSACCHARIDOSES

Rossella Parini Francesca Bertola and Pierluigi Russo
Cardiogenetics 2013

MPS VI 11 anni. Terapia enzimatica dall'età di 6 anni

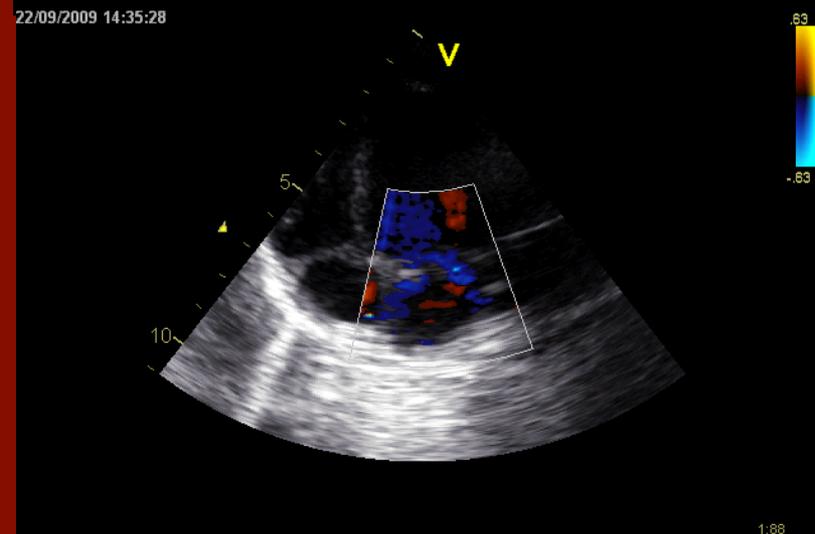
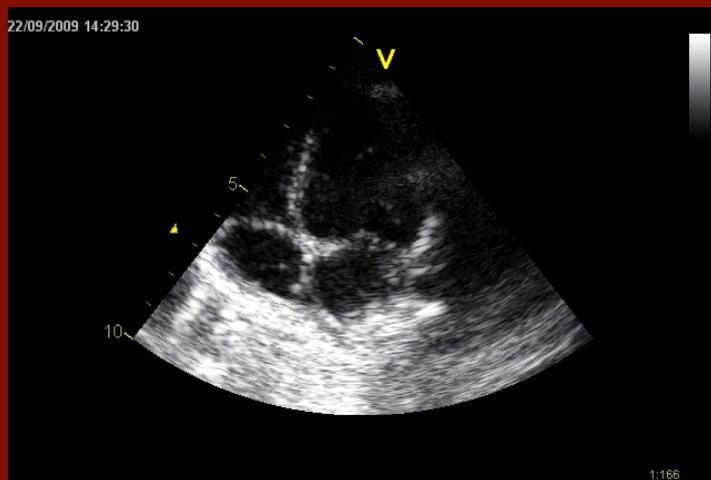
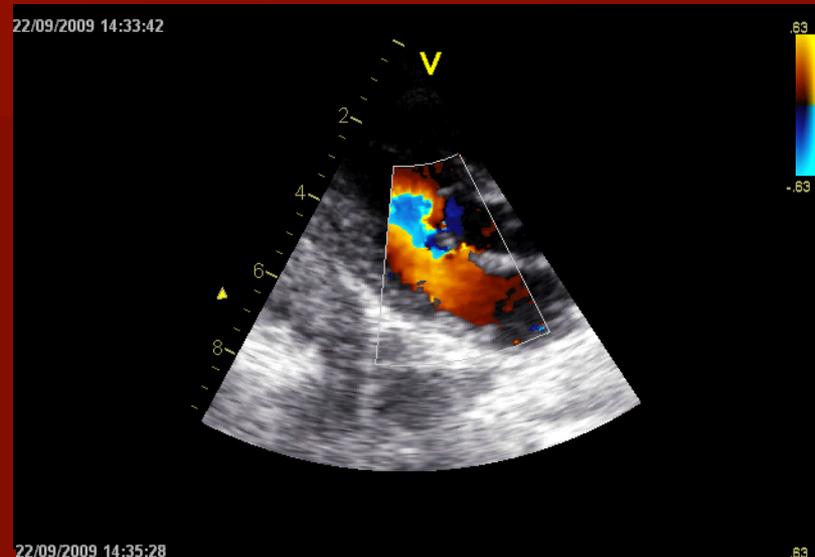
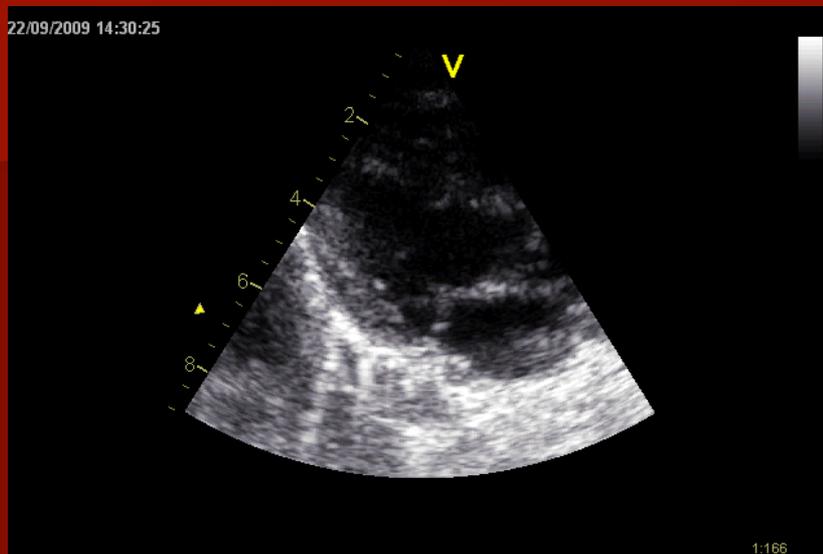


LA STORIA NATURALE DEL DANNO VALVOLARE

Sembra avere una tipica evoluzione partendo con l'isufficienza valvolare e in alcuni casi progredendo verso la stenosi

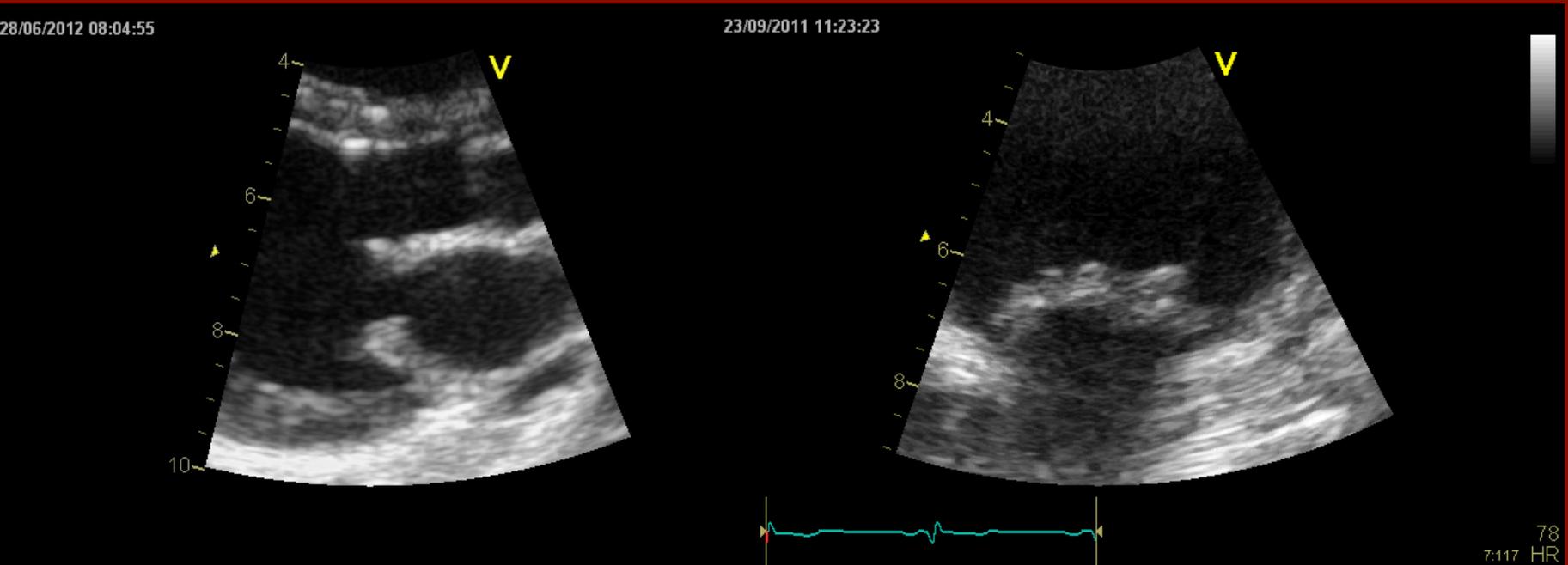
- Deposizione di GAGS**
- Infiammazione**
- Fibrosi**

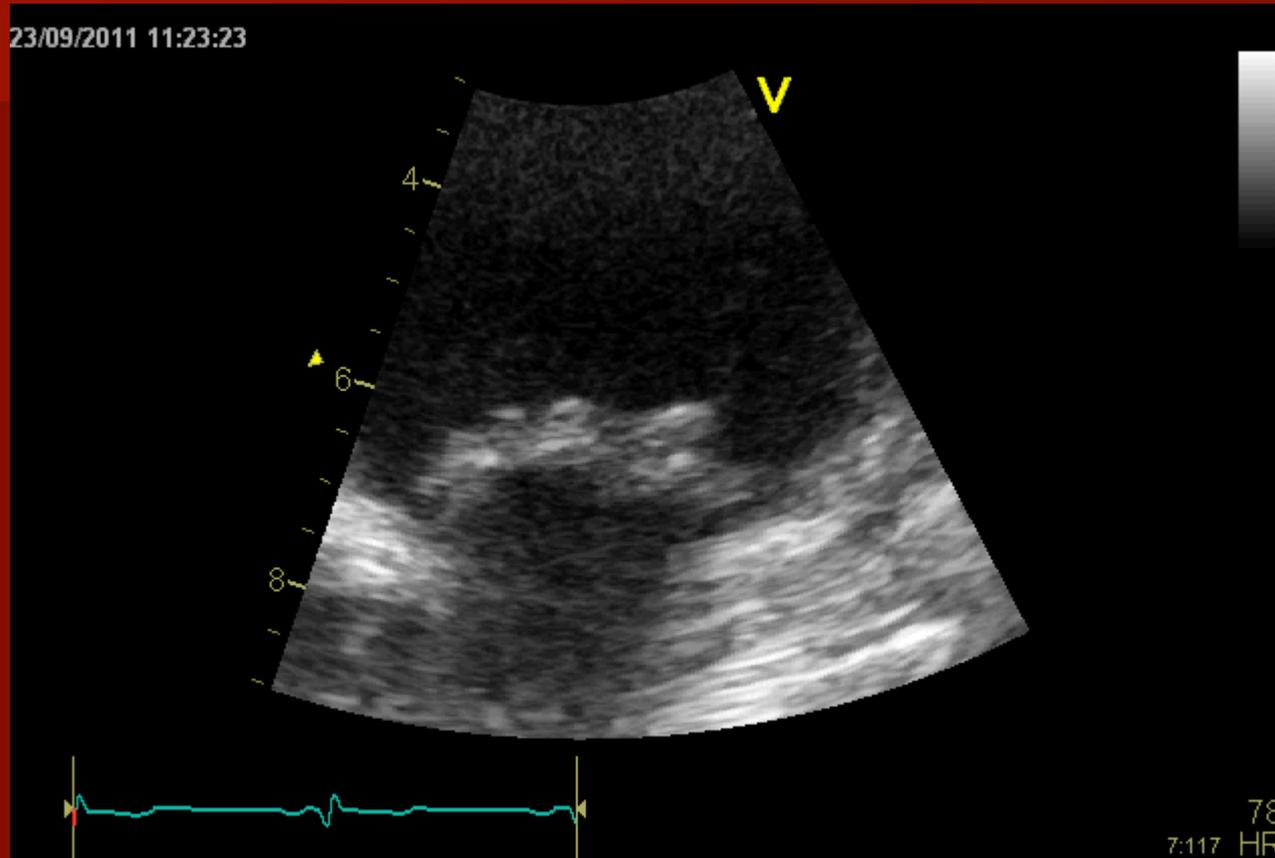
Inizialmente i lembi sono ispessiti ed elastici difetto di coaptazione



8 mesi. Sospetto di MPS poi confermato

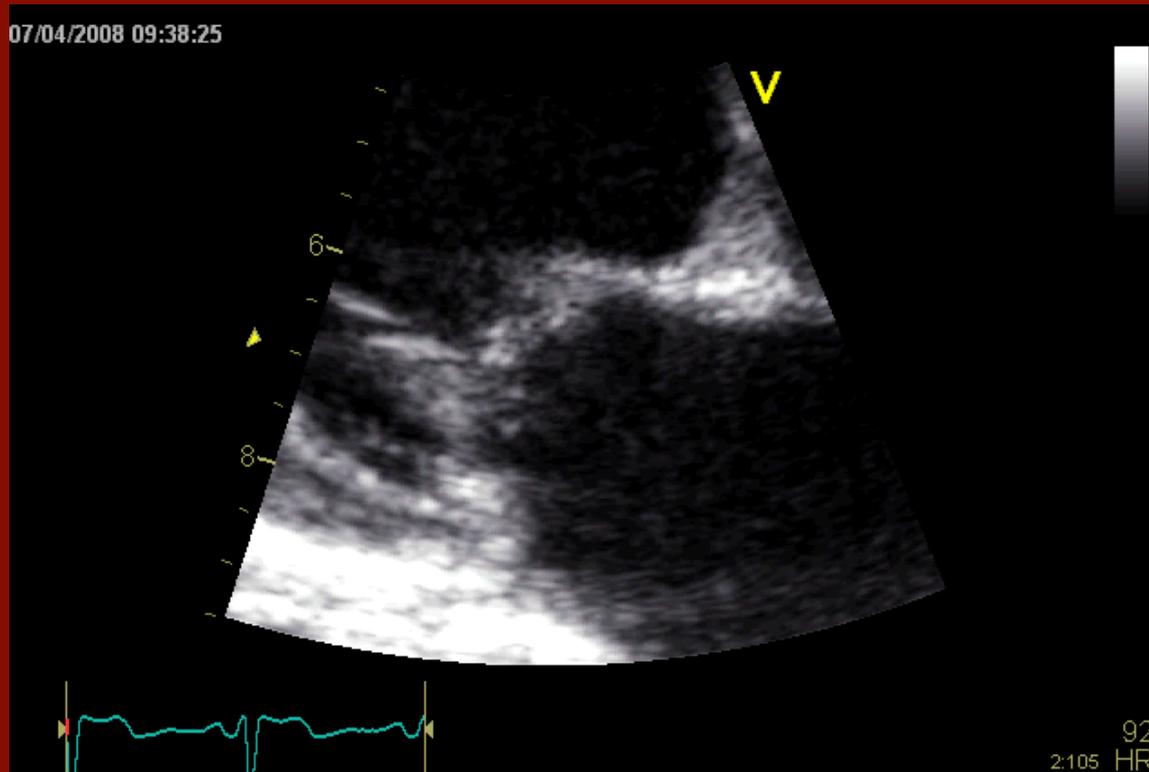
Successivamente il margine dei lembi inizia a diventare irregolare e retratto





