

RACCOMANDAZIONI PER LA DIAGNOSI E CURA DELLA MUCOPOLISACCARIDOSI DI TIPO I

A cura di:

Generoso Andria¹, **Giovanna Cotugno**², **Simona Fecarotta**¹, **Orazio Gabrielli**³, **Massimiliano Rossi**⁴, **Maurizio Scarpa**⁵, per la SIMMESN (Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale)

e

Attilio Rovelli⁶, **Giovanna Lucchini**⁶ per l'AIEOP (Associazione Italiana di Emato-Oncologia Pediatrica)

1 Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi "Federico II", Napoli

2 Dipartimento di Medicina Pediatrica, Unità Operativa Patologia Metabolica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

3 Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria G. Salesi, Ancona

4 Centre de Référence des Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, Service de Cytogénétique Constitutionnelle, Centre Hospitalier Universitaire de Lyon, Lyon, Francia

5 Dipartimento di Pediatria "Salus Pueri", Università degli Studi di Padova

6 Centro Trapianto di Midollo Osseo, Fondazione MBBM, Clinica Pediatrica dell'Università di Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza

1. INTRODUZIONE

La mucopolisaccaridosi tipo I (MPS I) è una malattia autosomica recessiva dovuta al deficit dell'attività dell'enzima lisosomiale α -L- iduronidasi (IDUA). Ciò determina progressivo accumulo lisosomiale dei glicosaminoglicani (GAG) dermatan- ed eparan-solfato cui consegue il danno cellulare e la disfunzione multiorgano.

Le raccomandazioni per la MPS I (versione 2006, www.sismme.it), sono conformi a quelle già redatte dall'MPS International Panel (Martins, 2009; Muenzer 2009) composto, tra gli altri, da pediatri, ortopedici e genetisti con lo scopo di fornire indicazioni utili per la gestione multidisciplinare, il trattamento e il follow up dei pazienti; Ove possibile, lo scopo del trattamento è quello di un intervento mirato e precoce per migliorare la qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari. Queste raccomandazioni vengono qui implementate e aggiornate per gli aspetti trapiantologici al fine di una migliore condivisione e uniformità di approccio tra i diversi Centri Trapianto della rete AIEOP (versione 2010, www.aieop.org).

2. CLASSIFICAZIONE

Storicamente la MPS I è stata suddivisa in 3 diverse forme cliniche a decrescente gravità: la sindrome di Hurler (forma severa) con sopravvivenza < 10 anni, la sindrome di Hurler-Scheie (forma intermedia) con sopravvivenza <25 anni e la sindrome di Scheie (forma attenuata) con una durata di vita normale,

ma comunque associata a gravi disabilità). Oggi invece appare appropriato considerare la MPS I una malattia eterogenea con un ampio spettro di espressione fenotipica, che va dalla forma grave (sindrome di Hurler) a quella più attenuata (sindrome di Scheie), indistinguibili dal punto di vista biochimico (Neufeld, 2001; Weibel, 2001; Peters, 1998a; Wraith 1995).

3. INCIDENZA

La MPS I è una patologia panetnica con una incidenza, nella popolazione italiana, di circa 1: 80.000 nati vivi, ugualmente distribuita tra i due sessi. Essa varia da 1:76000 per la MPS I-H a 1:280000 per il fenotipo Scheie. (Dionisi Vici, 2002; Lowry 1971; Moore, 2008; Poorthuis, 1999; Nelson, 1997).

4. BASI GENETICHE E BIOCHIMICHE

Il gene che codifica l' α -L- iduronidasi è costituito da 14 esoni ed è localizzato sul cromosoma 14p 16.3 (Scott, 1992; Scott, 1993; Scott 1995). Sono state identificate circa 100 mutazioni che comprendono mutazioni non-senso, missenso, alterazioni dello splicing, delezioni ed inserzioni. L'analisi molecolare di trenta pazienti affetti da MPS I ha rilevato una grande eterogeneità genetica nel nostro Paese ed ha suggerito una possibile origine mediterranea delle mutazioni P353R e G51D (Venturi, 2002). L'elevato numero di mutazioni nella MPS I non permette di stabilire una chiara correlazione genotipo/fenotipo nella maggior parte dei pazienti. Allo stato attuale delle conoscenze ha sicuramente valore predittivo per il fenotipo severo la presenza di mutazioni non-senso, di cui Q70X e W 402X sono le più comuni nella popolazione caucasica, su entrambe gli alleli del gene IDUA (Beesley, 2001; Terlato, 2003). La presenza di mutazioni è responsabile di una ridotta attività dell'enzima IDUA che può variare dalla completa assenza nella forma più severa alla presenza di un'attività residua del 0.3% rispetto ai controlli nei pazienti con la forma più attenuata. L'attività enzimatica residua non può comunque essere utilizzata per predire il fenotipo patologico né la progressione della malattia, in quanto non rilevabile precisamente con le attuali tecniche diagnostiche.

5. DIAGNOSI

Come per le altre forme di mucopolisaccaridosi, il dosaggio dei GAG urinari costituisce il test di primo livello nell'approccio alla diagnosi. E' possibile effettuare la valutazione quantitativa dell'escrezione totale dei GAG e lo studio semiquantitativo delle varie frazioni. La diagnosi si basa poi sul dosaggio dell'attività dell' α -L-iduronidasi su fibroblasti, leucociti o siero. L'analisi molecolare del DNA, per quanto non fondamentale ai fini diagnostici, deve essere sempre eseguita: è utile ai fini della programmazione familiare (diagnosi prenatale), può essere un elemento di guida per alcune scelte trapiantologiche, ma soprattutto, oggi che alcune terapie sono disponibili, può costituire un elemento di ricerca importante nella valutazione dell' "outcome".

Nei pazienti con la forma attenuata di MPS I la diagnosi è spesso ritardata, fino a che la progressione dei sintomi non suggerisce una patologia da accumulo. Benché i pediatri e i medici di base siano in genere i primi ad essere consultati, altre manifestazioni cliniche come infezioni ricorrenti, alterazioni scheletriche, ernie, spesso portano a rivolgersi ad altri specialisti (Bahadir, 2009). Diviene sempre più importante fare una diagnosi precoce in modo da ridurre la progressione della patologia ed assicurare il trattamento più idoneo.

6. GESTIONE DEL PAZIENTE CON MPS I

La gestione dei pazienti con MPS I dovrebbe essere effettuata in Centri multispecialistici esperti nel trattamento di tale patologia. La progressività della malattia impone controlli periodici specialistici almeno annuali, meglio se eseguita in un breve ricovero presso una struttura ospedaliera adeguata (Wraith, 1995). La tabella di seguito al punto 11 riporta gli accertamenti che dovrebbero essere eseguiti alla diagnosi e nei successivi controlli. La frequenza dei controlli va comunque stabilita in base alle necessità di ciascun paziente.

E' utile attenersi ai parametri riportati nella scheda di valutazione per monitorizzare le variazioni cliniche della malattia e seguirne in maniera sistematica il decorso clinico.

I livelli di GAG urinari e le dimensioni della milza e del fegato sono normalmente usati per valutare l'effetto del trattamento, pertanto non sono raccomandati come analisi di routine in pazienti che non sono in trattamento.

Le strategie di gestione e le scelte terapeutiche devono essere stabilite individualmente per ciascun paziente sulla base di vari parametri, quali l'età alla diagnosi, la sintomatologia, il grado e il tipo di complicanze.

7. REGISTRO

E' stato istituito un registro mondiale delle MPS I. Questo database osservazionale ha lo scopo di aggregare dati sulla malattia al fine di ottenere una migliore valutazione clinica e guidare nelle scelte degli interventi terapeutici. E' fortemente raccomandato riportare i dati a tale Registro. Ulteriori informazioni si possono ottenere su www.MPSregistry.com

8. MANIFESTAZIONI CLINICHE

8.1 FORMA SEVERA

I pazienti con la forma severa di MPS I a causa di gravi scompensi cardiorespiratori e del progressivo coinvolgimento neurologico vanno incontro ad exitus generalmente entro la prima decade di vita.

8.1.1 Alte e basse vie aeree

Dal punto di vista respiratorio i sintomi a carico delle prime vie aeree sono caratterizzati da riniti, otiti e tracheiti recidivanti. I pazienti presentano frequentemente ipoacusia mista, spesso correlata con la gravità del quadro clinico. Le cause più importanti di ipoacusia includono le frequenti otiti, la presenza di otite catarrale cronica, la disostosi degli ossicini dell'orecchio interno, la presenza di cicatrici della membrana timpanica e un danno del nervo acustico. Inoltre l'ipertrofia adenotonsillare, associata all'ingrossamento della lingua, alla frequente presenza di stenosi della trachea dovuti al deposito di mucopolisaccaridi, sono responsabili di difficoltà respiratorie ingravescenti che si manifestano principalmente con roncopia e apnee notturne. Ne consegue che tutti i paziente affetti da MPS I dovrebbero essere sottoposti a controlli ORL annuali per la diagnosi precoce di ipertrofia adenotonsillare, versamento endotimpanico e ipoacusia e quindi la programmazione tempestiva degli eventuali interventi necessari come l'adenotonsillectomia il drenaggio trasntimpanico e l'eventuale prescrizione di protesi acustiche. In caso di gravi ostruzioni a carico delle alte vie aeree (orofaringe o trachea), possono essere necessari interventi più o meno invasivi partendo dalla ventilazione assistita con pressioni positive (CPAP e BiPAP) fino ad arrivare alla necessità di eseguire tracheotomie.

Per quanto riguarda le basse vie aeree l'alterata conformazione della cassa toracica e la rigidità delle articolazioni costali possono determinare insufficienza respiratoria restrittiva, da monitorare quando

possibile con le prove di funzionalità respiratoria. Tutti i pazienti pertanto dovrebbero essere seguiti routinariamente da un consulente pneumologo (Peters, 1985; Shapiro 1985; Shinhar, 2004).

8.1.2 Sistema cardiovascolare

Dal punto di vista cardiaco può essere presente una cardiopatia valvolare, principalmente a carico delle valvole mitrale e aortica, con iniziale insufficienza e successiva stenosi che, con il progredire della malattia, possono determinare un'insufficienza cardiaca. Inoltre il deposito di GAGs a livello delle coronarie può determinare stenosi e di conseguente ischemia cardiaca (Wraith, 1995). E' opportuno quindi eseguire controlli ecocardiografici ed ECG periodici. Da prendere in considerazione insieme al cardiologo l'opportunità di intervento valvolare. Prima di ogni atto chirurgico è appropriato eseguire profilassi dell'endocardite batterica con terapia antibiotica.

8.1.3 Organi ipocondriaci

L'epatosplenomegalia da accumulo è comune nei pazienti affetti da MPS I. Raramente in questi pazienti è presente insufficienza d'organo. L'aumentata pressione endoaddominale può invece essere concausa nel determinare ernie ombelicali e inguinali.

8.1.4 Apparato muscolo-scheletrico

Tutti i pazienti con forma grave di MPS I sviluppano alterazioni progressive scheletriche e articolari che causano grave limitazione funzionale fino alla perdita totale dell'attività motoria (Nettesheim, 2006; Pastores, 2005; Simonaro, 2001). Sono caratteristiche della disostosi multipla la deformità della colonna vertebrale (cifosi, scoliosi), le alterazioni costali, la displasia e la sub-lussazione dell'anca, il valgismo e il varismo degli arti. Alcune di queste deformità scheletriche possono richiedere interventi di chirurgia ortopedica elettiva a carico della colonna e degli arti. La funzione dell'articolazione e la rigidità possono trovare giovamento da terapie fisioterapiche riabilitative. Di particolare rilevanza clinica appare l'instabilità della colonna cervicale, causata dall'ipoplasia del dente dell'epistrofeo, per i risvolti legati all'iperestensione della regione cervicale in corso di manovre cruente, quali l'anestesia generale o la rapida mobilizzazione in seguito a traumi.

Le alterazioni anatomiche della colonna vertebrale (cervicale e/o dorso-lombare) possono inoltre causare una progressiva compressione sul midollo spinale con conseguenti severe alterazioni funzionali che in casi selezionati possono richiedere interventi mirati di decompressione.

Tutti i pazienti con MPS I dovrebbero eseguire periodica valutazione radiologica, ortopedica e fisiatrica per valutare il progredire delle alterazioni scheletriche, il grado di rigidità articolare ed attuare tempestivamente gli interventi atti a sostenere ove possibile la funzione motoria e il tono muscolare.

8.1.5 Apparato visivo

L'opacità corneale è uno dei sintomi più frequenti e può essere causa di una grave perdita di capacità visiva (Wraith, 1995). Inoltre sono stati descritti anche casi di glaucoma e degenerazioni retiniche.

I pazienti dovrebbero essere sottoposti a valutazione oculistica completa, compresa la misurazione della pressione bulbare almeno una volta l'anno.

8.1.6 Sistema Nervoso Centrale

L'idrocefalo comunicante è comune nei bambini affetti dalla forma severa di MPS I, sostenuto dall'ispessimento delle leptomeningi causato dall'accumulo di GAG che può interferire con il riassorbimento del liquido cefalorachidiano da parte delle granulazioni del Pacchioni (Dekaban, 1977). L'aumento della pressione intracranica può determinare cefalea e un rapido declino cognitivo in alcuni individui, mentre in altri l'insorgenza può essere progressiva e insidiosa. E' quindi importante

monitorare periodicamente con RMN o TAC encefalo la situazione ventricolare e posizionare tempestivamente una derivazione ventricolo-peritoneale al fine di evitare danni permanenti dovuti all'ipertensione intracranica quali danni cerebrali o l'atrofia del nervo ottico. Con la progressione del danno cerebrale, che si manifesta con progressiva atrofia cerebrale, alcuni pazienti presentano crisi epilettiche in genere sensibili alla terapia antiepilettica.

8.1.7 Sviluppo cognitivo

Il ritardo dello sviluppo mentale diventa evidente nel primo e secondo anno di vita, pur essendo conservate, almeno inizialmente, discrete abilità nella socializzazione. (Neufeld, 2001). I bambini presentano un ritardo nell'acquisizione delle tappe dello sviluppo, quindi si assiste ad un blocco delle acquisizioni e successivamente ad una degenerazione neurologica progressiva. Le difficoltà nel linguaggio possono avere anche delle concause, prima fra tutte l'ipoacusia, ma anche l'ipertrofia linguale e le alterazioni dell'articolazione temporomandibolare. I pazienti dovrebbero eseguire con frequenza regolare sedute di terapia psicologica e logopedica specie durante i primi anni di vita.

8.2 FORMA ATTENUATA

Nei pazienti con la forma attenuata di MPS I la diagnosi è spesso ritardata, anche di diversi anni, fino a quando la progressione dei sintomi non si rende evidente, suggerendo l'ipotesi diagnostica di patologia da accumulo.