Difetto di apposizione e coaptazione

Con il progredire della malattia peggiorano l'ispessimento e la fibrosi e il difetto di apposizione diventa il principale meccanismo di rigurgito

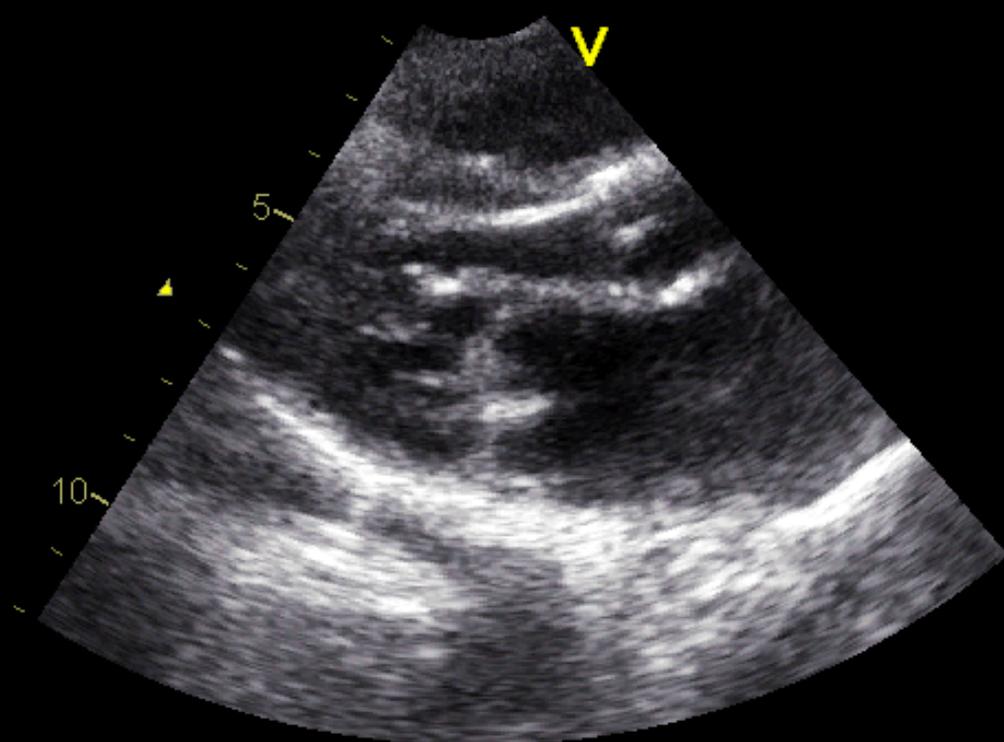


MPS 1 21 a

Infine vi può essere la calcificazione e la rigidità dei lembi e dell'apparato sottovalvolare-----> stenosi

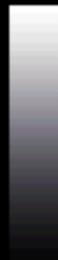
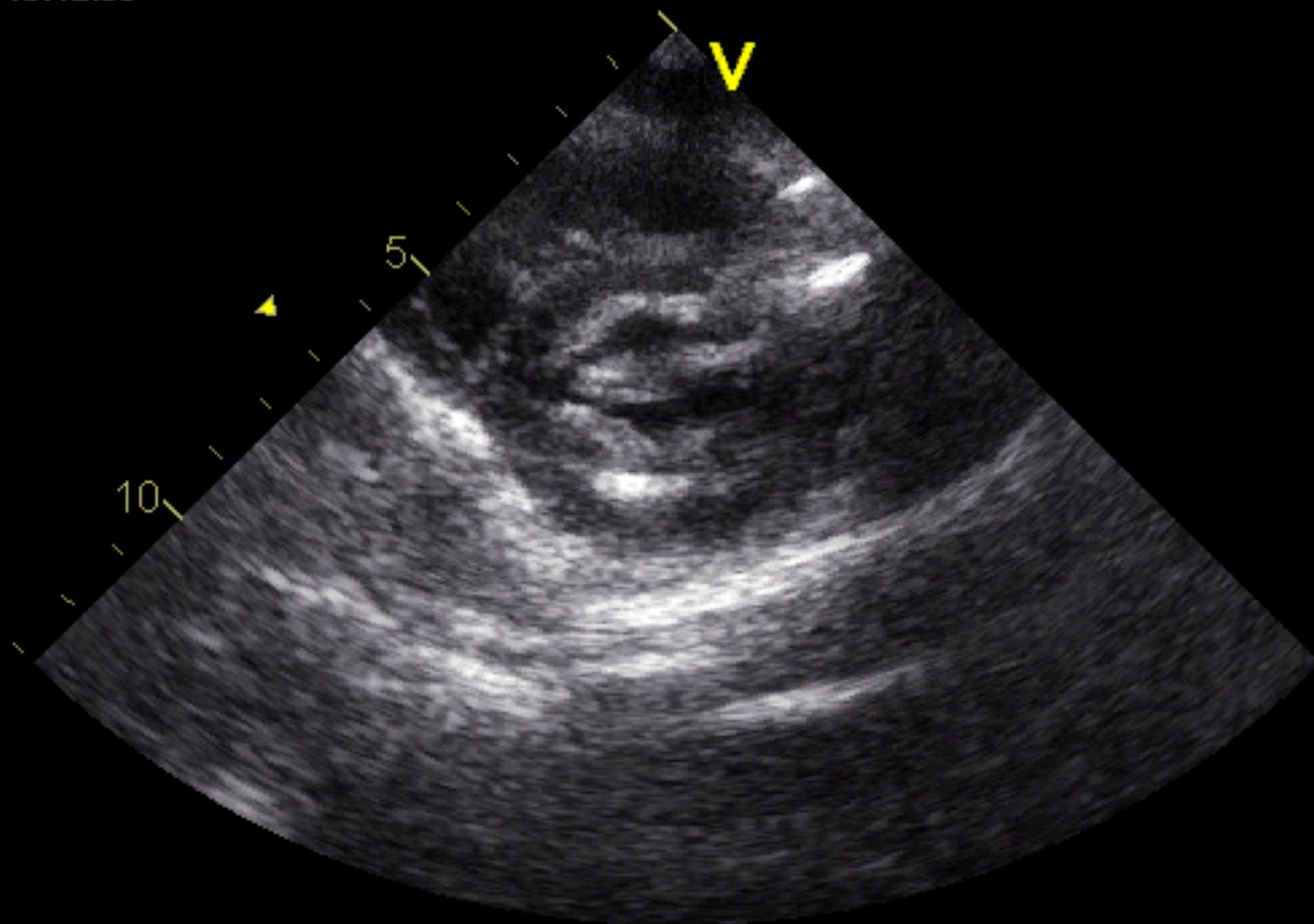
- 10 anni**
- Bassa statura**
- Epatomegalia**
- Voluminosa ernia inguinale**
- Ritardo cognitivo**

24/11/2011 13:41:03



1:138

24/11/2011 13:42:35



Materiale inviato:

Valvola mitrale,

Descrizione macroscopica:

Lembo valvolare di cm 2. In toto.(BO CP)

Diagnosi:

Valvola dismorfica ispessita, con lembi fusi caratterizzati da stroma mixoide PAS positivo, Diastasi resistente ed Alcian positivo, nel cui contesto si evidenziano numerosi istiociti di aspetto balloniforme con citoplasma vacuolizzato, otticamente vuoto per fissaggio in fissativo acquoso (formalina).

Presenza inoltre di fibrosi che dissocia porzione di muscolo papillare adiacente e di lieve proliferazione fibrointimale.

Reperto morfologico, anche in relazione con le notizie cliniche, compatibile con valvulopatia da accumulo.

T-35300

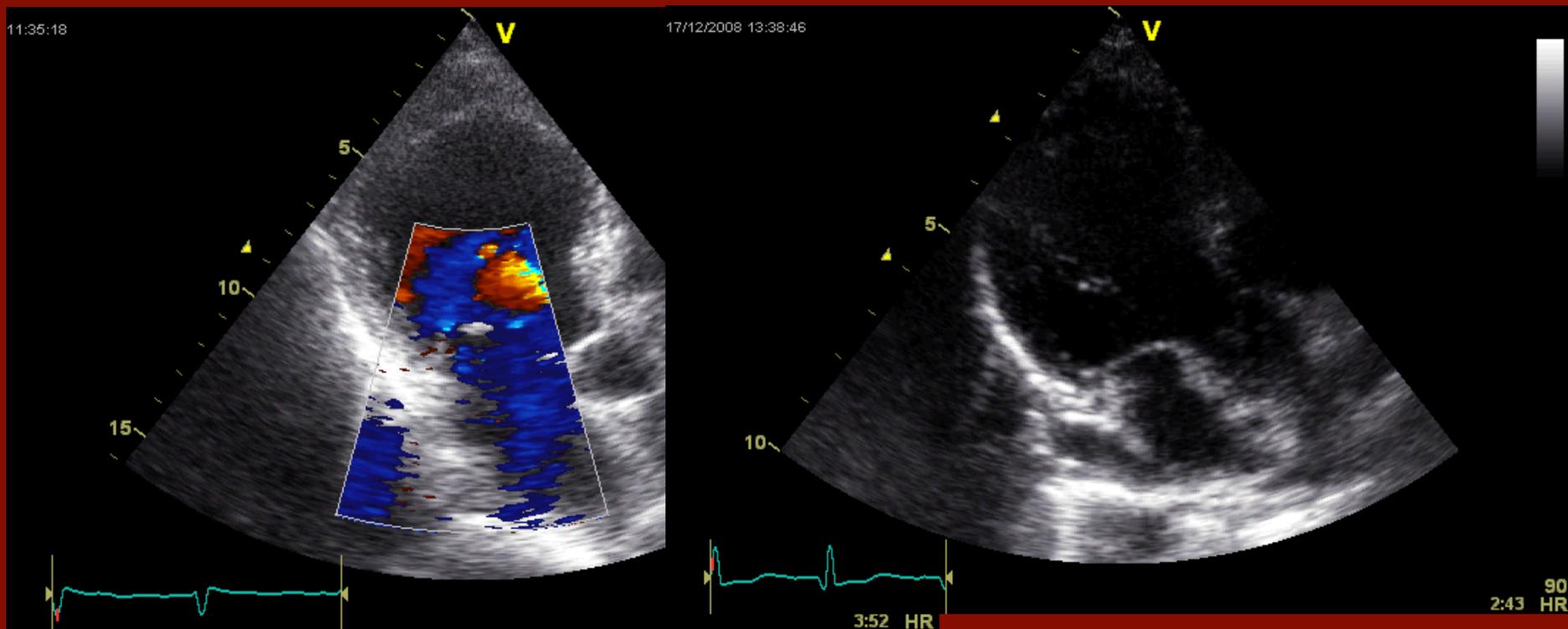
D6-70110

ESAME ISTOLOGICO

Fibrosi della valvola e apparato
sottovalvolare

ALTRE CAUSE DI COINVOLGIMENTO VALVOLARE IN ETA' PEDIATRICA

MALATTIA REUMATICA

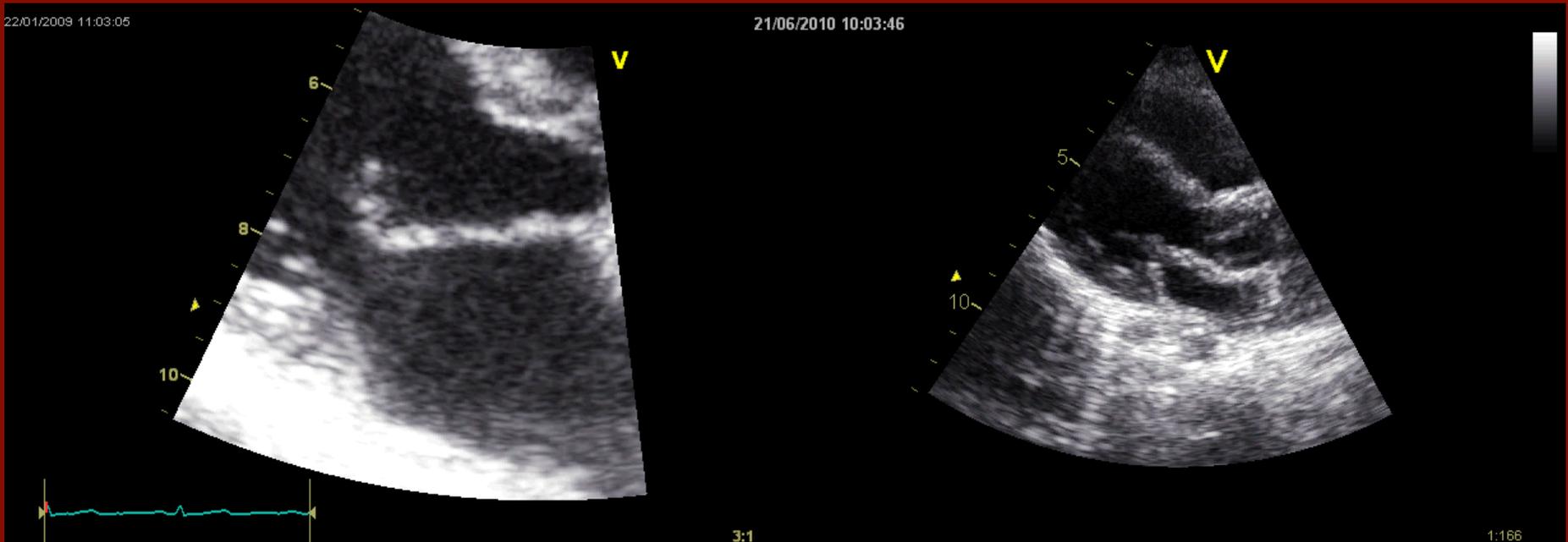


La proiezione delle immagine è stata autorizzata dai genitori

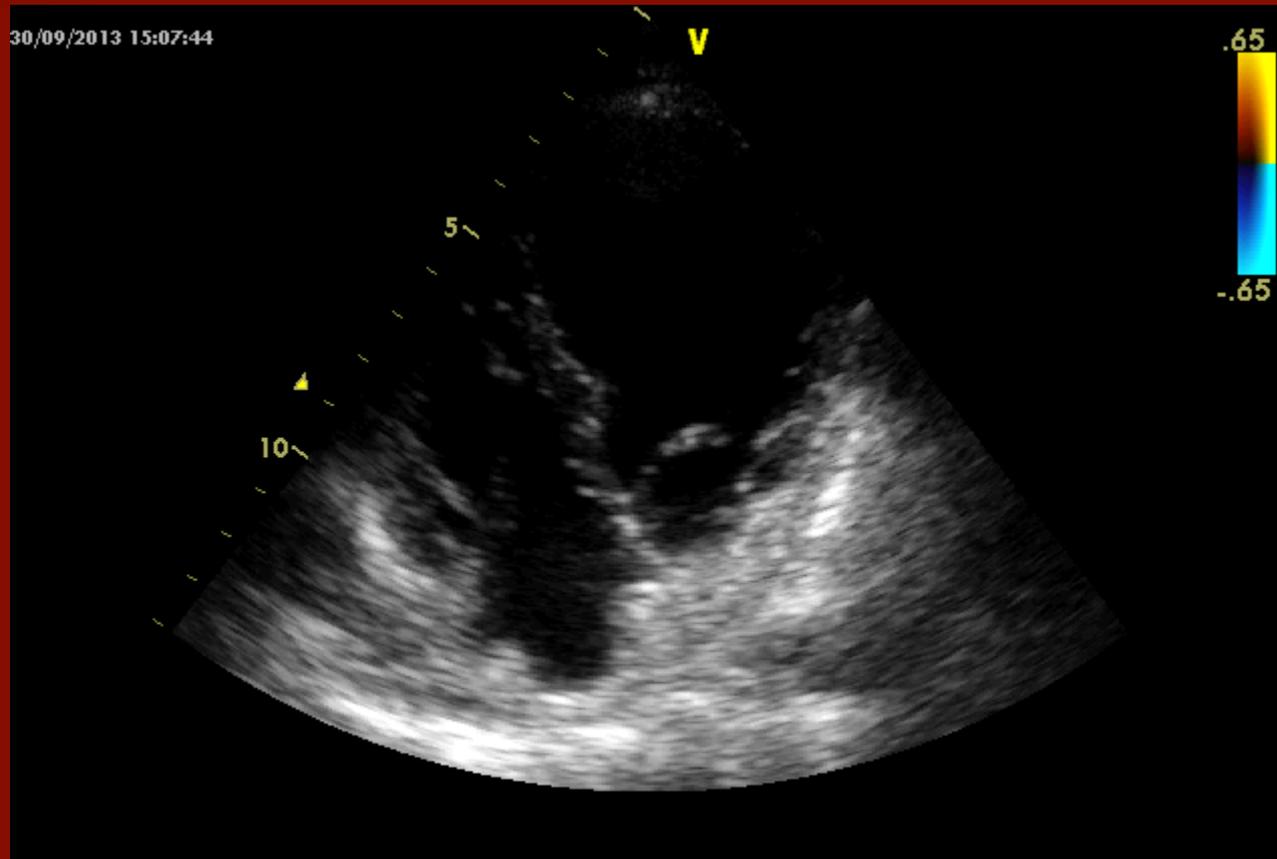
PROLASSO DELLA MITRALE

PROLASSO
Valvola
mixomatosa

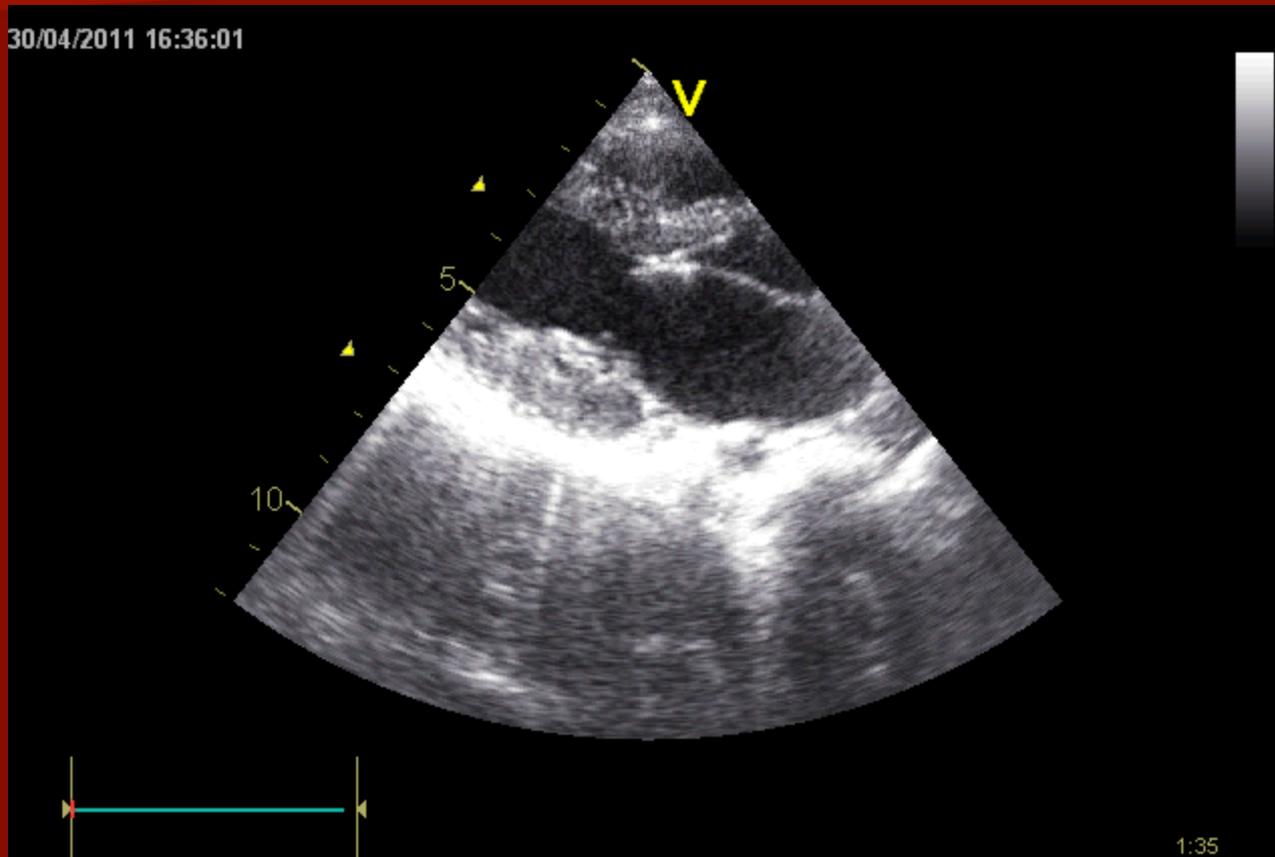
MPS I di 11 a sottoposto
a trapianto a 13 m



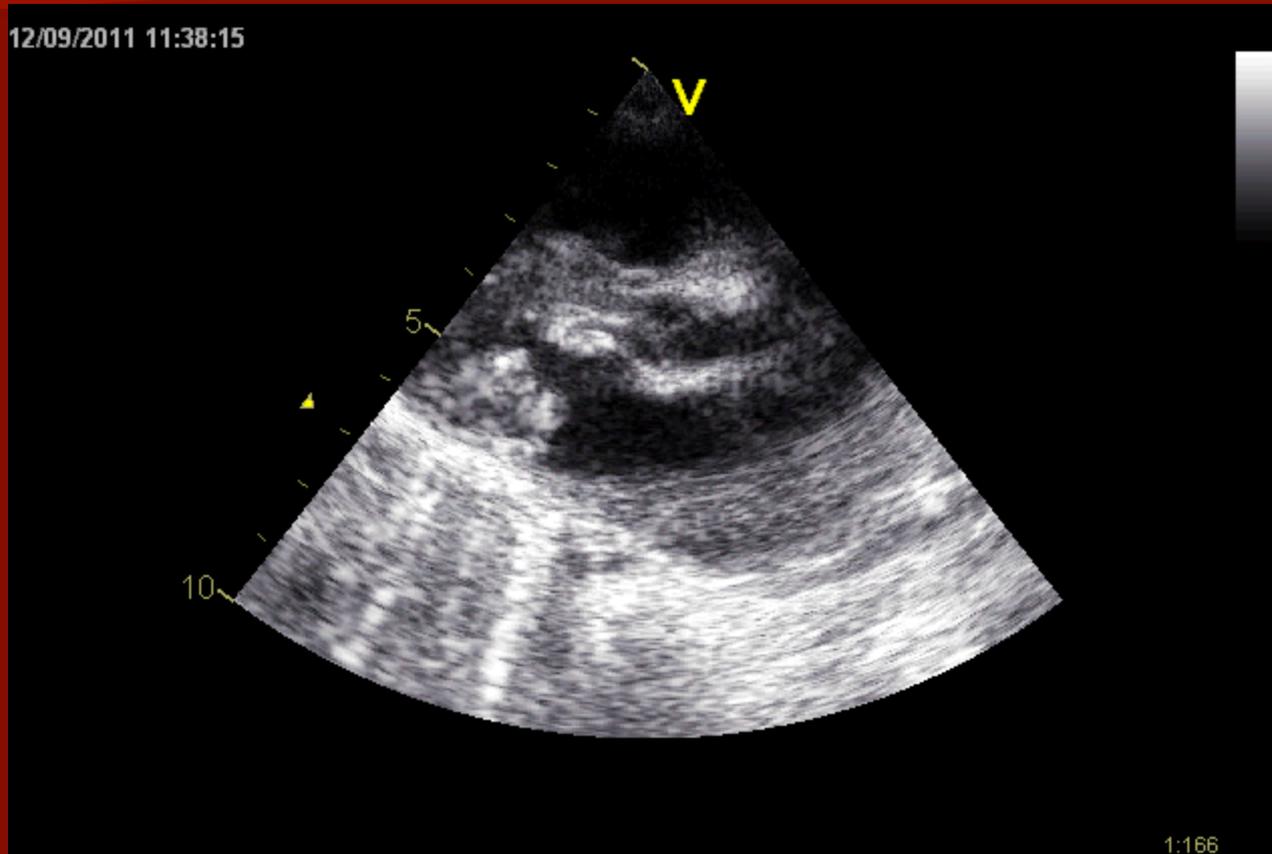
Sindrome di Turner



Sindrome di Williams



Sindrome di Noonan

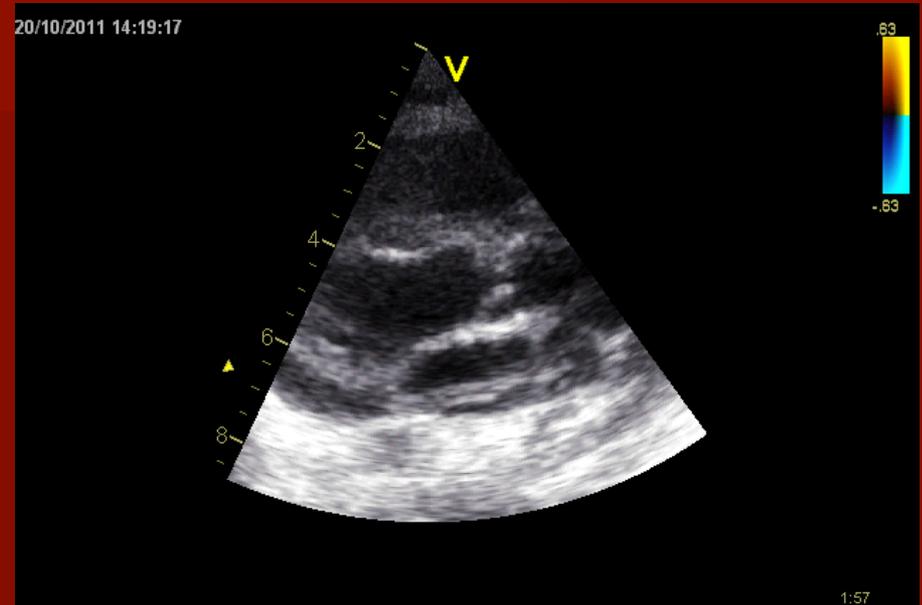


La proiezione dell' immagine è
stata autorizzata dai genitori

Altre malattie metaboliche da accumulo lisosomiale

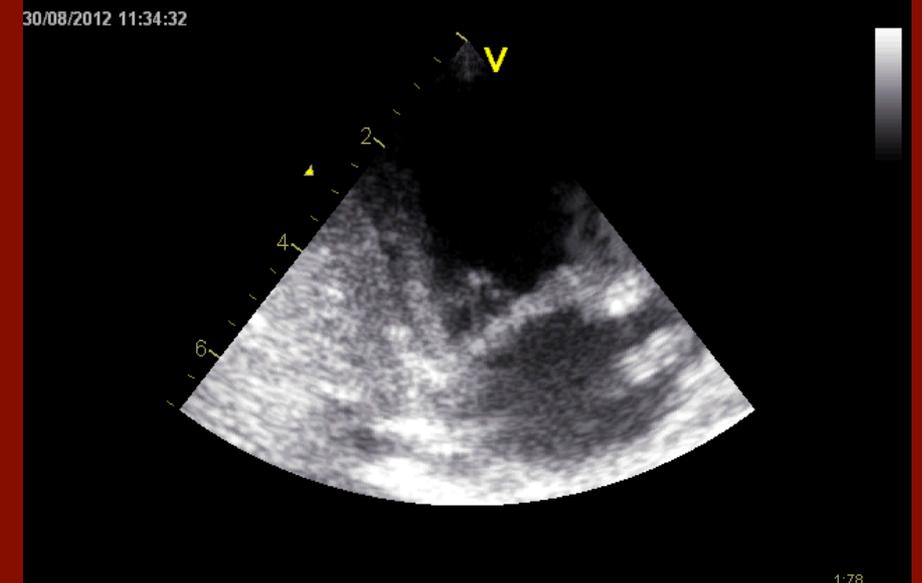
Mucolipidosi tipo II and III

MUCOLIPIDOSI: ANOMALO TRASPORTO DI GLICOPROTEINE NEI LISOSOMI CON ACCUMULO DI MUCOPOLISACCARIDI, SFINGOLIPIDI, GLICOLIPIDI