8.2.1 Alte e basse vie aeree

La maggior parte dei pazienti sviluppa un certo danno dell'udito, generalmente nelle alte frequenze. Inoltre può instaurarsi una patologia cronica dei seni paranasali. E' quindi raccomandabile l'esecuzione di visita ORL ed esame audiometrico almeno una volta l'anno. L'apnea notturna ostruttiva e la pnemopatia restrittiva possono tardivamente esitare in una insufficienza respiratoria cronica. I pazienti dovrebbero eseguire routinariamente valutazioni broncopneumologiche. Esame spirometrico e studi del sonno dovrebbero essere eseguiti prima di un'anestesia e comunque periodicamente.

8.2.2 Sistema cardiovascolare

La patologia cardiovascolare in questi pazienti è generalmente di tipo valvolare mitralico e aortico con stenosi o insufficienza (Pyeritz, 1983; Butman, 1989). La profilassi delle endocarditi batteriche con terapia antibiotica è raccomandabile prima degli interventi dentali e chirurgici. Valutazione cardiologica ed ecocardiogramma con ECG dovrebbero essere eseguiti alla diagnosi e periodicamente per valutare la progressione del coinvolgimento cardiologico.

8.2.3 Apparato muscolo-scheletrico

La patologia scheletrica può rappresentare l'elemento predominante nella MPS I attenuata e può variare da forme gravi a forme lievi. I pazienti, generalmente di bassa statura, soffrono di progressive ed ingravescenti limitazioni articolari che limitano le capacità motorie dei soggetti, fino alla completa impotenza funzionale. E' possibile prevedere interventi di fusione vertebrale o osteotomie in caso di gravi deformità, a carico della colonna vertebrale quali cifosi e/o scoliosi (Khan, 2003).

Fisioterapia ed idroterapia sono utili per alleviare il dolore da rigidità articolare. A volte è raccomandabile l'applicazione di tutori per mantenere corretta la posizione dell'articolazione e prevenire deformità flessorie stabili.

Consigliabile il controllo ortopedico periodico. Utili sono i controlli radiografici e fisiatrici per misurare lo stato di progressione della rigidità scheletrica e per intervenire al fine di mantenere la mobilità articolare e la forza muscolare.

8.2.4 Apparato visivo

L'opacità corneale è una complicanza diffusa ma con grado variabile (Grupcheva, 2003). Raramente può instaurarsi glaucoma. La valutazione oculistica dovrebbe essere eseguita al momento della diagnosi di MPS I attenuata e successivamente ogni anno.

8.2.5 Sistema nervoso centrale e periferico

In pazienti con MPSI/S l'RMN encefalo ha mostrato anomalie di segnale prevalentemente nella sostanza bianca periventricolare. Atrofia cerebrale e ventricolomegalia sono anche stati riportati in letteratura (Matheus, 2004). Non chiara è ancora la correlazione con il quadro clinico. La compressione del midollo spinale e l'instabilità cervicale si sviluppano più tardivamente rispetto alla forma severa di MPS I e sono spesso sottodiagnosticati nei pazienti con la forma attenuata di MPS I. Il rilievo di andatura anomala, variazioni sensoriali, debolezza agli arti deve far sospettare una compressione spinale. I potenziali evocati sensoriali possono essere utili per individuare compressioni spinali precoci. La sindrome del tunnel carpale è sintomo frequente nella fase precoce della malattia nella forma attenuata e determina dolore notturno o parestesie (Haddad, 1997; Van Heest, 1998, Wraith, 1990). L'accumulo patologico nei fibroblasti potrebbe interferire con l'attività muscolare risultandone un'intolleranza all'esercizio fisico (Verrips, 2001).

Valutazione neurologica e studi di conduzione nervosa dovrebbero essere eseguiti al momento della diagnosi e successivamente ogni 1-2 anni.

8.2.6 Sviluppo cognitivo

E' generalmente normale. Alcuni pazienti possono avere problemi comportamentali o difficoltà nell'apprendimento per cui si possono giovare di trattamento psicologico e logopedico.

9. CONSIDERAZIONI PARTICOLARI RIGUARDANTI ALTRI ASPETTI SPECIALISTICI

9.1 Procedure Anestesiologiche

La quasi totalità dei pazienti con MPS I sono soggetti ad altissimo rischio anestesilogico. Il rischio anestesilogico aumenta proporzionalmente all'età del paziente a causa del progredire della malattia. La presenza di ostruzione delle vie aeree superiori a vari livelli, dall'ipertrofia linguale, all'ipertrofia adenotonsillare fino alla presenza di stenosi tracheali può determinare difficoltà di intubazione, (Moore, 1996; Walker, 1994; Wilder, 1990). L'accumulo di GAG nelle vie aeree limita considerevolmente la possibilità di visualizzare la laringe con il laringoscopia. I movimenti molto limitati della mandibola, la brevità del collo, la macroglossia, e le secrezioni molto abbondanti possono impedire la visualizzazione della laringe anche al più esperto degli anestesisti. L'instabilità spinale inoltre, specialmente della giunzione dell'asse atlanto-occipitale, impone di non eseguire manovre di iperestensione cervicale nel corso dell'intubazione. Immagini radiologiche dell'instabilità cervicale e della pervietà delle prime vie aeree dovrebbero essere quindi eseguite preventivamente.

Si raccomanda inoltre di effettuare l'intubazione mediante fibroscopia, e, a causa della riduzione del diametro tracheale, di utilizzare cannule endotracheali di calibro ridotto rispetto a quello che sarebbe richiesto dall'età del paziente.

Infine i pazienti possono soffrire di ostruzione delle vie aeree post-estubazione e quindi è raccomandabile tenere il paziente in osservazione per un certo tempo dopo la procedura. E' importante che i genitori vengano messi al corrente che a volte può essere necessaria una trachetomia post-operatoria.

E' raccomandabile, quindi, che pazienti con MPS I che debbano essere sottoposti ad anestesia generale siano trattati in centri con provata esperienza pronti a fronteggiare emergenze rianimatorie.

9.2 Problemi odontostomatologici

I pazienti affetti da MPS soffrono comunemente di gengiviti, carie dentarie, cisti, ascessi, alterazioni della crescita e della morfologia dentale che devono essere considerate attentamente dato che possono essere una delle più frequenti cause di dolore. In particolare devono essere controllate le cisti dentali che devono essere trattate con adeguata terapia antibiotica, analgesica e massaggi gengivali.

Sarebbe importante osservare un'adeguata igiene dentale anche a casa con controlli odontoiatrici periodici. Per alcuni pazienti potrebbe essere richiesta l'anestesia anche solo per un controllo.

Pertanto siccome questi pazienti sono ad elevato rischio anestesilogico, sarebbe opportuno che le procedure odontostomatologiche richiedenti anestesia generale vengano condotte in ospedale da parte di anestesisti esperti in complicanze legate alla MPS.

Il dentista dovrebbe essere un odontoiatra pediatrico in grado di effettuare anche controlli radiologici regolari. Ogni paziente dovrebbe essere controllato da un odontoiatra almeno ogni 6 mesi.

9.3 Ernie

Generalmente le ernie inguinali vengono corrette chirurgicamente addirittura prima che venga posta la diagnosi di MPS (Hulsebos, 2004). Le ernie ombelicali possono essere altrettanto frequenti particolarmente nelle forme severe e possono essere anche recidivanti a causa di una lassità del tessuto connettivo tipico della MPS.

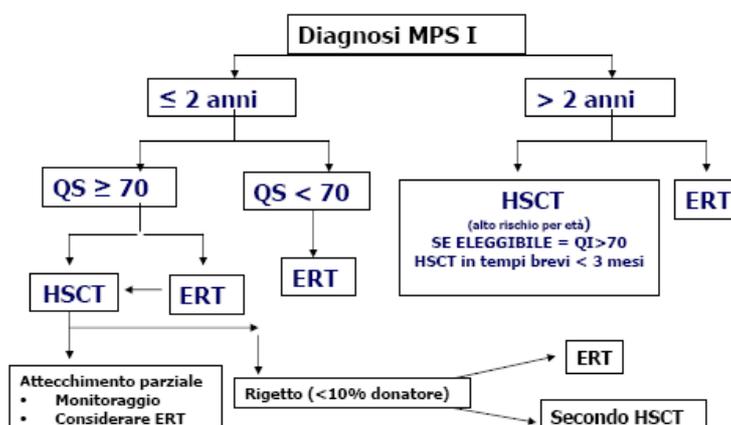
Un'epatosplenomegalia massiva può essere causa di addome batracico e aumentare il volume delle ernie inguinali e ombelicali. Nella forma attenuata di MPS I le ernie inguinali e ombelicali sono meno frequenti.

9.4 Apparato gastroenterico

In pazienti affetti da MPS I sono frequenti episodi di alternanza di diarrea e stipsi che possono essere modificati mediante l'uso di regimi dietetici adeguati e lassativi. Il dolore addominale è un sintomo frequente anche in pazienti affetti da MPS I attenuata.

10. TRATTAMENTO

10.1 Algoritmo per il trattamento della MPS I



10.2 *Terapia enzimatica sostitutiva (ERT)*

Il trattamento con IDUA ricombinante umano o Laronidase (Aldurazyme) per i pazienti affetti da MPS I è stato approvato dopo trial clinico multicentrico negli Stati Uniti ed in Europa (Kakkis, 2001; Wraith, 2001). Lo studio aperto di fase I/II ha dimostrato che in 10 pazienti con MPS I Laronidase somministrato e.v. alla dose di 0.58 mg/Kg (125000 U/Kg) in 4-6 ore, una volta alla settimana, riduceva i livelli urinari di GAG fino al 66% nel primo anno e a livelli quasi normali in tre anni (Kakkis, 2001). Lo studio di fase III, a doppio cieco, condotto su 45 pazienti randomizzati di età media 15.5 anni, di cui l'82% affetti dalla sindrome di Hurler-Scheie, per 26 settimane ha confermato che laronidase procura un miglioramento clinico significativo specie nelle forme più attenuate e che è ben tollerato. L'efficacia del trattamento è stata valutata principalmente sull'aumento della percentuale del valore di FVC e il miglioramento del test del cammino per 6 minuti (6MWT). Ulteriori parametri valutati tra i due gruppi di studio dall'inizio alla 26° settimana erano l'indice apnea/ipopnea, attività flessoria media di entrambe le spalle, Disability Score Index del CHAQ per i pazienti di età inferiore ai 18 anni e del HAQ per quelli più grandi. I pazienti avevano inoltre una significativa riduzione dell'epato(spleno)megalia e del livello urinario di GAG. E' stato documentato un solo caso grave di anafilassi e gli eventi avversi quali cefalea, riniti, tosse, diarrea, sono stati simili nei due gruppi di trattamento con enzima e con placebo e facilmente controllati dalla terapia antistaminica. Gli eventi correlati all'infusione erano lievi e simili per incidenza e numero nei due gruppi. Il 93% dei pazienti trattati ha sviluppato anticorpi anti IgG, senza che questo diminuisse l'efficacia o la sicurezza del trattamento (Kakavanos, 2003; Wraith, 2004)

L'apparente incapacità del farmaco di attraversare la barriera ematoencefalica pone dei limiti all'uso dell'ERT nelle forme con interessamento del SNC (forma severa). Esso però può indurre un significativo miglioramento clinico (Braunlin, 2006) in attesa di eseguire un trapianto da donatore compatibile. Inoltre nei pazienti che sono stati trapiantati con successo l'ERT può essere indicata in caso di chimerismo sfavorevole.

Dagli studi eseguiti si evince che il trattamento con ERT migliora la funzionalità osteoarticolare pur non correggendo le alterazioni scheletriche preesistenti (Cox-Brinkman, 2007).

10.3 *Criteri per la ERT*

Ai fini del trattamento, i pazienti o i tutori legali devono firmare un consenso informato per accettare i criteri di inclusione, esclusione ed uscita dalla terapia e la richiesta di compliance al trattamento e al follow-up.

10.3.1 *Criteri di inclusione per la ERT (1-3)*

- Criterio 1. Dovrebbero essere considerati per il trattamento immediato i pazienti con MPSI senza interessamento neurologico o con lieve interessamento neurologico, con almeno uno tra i seguenti segni o sintomi:

A. Segni di ostruzione delle vie aeree superiori, come sindrome delle apnee ostruttive del sonno, diagnosticate mediante polisonnografia, e definite come indice apnea/ipoapnea >5 negli adulti o > 1 nei bambini, o saturazione di ossigeno notturna < 85% negli adulti o < 92% nei bambini.

Nota: l'indice apnea/ipopnea è il numero medio di apnee o ipopnee per ora di sonno.

B. Storia di difficoltà d'intubazione; uso di pressione positiva continua (CPAP) o BiPAP, che indicherebbero una significativa ostruzione delle vie aeree superiori.

C. Coinvolgimento respiratorio sintomatico, o asintomatico, incluso insufficienza respiratoria restrittiva, quando confermato da test di funzionalità respiratoria che indichino una capacità vitale forzata <80% del predetto.

D. Disfunzione miocardica, indicata da una riduzione della frazione di eiezione a <56% (Valori normali 56-78%).

E. Evidenza di ridotta resistenza allo sforzo definita mediante test del cammino dei 6 minuti (6MWT). Tale test è stato utilizzato in un trial clinico pilota come endpoint primario di efficacia, ma i valori normali dipendono dall'altezza e dalla lunghezza del passo e non esistono al momento valori di riferimento per i bambini. Attualmente quindi si considera funzionalmente importante per attività quali attraversare la strada o effettuare una commissione nel quartiere, una capacità di deambulazione alla velocità normale di 80 metri/minuto per 332 metri. Quindi si suggerisce che una distanza percorsa al 6MWT di <300 metri debba essere considerata un'indicazione al trattamento.

Nota: Il valore medio basale del percorso ottenuto al 6MWT nei pazienti arruolati nello studio di fase III era 319 metri.

F. Pazienti con sintomi e segni suggestivi di aumentata pressione intracranica come cefalea ricorrente e papilledema.

- Criterio 2. I pazienti senza interessamento neurologico che non rispondono ai precedenti criteri dovrebbero essere valutati sistematicamente ogni 6 mesi per mettere in evidenza precocemente un'eventuale progressione della malattia e per rivalutare dunque nel tempo la loro inclusione in terapia con ERT.