Malattia di Farber

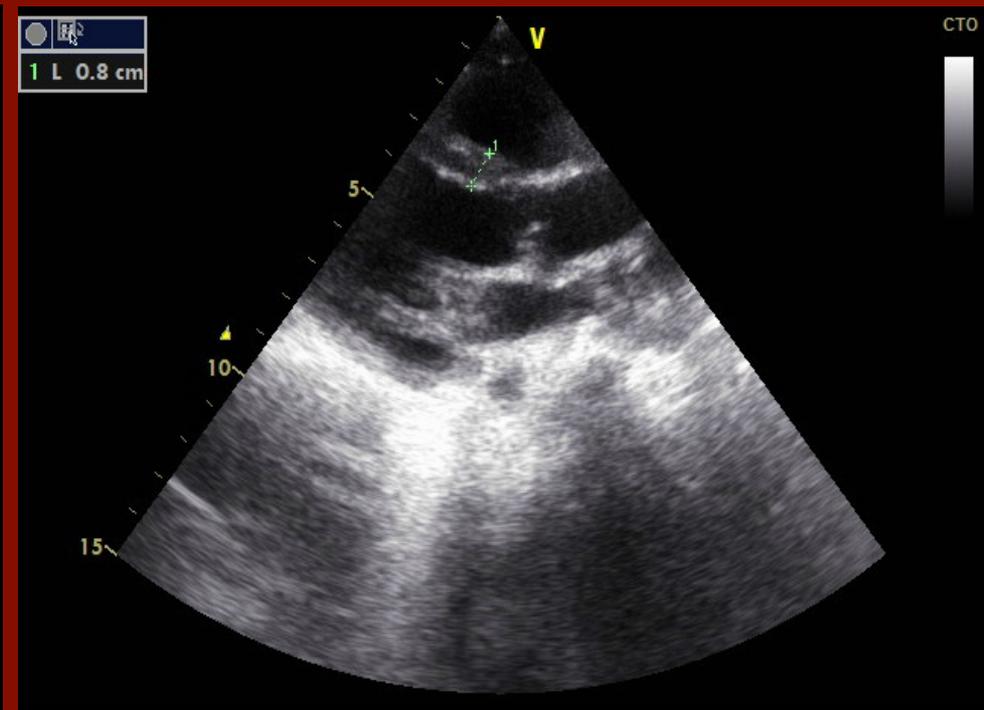
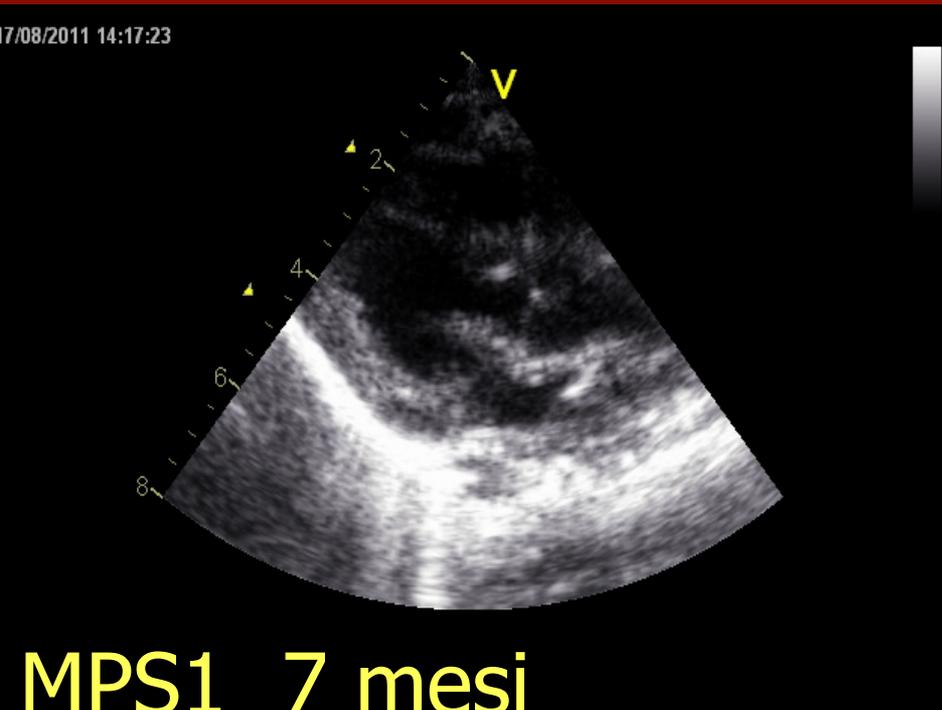
alterato metabolismo della ceramide con accumulo lisosomiale



DANNO PRECOCE?

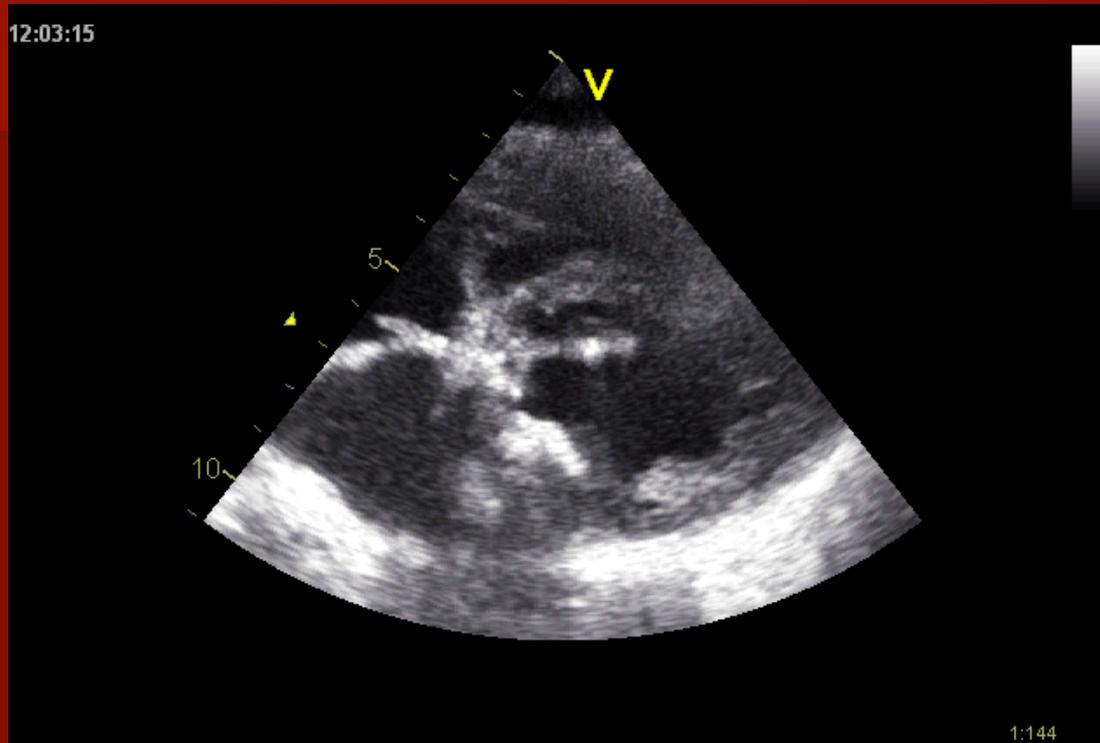
SI

Il danno valvolare e la pseudoipertrofia ventricolare erano già presenti al momento della diagnosi



SOSTITUZIONE VALVOLARE

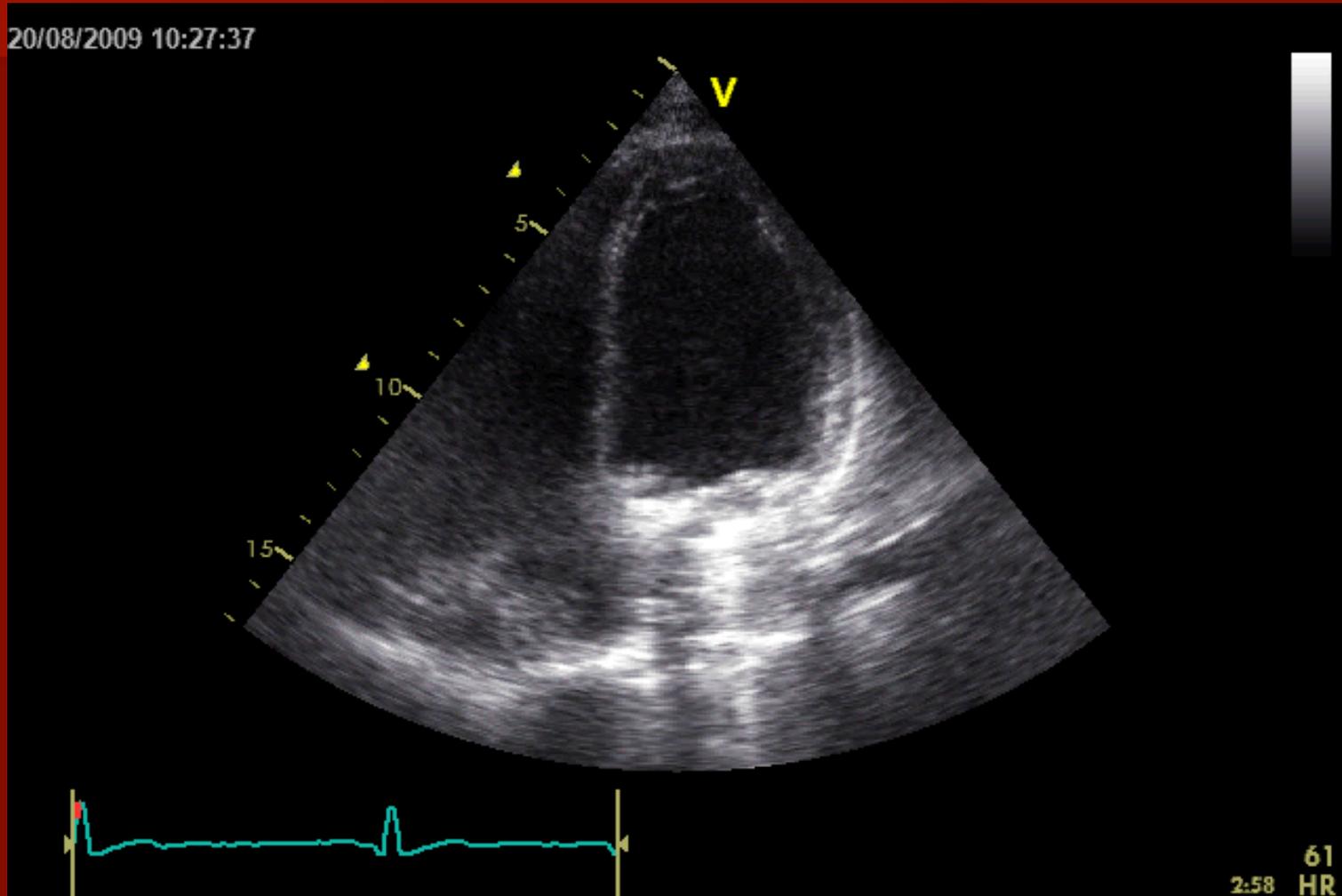
La sostituzione valvolare è stata molto favorevole ed ha cambiato qualità di vita de pazienti con valvulopatia severa



In questo caso operato a 20 anni l'ipertensione polmonare secondaria alla valvulopatia si è progressivamente risolta dopo l'intervento

MPS II 32 anni . A 13 anni sostituzione mitro
aortica

Terapia enzimatica dall'età di 25 anni

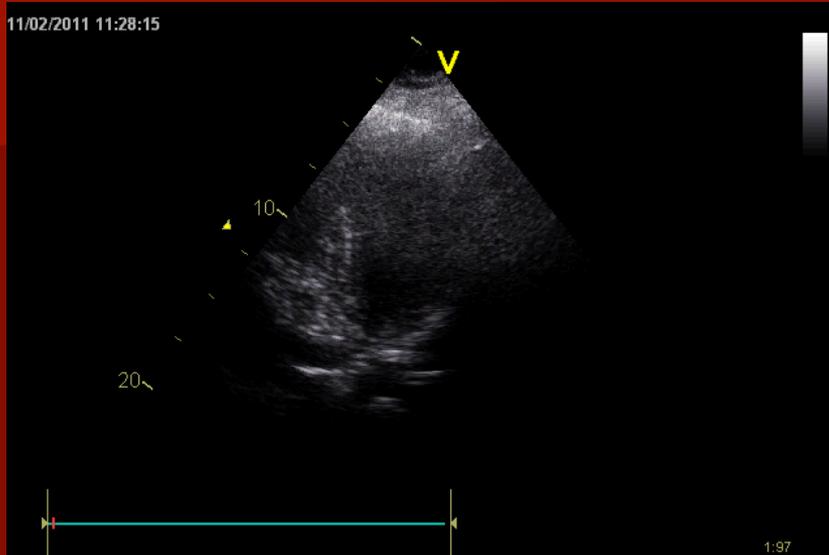


LA PROIEZIONE DELL'IMMAGINE E' STATA AUTORIZZATA DAL PAZIENTE

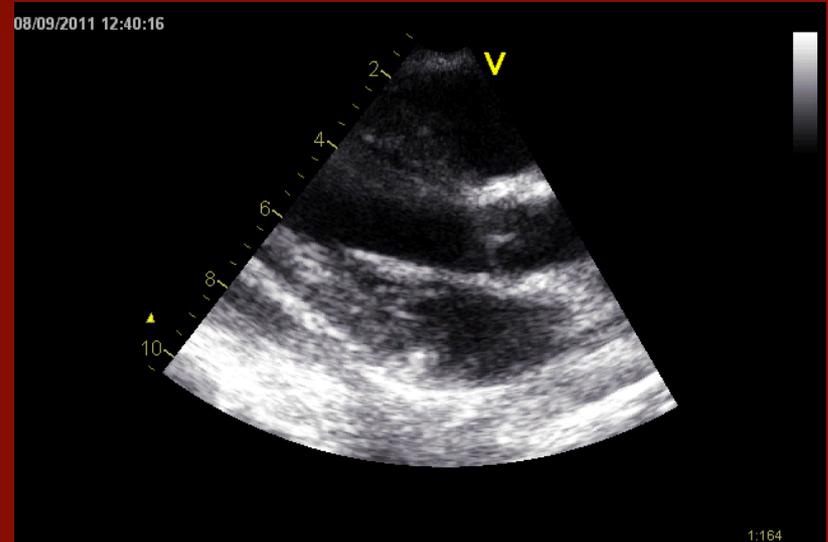
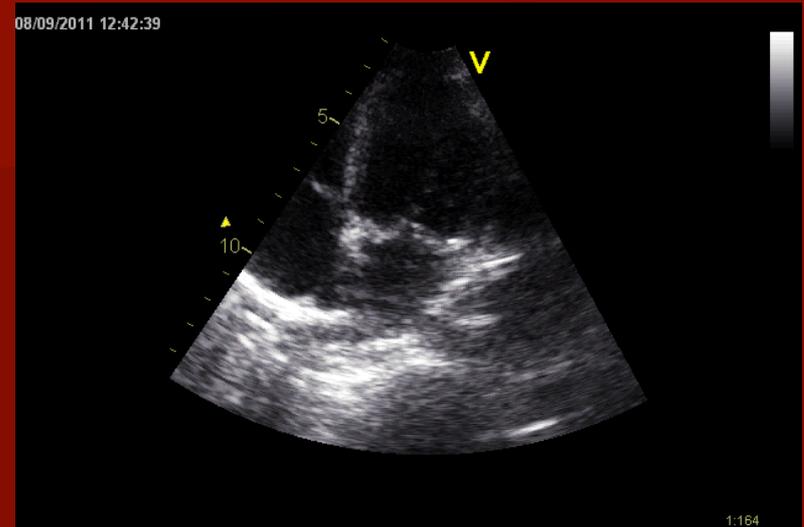
**Il danno valvolare non è
presente in tutte le MPS**