L'evidenza di progressione è stabilita, in assenza di complicanze specifiche di malattia suscettibili di terapia chirurgica, come lesione valvolare cardiaca o mielopatia cervicale, da: (1) una riduzione di almeno il 10% del valore percentuale della capacità vitale forzata rispetto al predetto, (2) una riduzione di almeno il 10% della frazione di eiezione, (3) una riduzione di almeno il 10% della distanza percorsa al 6MWT. *Nota: il valore del 10% è arbitrario e suscettibile di revisione, in quanto non esistono dati specifici al riguardo.*

Questi pazienti possono essere considerati invece eleggibili di trattamento immediato soltanto in presenza di forte motivazione da parte dei pazienti e/o delle famiglie; dovrebbero in tal caso ricevere dettagliate informazioni riguardo l'efficacia, la sicurezza dell'ERT (incluso la possibile insorgenza di effetti collaterali), il protocollo di follow-up (frequenza delle infusioni e procedure di valutazione clinico-strumentali). Dovrebbero essere chiaramente coscienti della mancanza di una evidenza chiara che la ERT sia efficace nel prevenire l'insorgenza di problemi clinici correlati alla malattia sottostante sebbene, analogamente a quanto dimostrato per la Malattia di Gaucher, l'efficacia della ERT nel prevenire le manifestazioni cliniche non neurologiche sia molto probabile.

- Criterio 3. I pazienti con MPSI Hurler (con fenotipo severo ed età di esordio <2 anni) sono eleggibili per ERT nei seguenti casi:

A. Pazienti eleggibili per trapianto di cellule staminali ematopoietiche, per i quali un donatore sia stato identificato o sia attivamente cercato. La ERT è utilizzata per migliorare le condizioni generali del paziente prima del trapianto.

B. Pazienti che sviluppano una riduzione progressiva del chimerismo, o rigetto, dopo un primo trapianto di cellule staminali con livelli bassi di iduronidasi endogena, e che attendono un secondo trapianto essendo ancora eleggibili per tale procedura.

C. Per i pazienti con $QI \leq 70$ non ci sono indicazioni mediche al trattamento. Tuttavia i pazienti di questo gruppo che rispondono ai criteri di inclusione 1 e non ai criteri di esclusione 4, potrebbero essere considerati per la ERT in presenza di forte motivazione da parte delle famiglie: in tal caso le famiglie devono ricevere dettagliate informazioni riguardo l'efficacia, la sicurezza dell'ERT (incluso la possibile insorgenza di effetti collaterali), il protocollo di follow-up (frequenza delle infusioni e procedure di valutazione clinico-strumentali), e devono essere chiaramente consapevoli che la ERT non è efficace nel trattamento dei sintomi neurologici.

10.3.2 Criteri di esclusione per la ERT

A. Pazienti in gravidanza o allattamento che, una volta informate, non accettino il rischio remoto di danno per il feto o il lattante.

- B. Pazienti ritenuti troppo compromessi
- C. Presenza di un'altra malattia rischiosa per la vita, diversa dall'MPSI, la cui prognosi possa essere difficilmente modificata dalla ERT.
- D. I pazienti o i genitori che non accettino di firmare il consenso informato per aderire ai criteri di inclusione, esclusione ed uscita dalla terapia e alla richiesta di compliance al trattamento e follow-up.

10.3.3 Criteri di uscita per la ERT

- A. Il trattamento dovrebbe essere interrotto se il paziente sviluppa una complicanza che minaccia la vita che difficilmente possa beneficiare della ERT, incluso severe reazioni associate alle infusioni non controllate da cortisonici o riduzione della velocità di infusione.
- B. Mancata compliance del paziente al regime terapeutico raccomandato o alle visite di follow-up clinico-strumentale.
- C. Evidenza di progressione di malattia, nonostante regolare terapia, indicata da: (1) una riduzione di almeno il 10% del valore percentuale della capacità vitale forzata rispetto al valore predetto, (2) una riduzione di almeno il 10% della frazione di eiezione, (3) una riduzione di almeno il 10% della distanza percorsa al 6MWT (in assenza di complicanze specifiche di malattia suscettibili di terapia chirurgica, come lesione valvolare cardiaca o mielopatia cervicale). *Nota: il valore del 10% è arbitrario e suscettibile di revisione, in quanto non esistono dati specifici al riguardo. L'evidenza di progressione di malattia dovrebbe essere confermata almeno due volte in un periodo di 6 mesi.*

10.4 Trapianto di cellule staminali ematopoietiche

10.4.1 Generalità

Per trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) si intende una procedura finalizzata al trapianto di cellule metabolicamente normali derivate dal midollo osseo (BMT), dal sangue periferico (PBSCT) o dal cordone ombelicale (CBT) di donatori correlati o non correlati.

Da quasi trent'anni il TCSE è utilizzato nel trattamento di diverse malattie da accumulo lisosomiale (LSD) con risultati importanti in alcune, ancora incerti o negativi in altre. Grazie alla notevole esperienza accumulata e ai continui progressi scientifici, negli ultimi anni è stato possibile iniziare a delineare con maggior chiarezza, almeno per le forme più comuni, indicazioni ai diversi trattamenti disponibili e percorsi terapeutici ragionati (Peters, 2003; Rovelli, 2005).

Il TCSE è il trattamento di scelta per la forma grave di MPS I, se eseguito il più precocemente possibile, prima che intervengano significativi danni somatici e neuropsichici. E' un trattamento efficace per molti aspetti somatici della malattia e, soprattutto, in grado di modificare l' "outcome" neuropsichico del paziente (Aldenhoven, 2010).

Sfortunatamente, i meccanismi attraverso cui il trapianto risulta efficace non sono ancora del tutto ben elucidati e nemmeno è chiaro perchè non sia efficace in malattie dove in linea teorica potrebbe esserlo (ad esempio la mucopolisaccaridosi III o s. di Sanfilippo). Vi è un periodo di latenza (6-24 mesi) prima che la malattia venga stabilizzata dal trapianto rendendo necessario estrapolare quali saranno le condizioni del paziente negli stadi successivi nel breve-medio termine prima di decidere la sua eleggibilità al trapianto stesso. Questo periodo di latenza si pensa sia dovuto alla lentezza del ricambio dei macrofagi/istiociti tissutali e delle cellule microgliali cerebrali da parte delle cellule del donatore assieme al tempo necessario al "lavaggio" dei metaboliti tossici accumulati.

In passato, la fonte di cellule staminali era costituita dal midollo osseo di familiari HLA identici, oggi la disponibilità di cellule staminali periferiche o da midollo osseo di donatori non correlati o da sangue cordonale hanno notevolmente ampliato la possibilità dei pazienti con LSD di essere sottoposti a TCSE.

L'evoluzione, soprattutto nell'ultima decade, dell' "expertise" trapiantologico e della terapia di supporto hanno inoltre consentito di comprimere sensibilmente la mortalità peritrapiantologica acuta e pertanto, in mani esperte, il TCSE va considerato una procedura molto più sicura che in passato. Non va comunque dimenticato che, pur considerando i rischi trapiantologici, l'aspettativa "naturale" di vita a lungo termine per molte delle LSD eleggibili è pressochè zero.

Il trapianto in utero va considerato invece tuttora una procedura del tutto sperimentale; per diverse ragioni, i pochi trapianti effettuati in epoca pre-natale in soggetti con diverse LSD, hanno avuto per lo più esito negativo.

Il primo trapianto per una malattia lisosomiale (MPS IH) fu effettuato ormai nel lontano 1980 (Hobbs, 1981). Da allora oltre 500 pazienti con forma severa di MPS I sono stati sottoposti a TCSE in diversi centri (Gaipa, 2003; Grainger, 2002; Grewal, 2002; Grigull, 2005; Martin, 2006; Peters, 1996; Peters, 1998b; Prasad, 2008; Sauer, 2009; Souillet, 2003; Staba, 2004; Vellodi, 1997; Whitley, 1993), dei quali almeno la metà in Europa (Rovelli, 2005). In Italia il primo trapianto per una MPS I (si trattava di una forma non severa) fu effettuato nel 1989 (Messina, 2008).