DANNO MAGGIORE NELLE MPS 1-2-6

MPS III

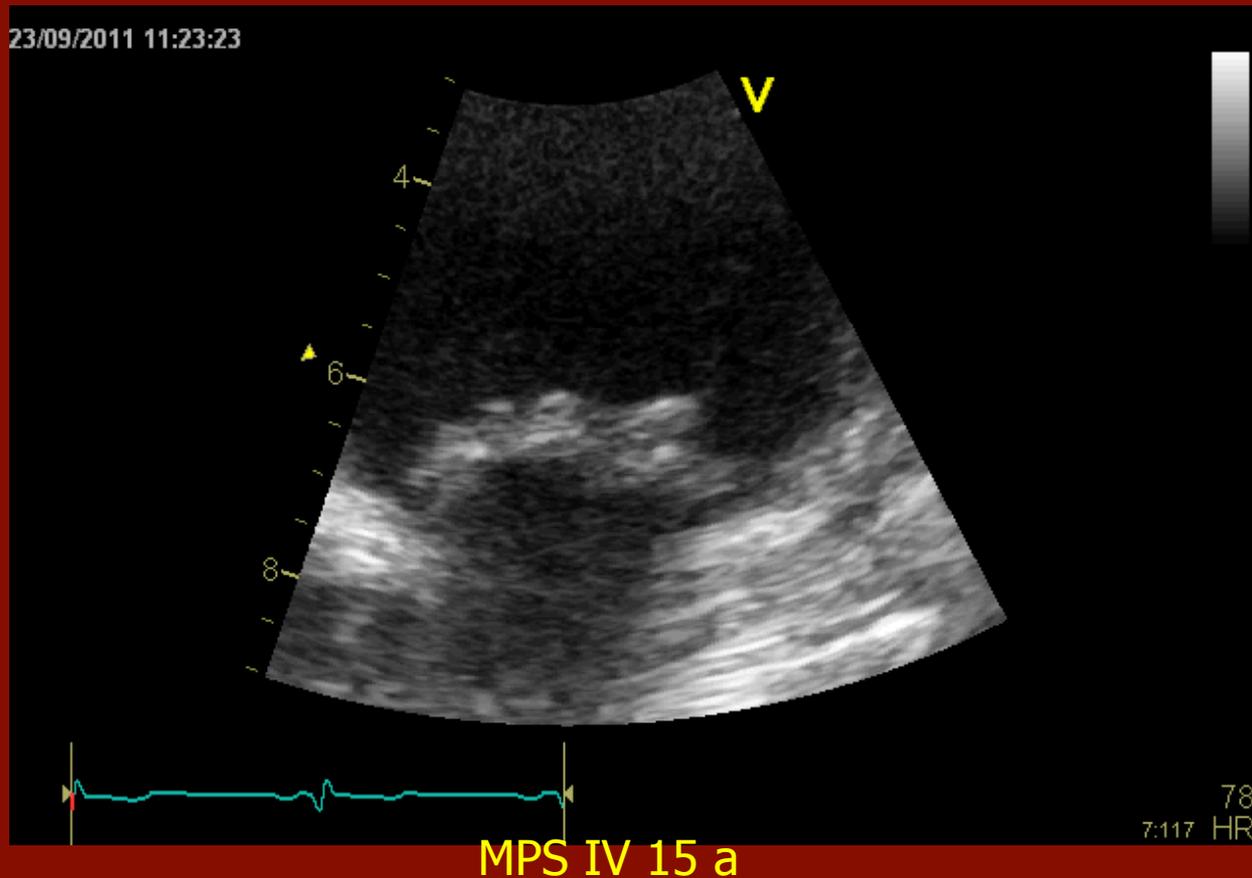


MPS III A 26 anni. Assenza di significativo coinvolgimento cardiaco

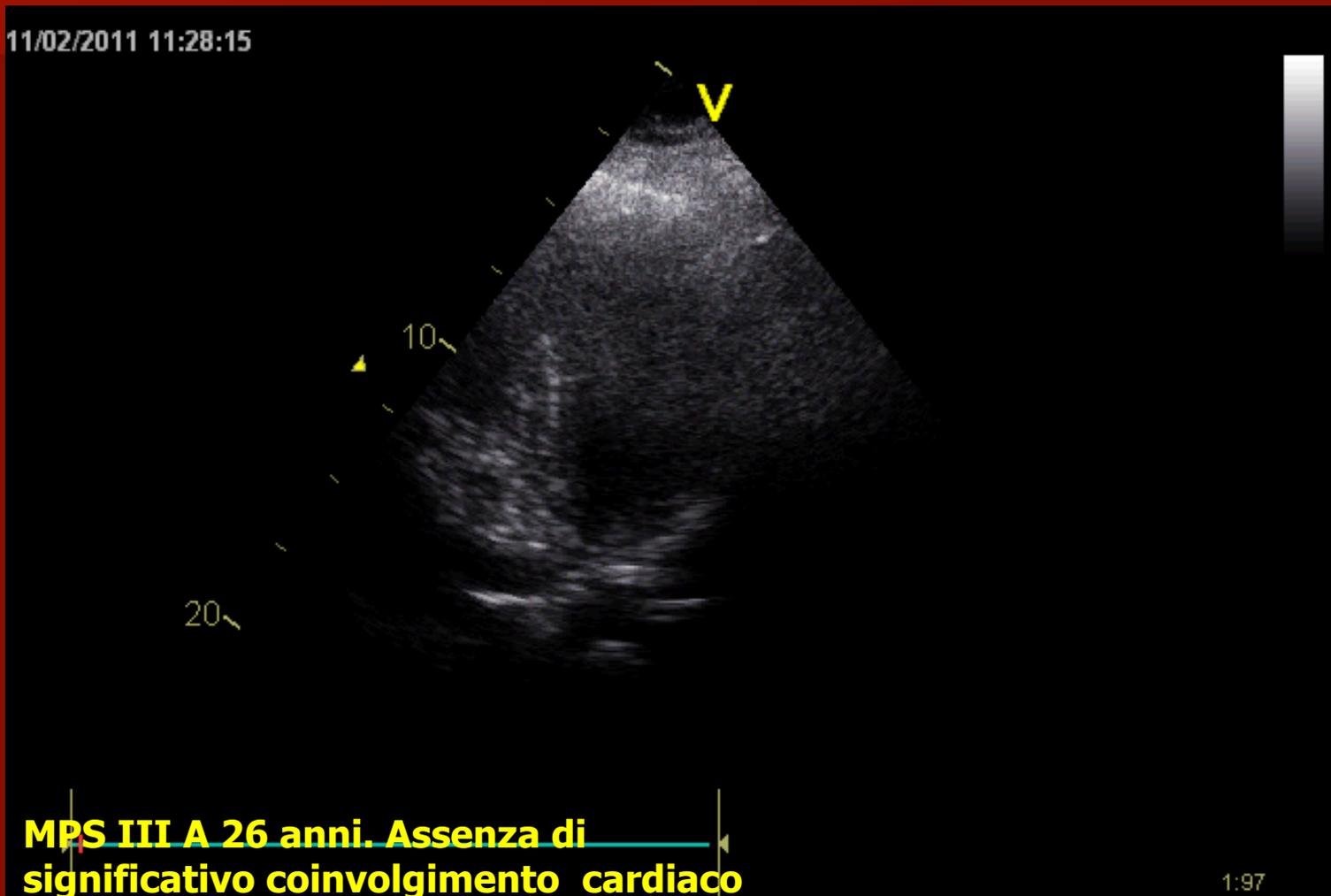


MPS III A , 11 anni. Coinvolgimento valvolare mitro aortico di media entità

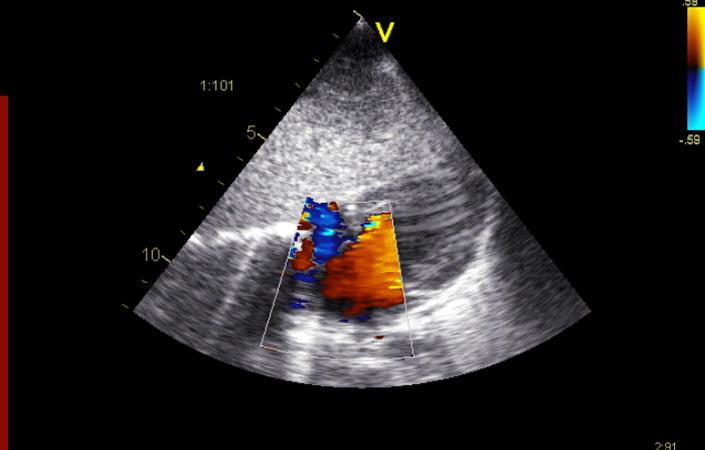
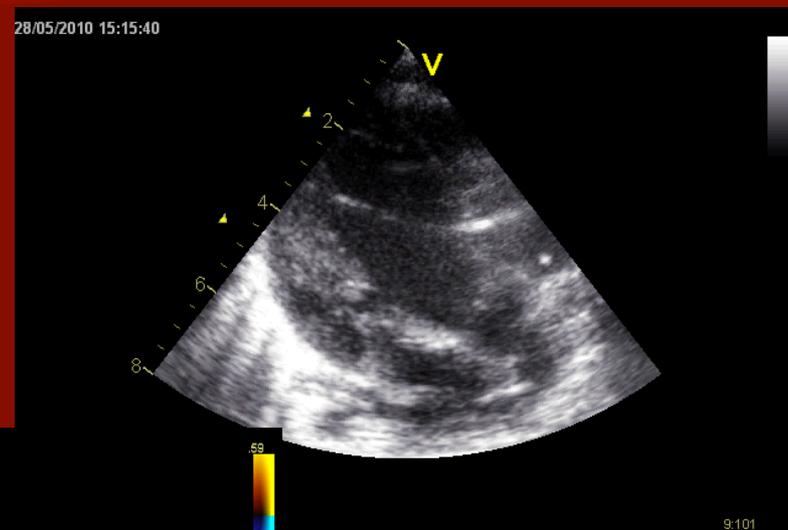
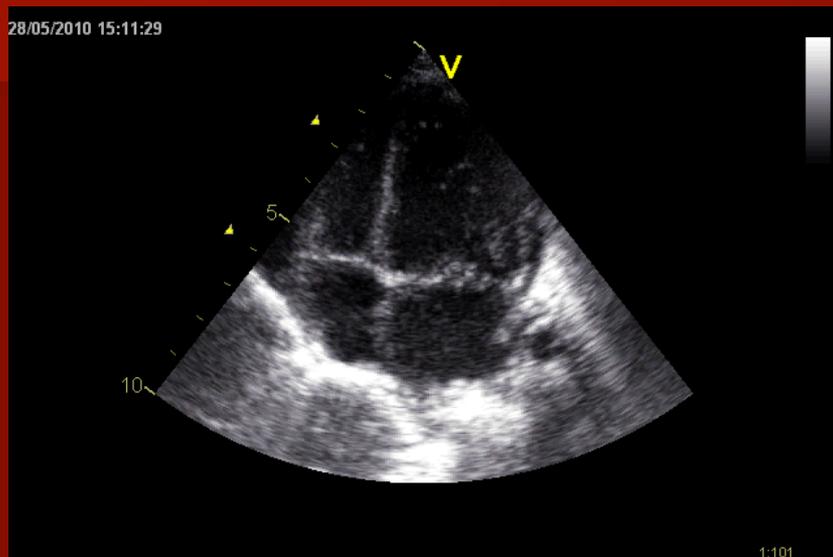
Nel tipo III and IV il coinvolgimento cardiaco è molto variabile



MPS III



MPS 1 (S) 17 mesi
Diagnosi a 8 mesi ;ERT a 9 mesi; Trapianto a 11 mesi

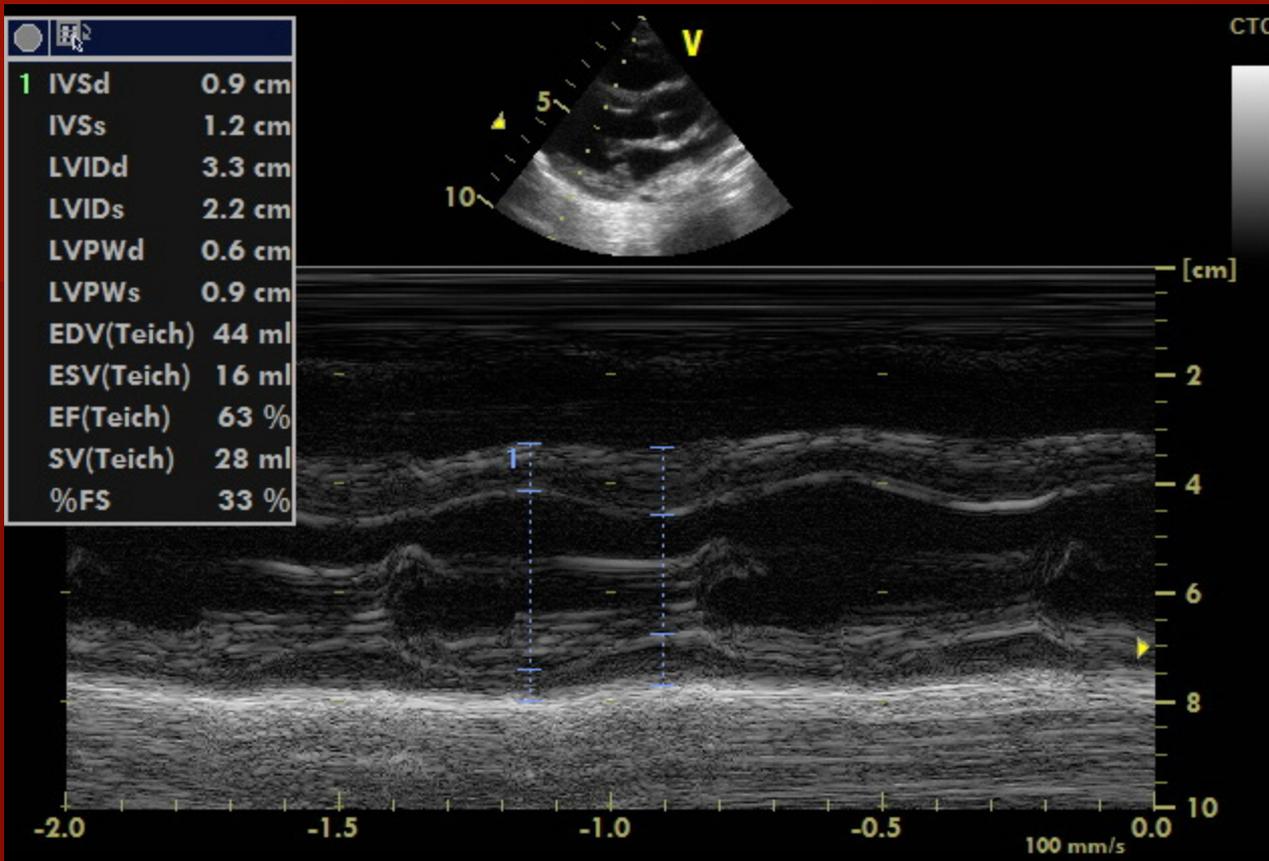


Ecocardiogramma fatto 5 mesi dopo il trapianto

**La terapia enzimatica (tipi I-II-IV-VI)
o il trapianto di cellule staminali hanno
effetti sulla pseudoipertrofia?**

La terapia enzimatica (tipi I-II-IV-VI) o il trapianto di cellule staminali hanno effetti sull'aumento dello spessore miocardico?