10.4.2 Processo decisionale ed obiettivi del trapianto

Nel complesso quadro in continua evoluzione della ricerca, della disponibilità di farmaci innovativi e di nuove tecnologie, la decisione trapiantologica per lo specifico caso deve essere frutto di un'articolata ed esaustiva valutazione del paziente e del confronto multidisciplinare tra le diverse competenze (soprattutto metaboliche, neurologiche e trapiantologiche) e deve essere sempre una scelta partecipata con la famiglia.

L'obiettivo del trapianto non può oggi essere semplicemente la sopravvivenza con un adeguato livello enzimatico, ma la sopravvivenza con le migliori capacità intellettive e autonomia personali possibili in grado di tradursi nel mantenimento di un'adeguata qualità della vita.

Al momento della definizione dell'eleggibilità del paziente alla procedura trapiantologica si deve poter formulare la valutazione probabilistica che nello specifico caso questo risultato possa essere ottenibile, altrimenti il paziente non dovrebbe essere considerato candidabile.

10.4.3 Caratteristiche del Centro Trapianti

I Centri Trapianto hanno diverse tipologie a seconda dell' "expertise" e dei livelli di accreditamento (Loberiza, 2003). E' fortemente raccomandato dalle organizzazioni internazionali che i trapianti per queste patologie vengano effettuati da Centri Trapianto ad alta specialità con provata esperienza per trapianti allogenici, in particolare con l'uso e manipolazione di cellule staminali da donatore non correlato e che siano in grado di operare nella complessa interdisciplinarietà in grado di gestire tutte le possibili complicanze post-trapiantologiche di questa particolare categoria di pazienti ad alto rischio (centro malattie metaboliche, anestesista/rianimatore esperto della patologia, neurologo pediatra, neurochirurgia, ecc.).

10.4.4 Indicazioni

Il TCSE è un trattamento efficace per la forma grave di MPS I, se eseguito il più precocemente possibile rispetto all'insorgenza della degenerazione neurologica (Peters, 2003). L'esperienza con il TCSE nella MPS I grave è notevole, al punto che per l'EBMT (European Blood and Marrow Transplantation Group) la procedura oggi non è più considerata di ricerca, ma è anzi classificata come "routine" trapiantologica.

Il successo clinico del TCSE dipende non solo dal tipo di donatore e dalla capacità di attecchimento del trapianto, ma soprattutto dall'età del bambino al momento del trapianto e dal suo grado di compromissione d'organo e neurologica. Il deterioramento delle funzioni cerebrali inizia precocemente nel bambino MPS I-H non trapiantato e può già essere molto evidente a 2-3 anni d'età. Per prevenire

efficacemente la perdita delle funzioni mentali, il TCSE deve essere eseguito quanto prima possibile, idealmente prima dei 12 mesi di vita e comunque non oltre i 18-24 mesi (Neufeld, 2001; Peters, 1999; Peters, 2003). Oltre all'età, come altro criterio fondamentale per definire l'eleggibilità del paziente al TCSE, va considerato un $QI \geq 70$. Tale quoziente corrisponde, a seconda dei test usati, a un DQ (developmental quotient) ≥ 70 e ad un GQ (general quotient = età mentale/età anagrafica) ≥ 70 . Ovviamente, inoltre, criterio aggiuntivo per la selezione del candidato è l'assenza di alterazioni d'organo o apparato incompatibili con la tossicità attesa della procedura (ad esempio, frazione d'ieiezione cardiaca particolarmente compromessa).

L'indicazione del limite d'età quale criterio di eleggibilità al TCSE, non è però assoluta e restrittiva: possono essere individuati eccezionalmente pazienti di età superiore ai 24 mesi, ma con compromissione d'organo ed intellettiva ancora modeste da non controindicare una loro eleggibilità al trapianto.

Tutti i pazienti avviati al TCSE devono avere la diagnosi molecolare di MPS IH, questo non solo per consentire studi fenotipo-genotipo, ma per poter meglio valutare in futuro l'impatto del genotipo sull'"outcome" trapiantologico.

10.4.5 Fattori di rischio trapiantologico peculiari correlati alla malattia

La definizione di alcuni pazienti MPS I-H come ad alto rischio (cioè soggetti a rischio di più elevata mortalità trapiantologica) è un concetto ancora in evoluzione e mal definito (Orchard, 2010). È intuitivo che è l'entità del "burden" di malattia pre-trapianto soprattutto a determinare il rischio di mortalità e l'"outcome" d'organo del trapianto stesso e che il "burden" in genere (non sempre però) correla con l'età. Pazienti di età > 24 mesi, pazienti con già evidente cardiomiopatia, con idrocefalo non derivato, e con storia di complicazioni importanti a carico delle vie aeree inferiori (es. polmonite, ipertensione polmonare) sono stati considerati quelli destinati ad un peggior "outcome" trapiantologico ritenendo che la presenza di anche uno solo di questi fattori di rischio potesse determinare un dimezzamento delle probabilità di sopravvivenza, ma tuttora ciò non è chiaramente documentato.

La presenza di idrocefalo va attentamente valutata e, se necessario, è opportuno che venga derivato prima del trapianto (anche nell'immediato pre-trapianto). La presenza di una derivazione ventricolo-peritoneale non sembra oggi costituire un significativo incremento del rischio trapiantologico.

Al contrario, una storia di complicanze polmonari è stata recentemente apparentemente confermata come maggiore fattore di rischio in grado di abbattere la sopravvivenza (dall'80% al 30% a 1 anno post-TCSE) in uno studio però monocentrico e retrospettivo con numerose limitazioni (diversi criteri di matching, TBI, T-deplezione, ecc.).

La particolare frequenza di emorragia polmonare (Gassas, 2003; Kharbanda, 2006) nelle settimane successive al trapianto (9%) riportata negli USA, attribuibile in parte al sovraslivellamento citochinico di questi pazienti e al ruolo anticoagulante (Kashiwakura, 2006; Tolar, 2008b) dei GAG (ma anche al discreto numero di pazienti condizionati con TBI nell'esperienza americana), non trova riscontro nell'esperienza europea e soprattutto nei dati più recenti (0.7-2.8%).

10.4.5 Criteri per la ricerca e selezione del donatore (scelta della fonte di staminali / ruolo del donatore "carrier")

La scelta della miglior fonte di cellule staminali e il tipo e modalità di trapianto per lo specifico caso dipende da molti fattori ed è un percorso complesso negli aspetti decisionali ed organizzativi ben noto ai trapiantologi. Nel caso delle LSD occorrono attenzioni e valutazioni aggiuntive che possono essere diverse da malattia a malattia, pertanto quelle di seguito riportate per l'MPS I-H non sono necessariamente trasferibili ad altre LSD.

In assenza di un familiare 10/10 matched non "carrier", la ricerca va prontamente attivata in tempi strettissimi, non appena effettuata la diagnosi e valutato l'HLA della famiglia. Nei bambini in buone

condizioni e con ancora un DQ normale, in terapia con ERT e di età inferiore all'anno, può essere accettato che la ricerca, soprattutto se finalizzata a definire il miglior donatore tra vari possibili, occupi un tempo non superiore ai 4 mesi. Infatti, per quanto ancora oggetto di discussione, sembrerebbe che un intervallo >4 mesi tra diagnosi e trapianto comporti una riduzione dell'aspettativa di sopravvivenza dall'82 al 57% e, verosimilmente, risultati meno positivi sul "long-term outcome". Col progredire dell'età, soprattutto nel secondo anno di vita la curva del declino dello sviluppo neuropsichico inizia ad essere più critica e ogni mese di ritardo può significare la perdita di punti significativi di quoziente di sviluppo all'outcome, soprattutto per i genotipi peggiori (es. W402X, Q70X, G51D o P496R). In tal caso, sulla valutazione dello specifico paziente, in assenza di un donatore da Registro e in alternativa al protrarsi della ricerca è etico considerare la pronta disponibilità di un'unità cordonale anche 4/6.

L'attività enzimatica leucocitaria del donatore familiare e non (quando possibile anche su un'unità cordonale) deve essere sempre testata (DeGasperi, 2000). Nei pazienti con chimerismo completo stabile, il livello enzimatico raggiunto è almeno il doppio con un donatore non correlato rispetto ad un donatore familiare eterozigote e questo impatta sulla clearance del substrato nei tessuti dell'ospite e, verosimilmente, sull' "outcome" (Church, 2007). Per quanto questi dati siano ancora preliminari e numerosi aspetti debbano essere ancora definiti, è già prassi nei centri di maggiore esperienza, preferire la selezione di una fonte di staminali non correlata rispetto all'utilizzo di un donatore familiare "carrier".

Sino a pochi anni fa, in questi pazienti, la frequenza di chimerismo incompleto e rigetto risultava pari o superiore al 30%. Nello studio retrospettivo EBMT sui pazienti trapiantati prima del 2005 (Boelens, 2007), l' OS risultava dell'85%, ma la probabilità di sopravvivenza con chimerismo completo era del 56%. I fattori di rischio erano costituiti dalla T-deplezione, dalla disparità HLA (ma solo per i trapiantati ≤1998) e dall'utilizzo di regimi di condizionamento diversi da quelli contenenti busulfano, in particolare i regimi a ridotta intensità (Hansen, 2008), mentre i regimi utilizzanti busulfano con dose aggiustata in base alla farmacocinetica risultavano "protettivi" sul fenomeno. Lo stesso studio, come altre esperienze, peraltro documentava che un secondo trapianto è in genere ben tollerato (al 2° trapianto OS 80%) e consente di ottenere sull'intera popolazione un dato notevole di sopravvivenza globale con chimerismo completo (76% dopo 1-3 trapianti). Lo stesso studio confermava però anche quanto già riportato dall'esperienza della Duke University (Martin, 2006; Prasad, 2008; Prasad, 2009; Staba, 2004) e cioè che la probabilità di chimerismo completo stabile dopo il primo trapianto è superiore in quelli che hanno ricevuto un'unità cordonale rispetto a quelli trapiantati con midollo o PBSC (93% vs. 67%). Le possibili spiegazioni teoriche del fenomeno possono essere diverse (maggior effetto "graft-vs.-marrow" per maggior grado di mismatch HLA; maggior capacità pluripotenziale delle cellule cordonali; maggior numero di precursori non ematopoietici; ecc.), ma ad oggi non sono ancora chiarite (Prasad, 2010a). Negli ultimi anni la maggior parte dei trapianti per questa patologia è stata effettuata di fatto da unità cordonali prevalentemente con 1 o 2 mismatch e i risultati ottenuti sono stati notevoli (Boelens, 2006). L'analisi più recente (EBMT + CIBMTR) descrive i seguenti risultati: OS 77%; EFS 70% (ma 82% se busulfano e < 4 mesi dalla diagnosi); EFS 100% se CB 6/6, 65% se 5/6, 64% se 4/6; tra i pazienti "alive & engrafted" 97% con chimerismo completo e livelli normali di enzima all'ultimo follow-up (Boelens, 2009). Pertanto, con l'uso del sangue cordonale, è oggi diventato ragionevole considerare il rischio di rigetto al primo trapianto nei pazienti MPS I-H estremamente abbattuto e descrivibile come circa ≤ 10% (3% - 11.8%).

Dato quanto sopra possono essere formulate le seguenti **raccomandazioni**:

- I. *In assenza di un donatore familiare "non-carrier", la fonte di staminali da preferirsi è un'unità di sangue cordonale non correlato (UCB); tale fonte è da preferire rispetto a un donatore familiare "carrier" e a un donatore non correlato (URD) di midollo osseo (anche in presenza di un donatore familiare "non-carrier", alcuni centri danno priorità*

ad un'unità di sangue cordonale non correlato, ma al momento non vi sono dati sufficienti per raccomandare l'una o l'altra opzione):

“Working Flow” (gerarchia della ricerca):

(1) familiare “non-carrier”,

(2) UCB 6/6,

(3) URD 10/10,

(4) UCB 5/6,

(5) UCB 4/6 o URD mismatched

II. L'unità di sangue cordonale deve contenere (pre-criopreservazione) un numero di cellule nucleate totali (TNC) $\geq 5 \times 10^7/\text{kg}$, (dati in genere l'età e il peso al trapianto più spesso la quota di cellule infuse dovrebbe risultare dell'ordine di $6-10 \times 10^7/\text{kg}$).

III. Il livello di iduronidasi deve essere testato sull'unità cordonale selezionata (per evitare di utilizzare un “carrier”); deve essere utilizzata l'unità cordonale col miglior matching HLA, la dose cellulare più alta e normali livelli enzimatici.

IV. In caso di donatore non correlato, si sconsiglia l'utilizzo di cellule staminali emopoietiche da sangue periferico, per il maggior rischio di GVHD cronica.

V. Il trapianto da donatore familiare aploidentico non è un'opzione raccomandabile nei pazienti MPS I-H (probabilità di essere “alive&engrafted” nell'ordine solo del 25-30%); potrebbe essere considerato, in casi ben selezionati, in assenza di un donatore da Registro $\geq 8/10$ o di un'unità cordonale $\geq 4/6$.

10.4.6 Il regime di condizionamento pre-trapianto

In generale, non è stato ancora definito in modo ottimale quale possa essere il miglior trattamento di preparazione al trapianto nei pazienti con diverse LSD per i quali il problema principale rimane il rischio di rigetto o di chimerismo incompleto. La stragrande maggioranza delle procedure trapiantologiche per pazienti metabolici ha utilizzato un “backbone” inclusivo di busulfano e ciclofosfamide. Teoricamente un aumento della potenza del regime di condizionamento potrebbe favorire un miglior attecchimento, ma ciò potrebbe incrementare la tossicità a livello di organi ed apparati già fragili per i processi di accumulo e flogosi patologici. L'irradiazione corporea totale (TBI) che, con diverse modalità e frazionamenti, è stata utilizzata in quasi la metà dei casi con LSD sottoposti a trapianto negli anni '80 e '90, non deve essere utilizzata per i potenziali effetti negativi, soprattutto neurologici, sull' “outcome” di questi pazienti. D'altro canto, è anche vero che, per lo meno nel modello animale, è l'unico trattamento in grado di indurre un'augmentata permeabilità della barriera emato-encefalica, favorendo così l'ingresso dei precursori monocitari della microglia. Recentissimamente però un effetto simile, sempre nel modello animale, è stato dimostrato potersi attribuire anche al busulfano (ma non al treosulfano o ad altri farmaci). Sempre negli anni '90 una parte significativa delle procedure veniva effettuata utilizzando diverse forme di T-deplezione nell'ipotesi che la GvHD potesse aggravare le componenti infiammatorie della leucodistrofia e di ridurre morbilità e mortalità precoci, ma oggi tale procedura è fortemente controindicata poiché per converso aumenta il rischio di chimerismo misto e rigetto che, per ragioni non ancora del tutto chiarite, è così frequente nei pazienti affetti da MPS I-H. Più recentemente, ma solo sino a pochi anni fa, vi è stato un discreto utilizzo anche di regimi finalizzati a ridurre i rischi di tossicità con agenti alternativi come treosulfano, melphalan, thiotepa, fludarabina. Si riteneva più facilmente allora che anche un chimerismo incompleto, ma stabile, con un livello enzimatico $\geq 10\%$ della norma, potesse essere sufficiente per un effetto terapeutico; se si associa però questo al lento turn-over microgliale e al tempo così più protratto per il “wash-out” dei metaboliti tossici, possono solo che essere compromessi i benefici a livello del sistema nervoso centrale derivanti dalla procedura trapiantologica. Questo concetto oggi non è più accettabile (vedi capitolo precedente), obiettivo del trapianto deve essere una chimera completa e