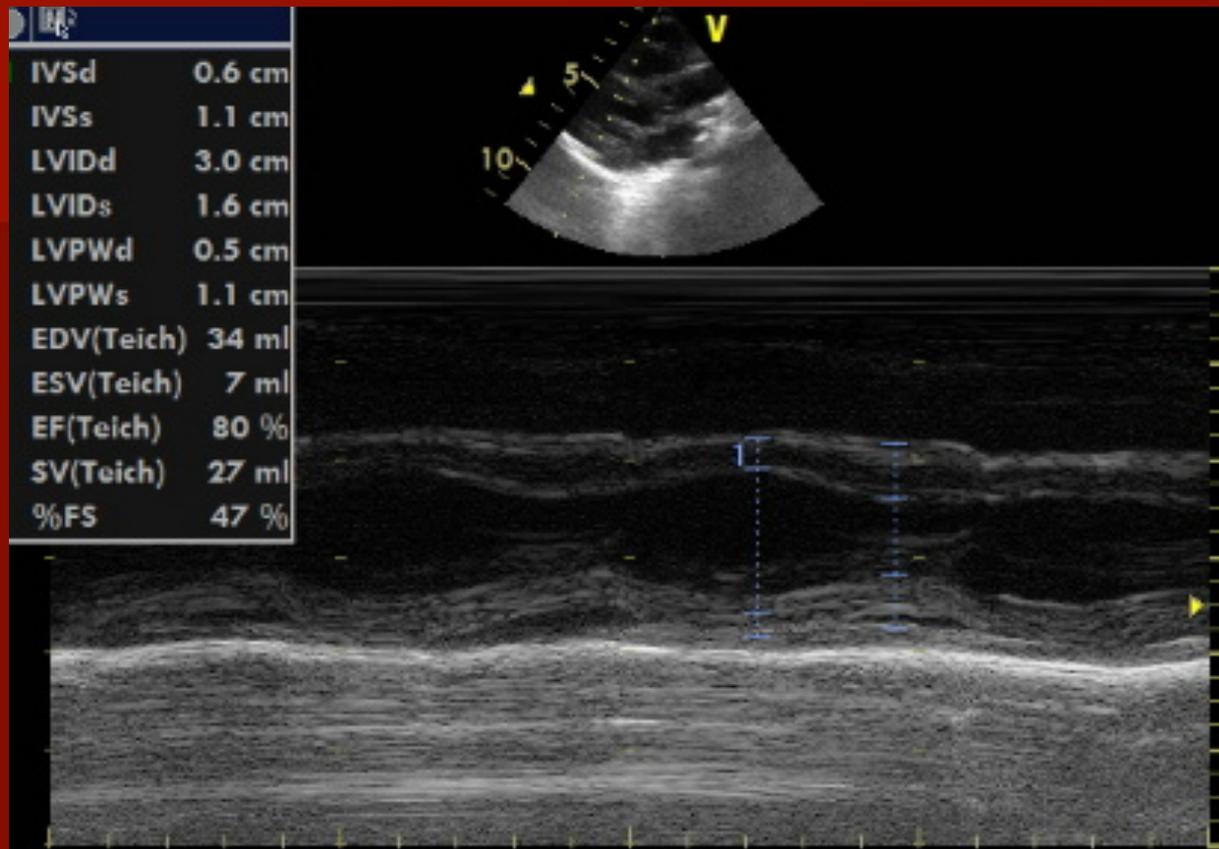
Sembra che siano efficaci nell'evitare l'accumulo e nel far regredire la pseudoipertrofia se non vi è stata l'evoluzione verso la fibrosi



MPS 1 Aumento dello spessore del setto interventricolare al momento della diagnosi (9 mm)

From cardiogenetics:MOLECULAR BASIS, DIAGNOSIS AND CLINICAL MANAGEMENT OF MUCOPOLYSACCHARIDOSES

Rossella Parini Francesca Bertola and Pierluigi Russo
 Cardiogenetics 2013



Stesso caso sei mesi dopo l'inizio della terapia enzimatica (setto 6 mm)

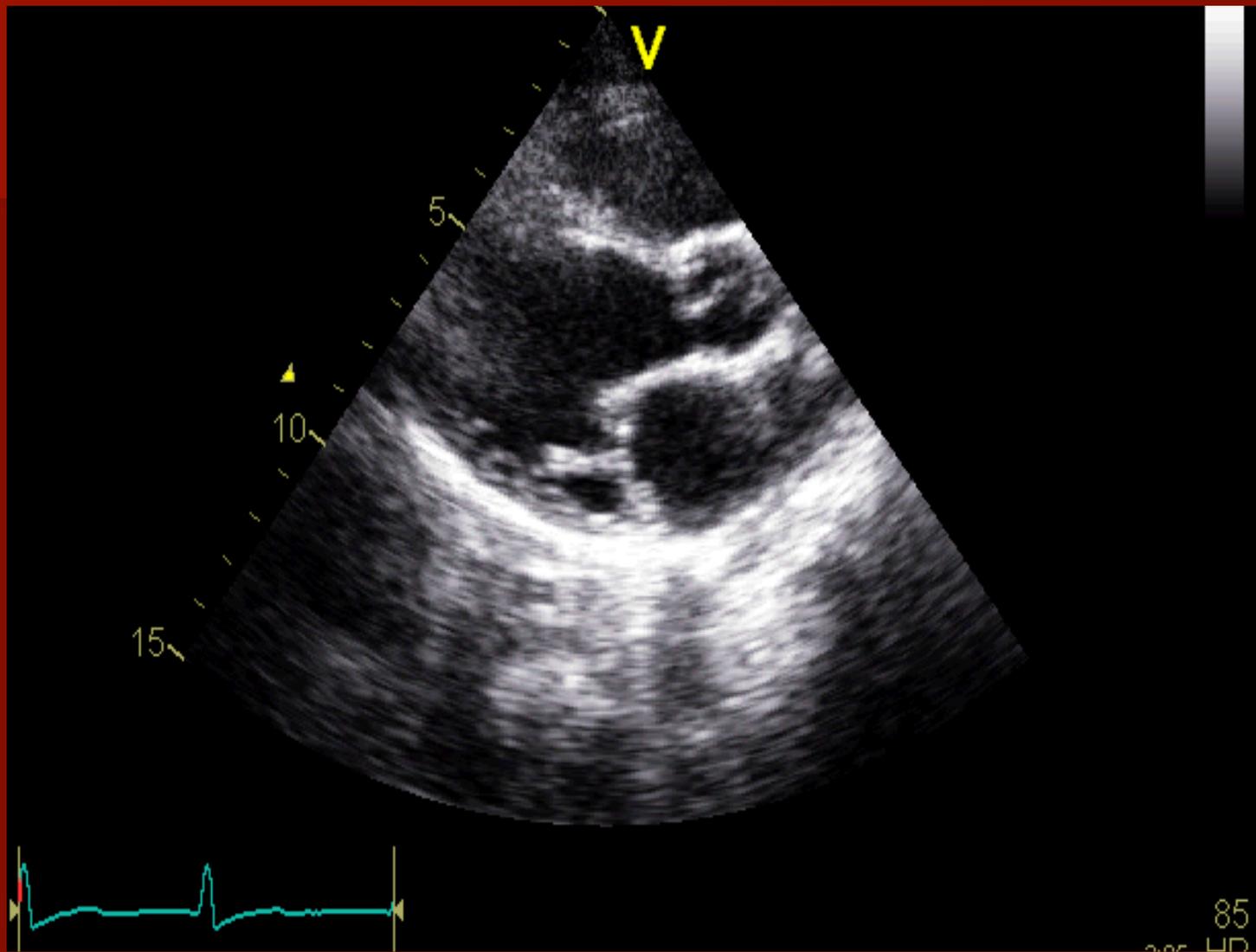
Da cardiogenetics 2013:MOLECULAR BASIS, DIAGNOSIS AND CLINICAL MANAGEMENT OF MUCOPOLYSACCHARIDOSES

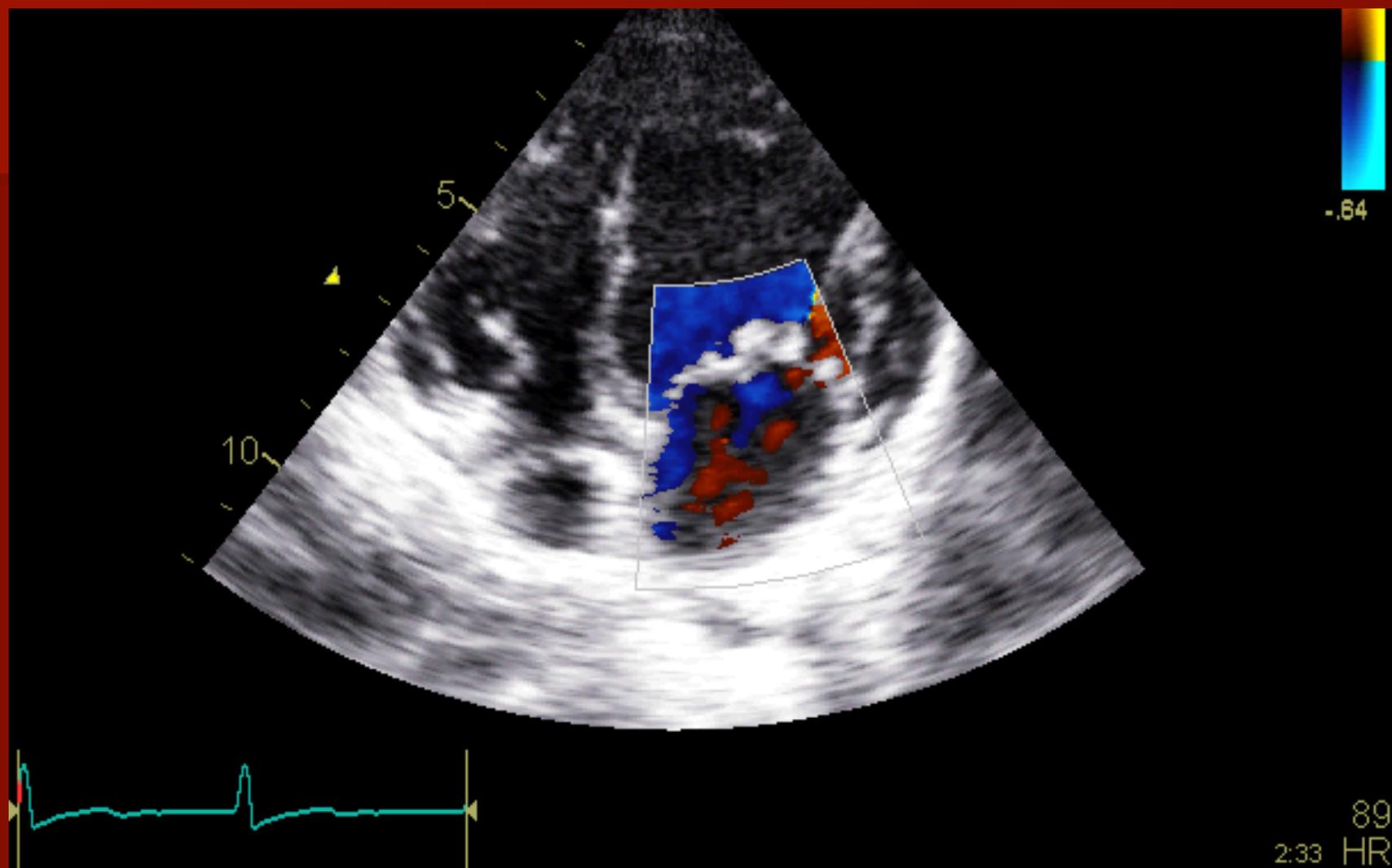
Rossella Parini Francesca Bertola and Pierluigi Russo

**La terapia o il trapianto di
cellule staminali hanno
effetti favorevoli sul
danno valvolare?**

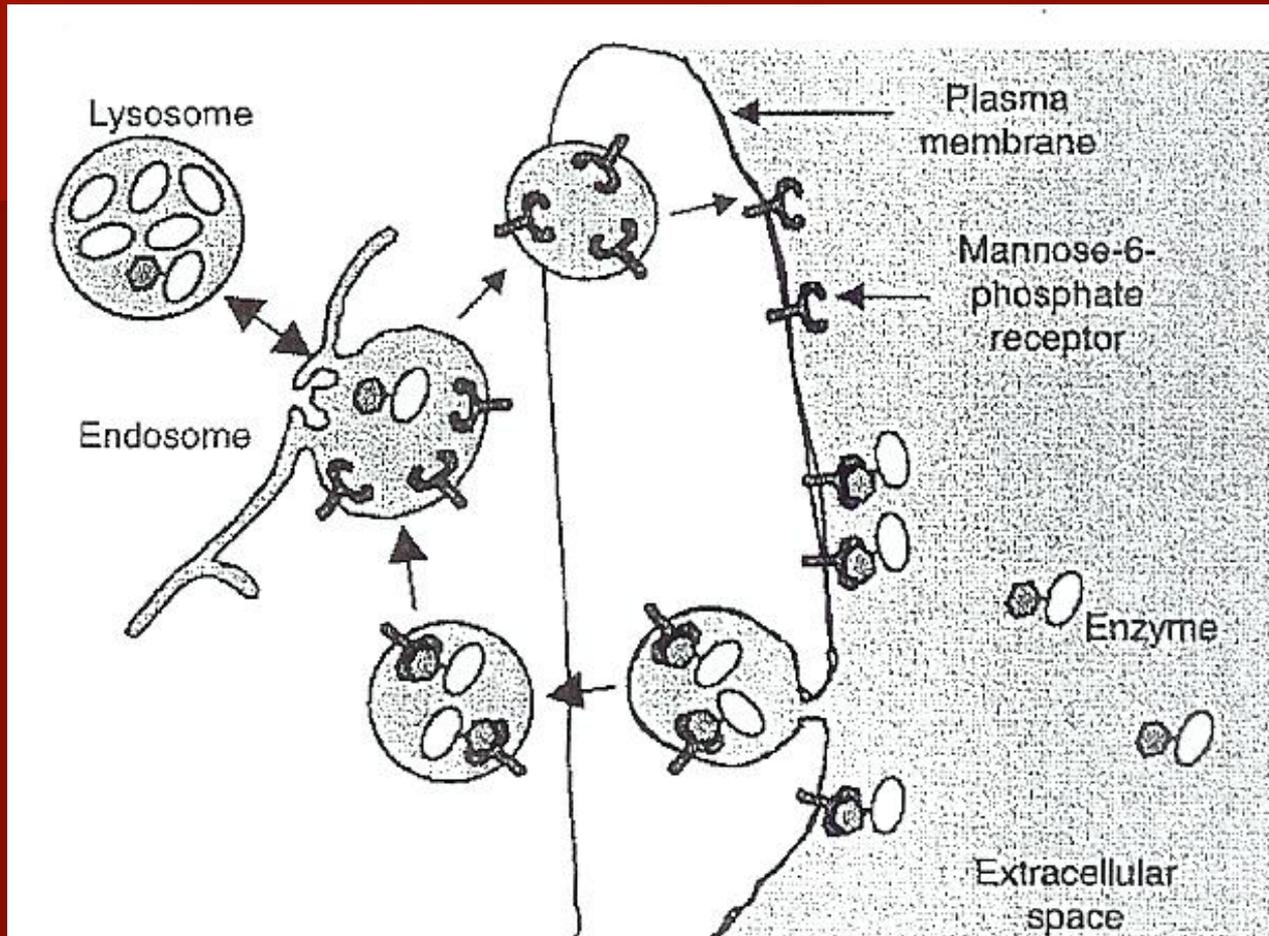
MPS I H

- **F 11 a**
- **Diagnosi a 2 a**
- **Trapianto di midollo a 2 a e 6 m**





AZIONE DELL'ENZIMA



L'enzima sostitutivo raggiunge il compartimento lisosomiale ove si sono accumulati i GAGS esercitando la sua azione catalitica

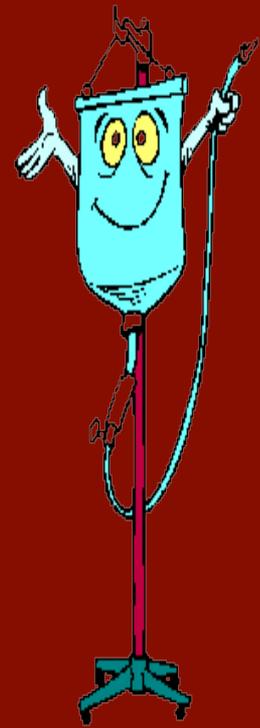
Il danno valvolare potrebbe essere potenzialmente reversibile o limitato durante la fase iniziale dell'accumulo prima che si verifichi l'evoluzione verso la retrazione e distorsione dei lembi

ERT : prima è meglio è

Enzyme-Replacement Therapy in a 5-Month-Old Boy With Attenuated Presymptomatic MPS I: 5-Year Follow-up

Orazio Gabrielli, Lorne A. Clarke, Stefano Bruni and Giovanni V. Coppa
Pediatrics 2010;125:e183; originally published online December 21, 2009;

Normale
accrescimento
Non **dismorfie**
Non **ha**
alterazioni
ossee
lieve **opacità**
corneale



Recombinant human IDUA, laronidase 0.58 U/kg ogni settimana

GABRIELLI 2010

1) Maschio con dg di MPS 1 a 5 m.

Al momento della diagnosi e dell'inizio della tp enzimatica :nessuna anomalia valvolare

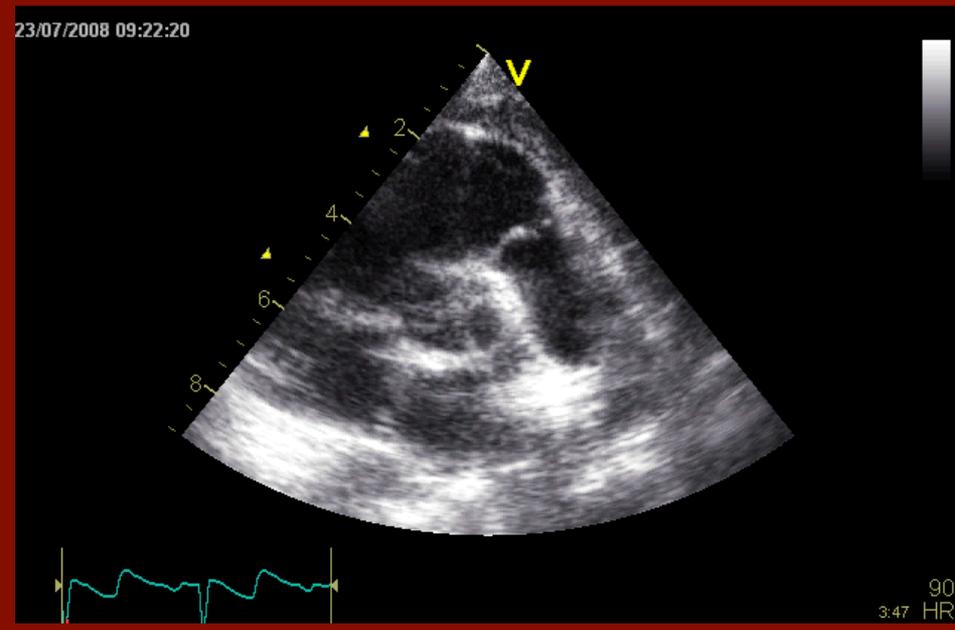
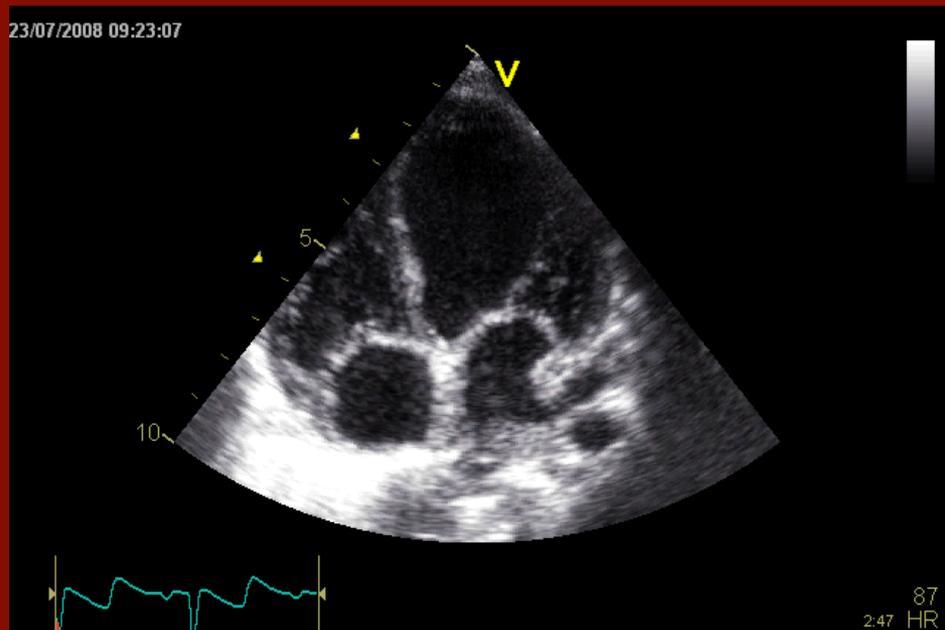
A 5 anni nessuna anomalia valvolare

2) Maschio Diagnosi di MPS VI a 2 mesi

Al momento della diagnosi e dell'inizio della tp enzimatica :nessuna anomalia valvolare

A 3,6 anni nessuna anomalia valvolare

MPS VI 11 anni. ERT dall'età di 6 anni
Rigurgito mitralico lieve medio e lieve
coinvolgimento aortico e polmonare stabili
dall'età della diagnosi (6a)



CASISTICA MPS 1 TRAPIANTATI

Pazienti	14 Età media 8.9 a (2-15) 10F, 4M
Eta' media del trapianto	18.8 Mesi (11m-3Y)
Coinvolgimento valvolare	Tutti
Rigurgito mitralico medio severo	1
Rigurgito mitralico lieve-medio	Tutti
Rigurgito aortico lieve	5
Ispessimento ventricolare	1 prima dell'inizio della tp
Terapia medica	Nessuno
Anomalie di conduzione	1 ; 7 anni ; Blocco AV di I grado già presente a 21 mesi prima del trapianto

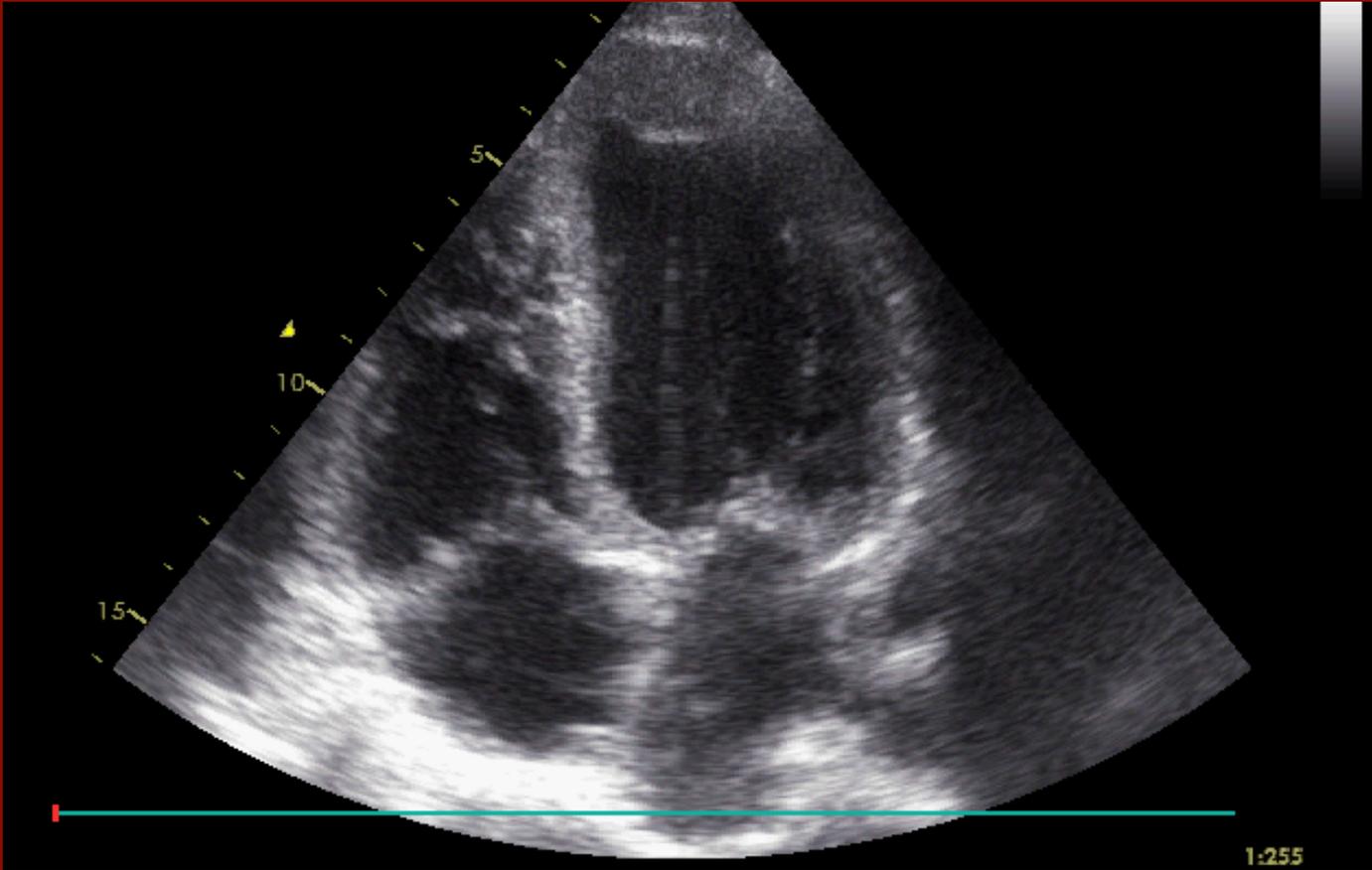
Casuistry

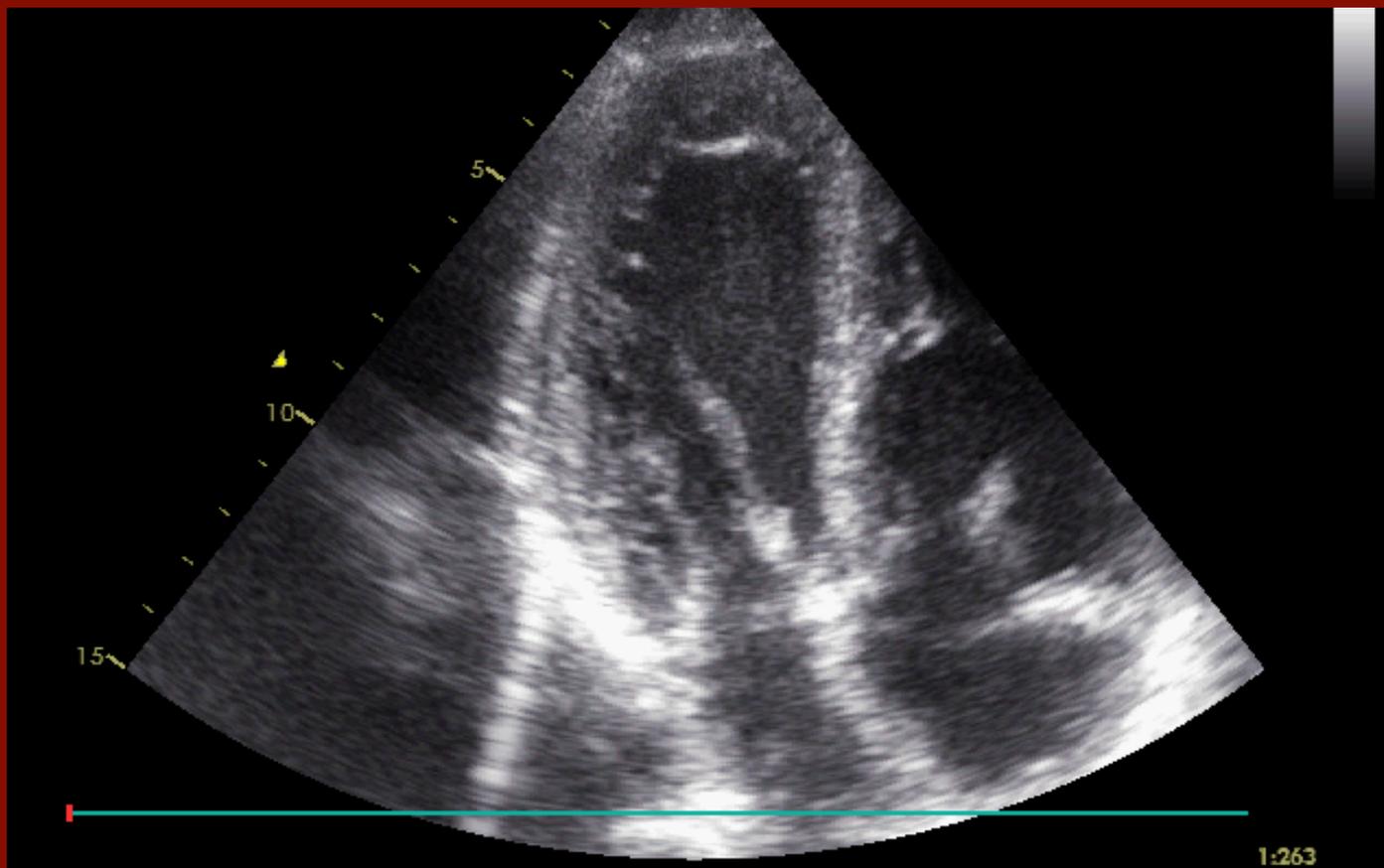
Number	53
ERT	26
Valvular involvement	42
Normal valves or with only light elastic leaflets	10
Mild Mitral and aortic regurgitation	15
Severe Mitral and aortic regurgitation	8
Mild mitral regurgitation	5
Severe mitral stenosis	1 (MPS 1 diagnosticato a 10 y)
Mitral and aortic replacement	3 Cases (1H, 1HS, II) (24 and 29 ,13 y)
Aortic replacement	1 case (MPSIV) (34 a)
Mitral replacement	1 case (MPS 1) 14 y
Ventricular tickening	8 Cases
Medical therapy(diuretic and ace-I)	6 cases

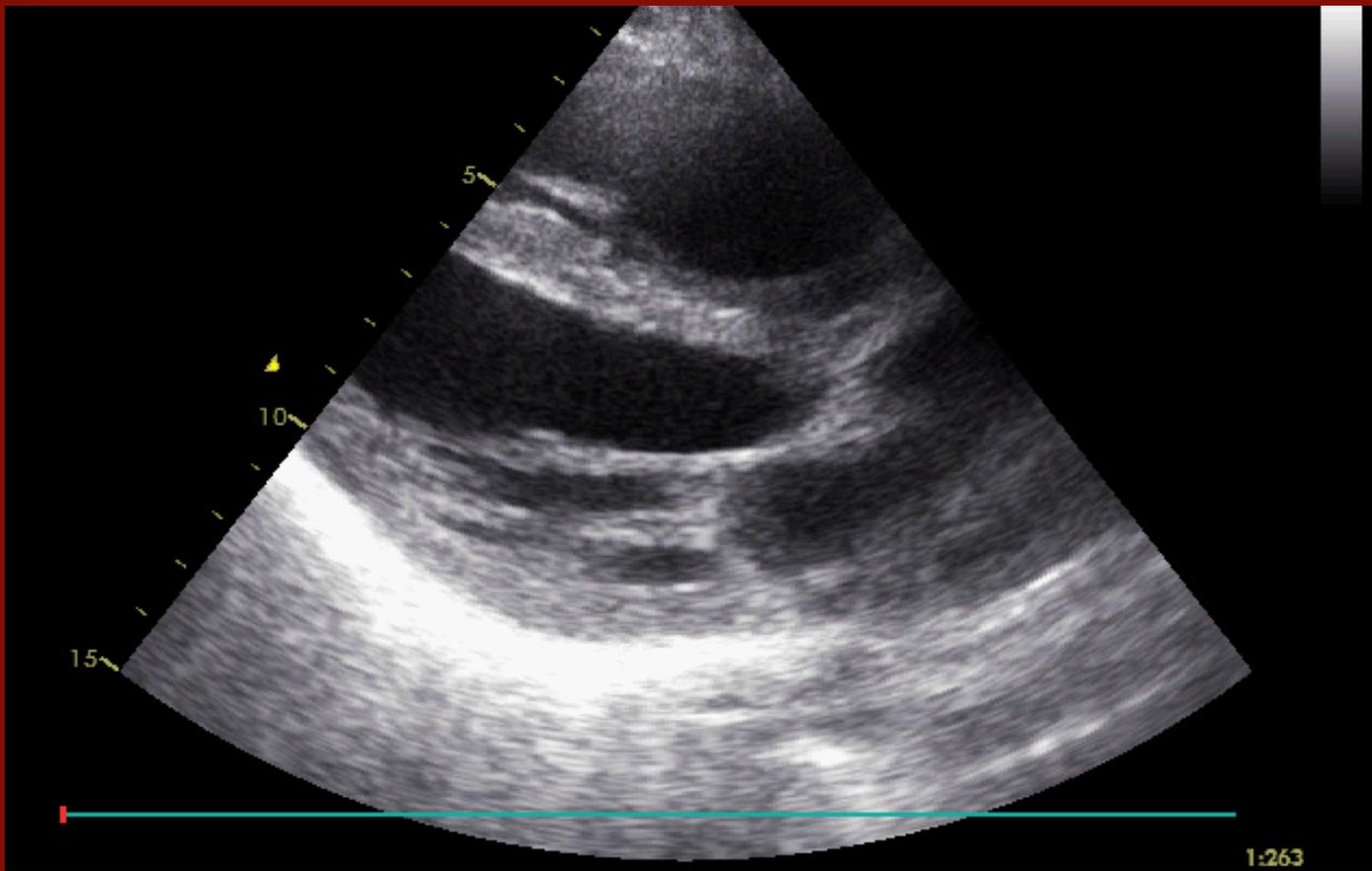
CONCLUSIONI

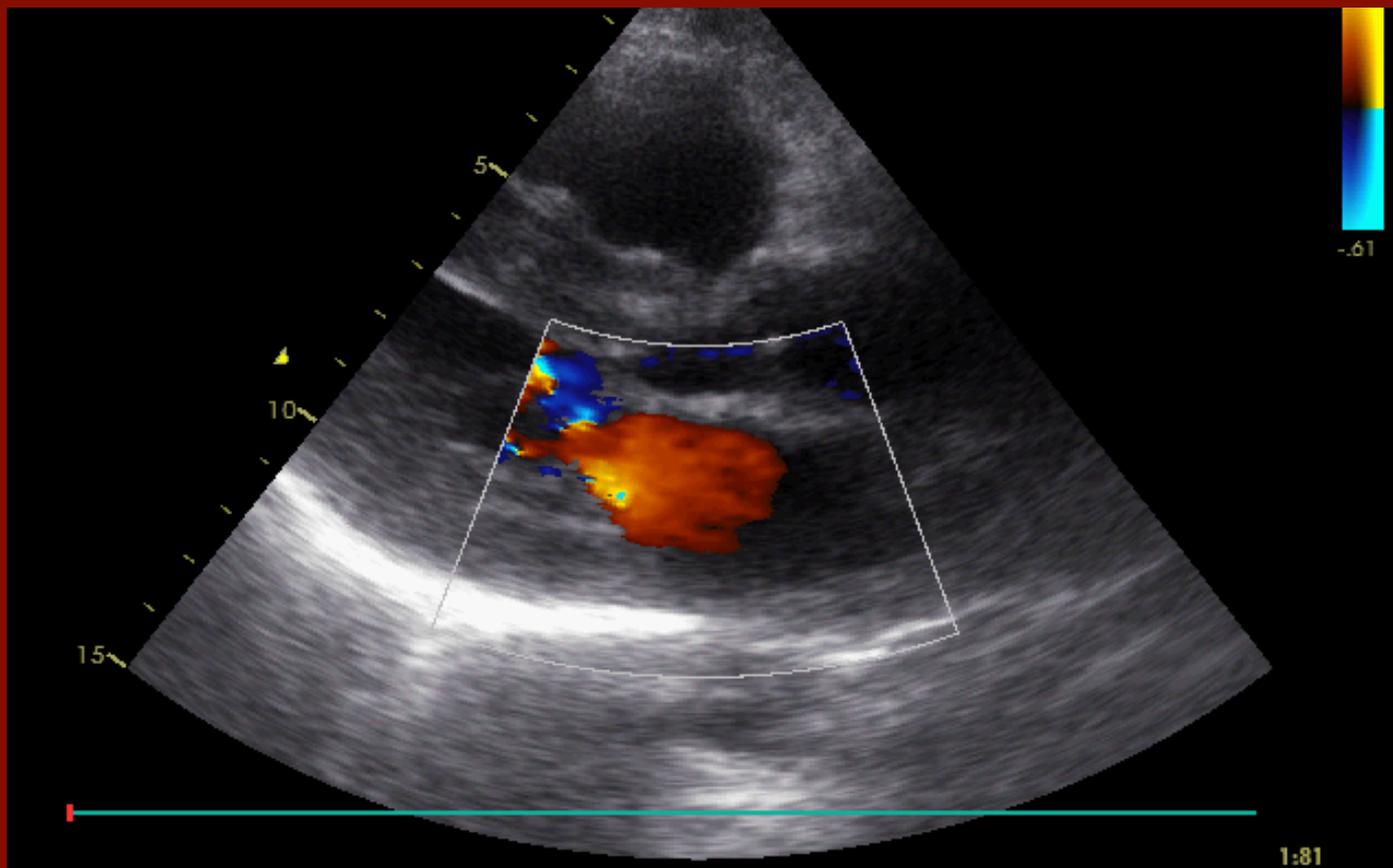
- **La possibilità della terapia enzimatica e del trapianto sembra aver modificato significativamente l'evoluzione del danno miocardico**
- **Lo sviluppo di centri di malattie metaboliche e l'intensa collaborazione fra cardiologi, pediatri ed altri esperti di mucopolisaccaridosi ha ottimizzato l'approccio verso i pazienti e l'indicazione all'intervento di sostituzione valvolare è diventata più frequente**
- **E' auspicabile che l'esperienza sulle MPS si estenda e che anche partendo dall'aspetto cardiaco sia possibile individuare nuovi casi in modo che i pz affetti da mucopolisaccaridosi diventino routinari e non «rari»**

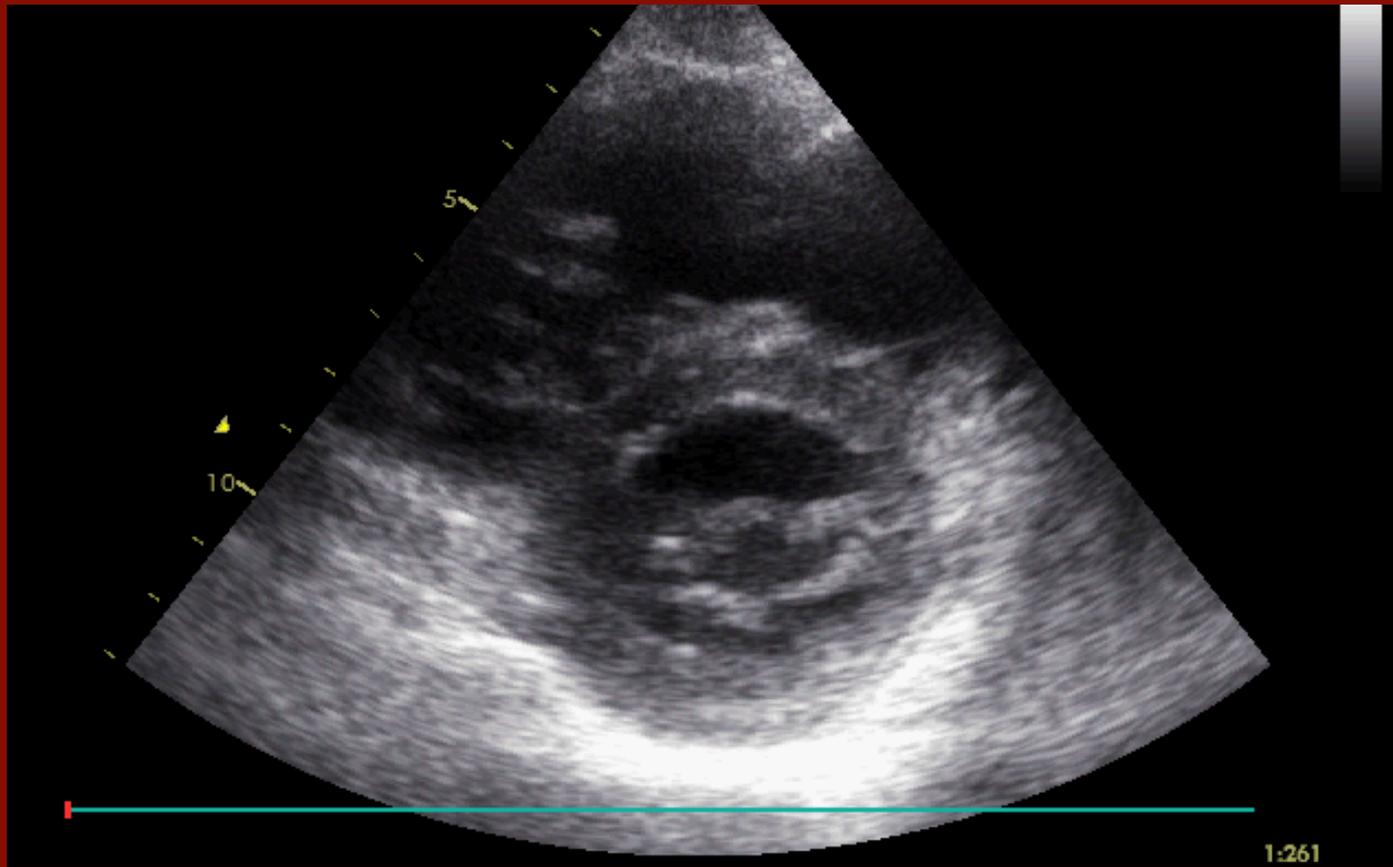
- 35 anni con normale sviluppo cognitivo
- a 7 anni contratture articolari non infiammatorie
- Identificazione di alterazioni ossee multiple alle rx, ipertrofia adenoidea, ipoacusia mista
- ernioplastica ombelicale
- A 18 anni viene chiesto il dosaggio dei mucopolisaccaridi urinari e viene fatta una diagnosi di probabile mucopolisaccaridosi
- Ma solo a 36 anni, dopo 10 anni di disponibilità della terapia specifica, viene indirizzato al centro specialistico e finalmente riceve le cure specifiche per la sua patologia.
- Inizio di terapia enzimatica nel 2014













Casistica

Numero	67
ERT	26
Trapianto di midollo	12
Interessamento valvolare	54
Valvole normali o con lembi lievemente «elastici»	13
Sostituzione mitro-aortica	3 Casi (1S, 1HS, II) (24 and 29 years , 13)
Sostituzione aortica	1 caso (IV) (34 a)
Sostituzione mitralica	1 caso MPS 14 a
Terapia medica (diuretico and ace-I)	6 pazienti