stabile per garantire il miglior “outcome” e i regimi di condizionamento ad intensità ridotta non favoriscono questo obiettivo. Lo studio dello IEWP-EBMT dimostrava inoltre che regimi alternativi sono associati a una peggior probabilità di sopravvivenza e questo è stato recentissimamente ulteriormente confermato dallo studio EBMT/CIBMTR nei trapianti cordonali (EFS 75% vs. 44%). Tali regimi pertanto sono da utilizzarsi nel contesto di studi specifici e controllati oppure essere parte della modulazione opportuna per il singolo paziente a fronte di problematiche specifiche della malattia, di danni d'organo peculiari e di particolarità delle condizioni del sistema nervoso centrale. Il regime di condizionamento con busulfano+ciclofosfamide è oggi considerato il “gold standard” e su di esso vanno misurati eventuali approcci alternativi. La mortalità trapianto-correlata è andata progressivamente riducendosi (11-23% dei casi tra il 1994 e il 2007) negli anni rispetto alle esperienze iniziali ed è verosimile che analisi di dati più recenti, purtroppo non ancora disponibili, mostrino un ulteriore decremento

Regime di condizionamento raccomandato (“gold standard”) per i pazienti MPS I-H

Giorni	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Busulfano:	●	●	●	●						
4 mg/Kg/die os										
1 mg/Kg/die ev < 9 kg										
1.2 mg/Kg/die ev 9-<16 kg										
1.1 mg/Kg/die ev 16-<23 kg										
0.95 mg/Kg/die ev 23-34 kg										
Ciclofosfamide:					●	●	●	●		
50 mg/Kg/die										
Infusione CSE										●

Considerata l'ampia variabilità interindividuale nell'esposizione sistemica al busulfano, in particolare durante la prima infanzia, e la documentazione di risultati nettamente superiori quando applicato l'aggiustamento dei dosaggi mediante studio della farmacocinetica individuale, è mandatorio eseguire lo studio della farmacocinetica in tutti i pazienti. La posologia del busulfano va modificata in base ai risultati dello studio farmacocinetico effettuato dopo la somministrazione della prima dose. Il campionamento viene effettuato con prelievi prima e dopo 1, 2, 4 e 6 ore dalla prima somministrazione. La concentrazione ideale di farmaco allo *steady state* (C_{ss}) è 600 – 900 ng/mL. Inoltre, nei pazienti che ricevono il busulfano, in considerazione del significativo rischio di insorgenza di convulsioni, è raccomandata una profilassi anticomiziale durante tale trattamento.

10.4.7 Profilassi della malattia del trapianto contro l'ospite (graft-versus-host disease, GVHD)

La frequenza di GvHD nei pazienti con MPS I-H sottoposti a trapianto da cordone negli ultimi anni non appare diversa da quella osservata nei pazienti trapiantati analogamente per leucemia. E' stata riportata un'incidenza cumulativa di GvHD acuta a 100 giorni del 31% (5% grado III-IV). La frequenza di GvHD cronica sembrerebbe essere superiore (36%) anche rispetto ai dati storici (che però includevano un'alta percentuale di soggetti con chimerismo misto); tale fenomeno andrà confermato e chiarito con ulteriori studi, ma in ogni caso fa riferimento prevalentemente a GvHD cronica di entità limitata. Poiché la GvHD per i pazienti affetti da MPS I-H costituisce solo una complicanza, la sua profilassi e trattamento devono essere rigorosi.

Nel trapianto da donatore familiare HLA-identico, la profilassi della GvHD consiste nell'impiego di ciclosporina-A 2 mg/Kg/die e.v., in 2 somministrazioni giornaliere, dal giorno -3 con dose “target” 150-200 ng/mL, da proseguirsi successivamente, quando possibile, per os (4 – 6 mg/Kg/die). Dopo 6

mesi dal trapianto la terapia immunosoppressiva può essere gradualmente ridotta, fino alla sospensione tra i 9 e i 12 mesi dal trapianto. Alla ciclosporina va associato il methotrexate 10 mg/m² e.v. i giorni +3, +6, +11 dal trapianto (Leucovorin ev 15 mg/m², 6 ore dopo MTX). Nel trapianto da donatore volontario non consanguineo la profilassi è analoga con l'aggiunta di ATG Genzyme 2.5 mg/Kg/die per quattro dosi (dal -4 al -1, associare metilprednisolone 2 mg/kg die in 2 dosi facendo coincidere la prima dose come premedicazione pre-ATG ed antistaminici).

Nel trapianto di sangue placentare da donatore non consanguineo si utilizzerà la ciclosporina-A e le ATG come sopra, ma con l'associazione di metilprednisolone ev 1 mg/Kg/die dal giorno +1 sino al giorno +28 per poi scalare e sospendere in 2 settimane; va evitato l'impiego del methotrexate.

I pazienti affetti da MPS I-H presentano alterazioni di base del "milieu" immunoematologico, in particolare un sovraslivellamento citochinico e un'alterata emostasi, che potrebbero favorire complicanze precoci. Alcuni Centri utilizzano la profilassi della GvHD con metilprednisolone anche nei trapianti non cordonali al fine di contribuire ad un miglior controllo del rischio di queste complicanze. Non vi sono dati a controindicare o a supporto di tale prassi.

10.4.8 Chimerismo misto, rigetto, secondo trapianto

Il monitoraggio semiquantitativo o quantitativo del chimerismo e dei livelli enzimatici deve essere sempre obbligatoriamente e periodicamente effettuato nel post-trapianto, in modo via via dilazionato nel tempo, sino a conferma della stabilizzazione (Aldenhoven, 2010). La frequenza del monitoraggio va valutata sull'evoluzione delle condizioni clinico-ematologiche e del chimerismo; deve essere per lo meno quindicinale nei primi 3-6 mesi, almeno mensile nei mesi successivi (dal 6° al 12° mese) e trimestrale nel secondo anno. Se in seguito il chimerismo è stabile e completo, potrà essere monitorizzato ogni 6-12 mesi, in base alla frequenza presso il centro. Va ricordato che il chimerismo è sì un fenomeno dinamico, ma che un costante e progressivo declino soprattutto se precoce nei primi mesi post-trapianto è in genere foriero di un rigetto conclamato (rigetto = $\leq 10\%$ donor, chimerismo misto = $>10\%$ - $<95\%$ donor, chimerismo completo $\geq 95\%$ donor). Più tardivamente, le oscillazioni del chimerismo possono anche essere solo transitorie, meritevoli sempre di un'attenta osservazione, ma di una maggior osservazione e cautela nell'intervento.

L'utilizzo delle infusioni di linfociti del donatore per contrastare e revertire un chimerismo declinante non può essere considerato una pratica standard e sicura e il suo impiego dipende dalla prassi e dai protocolli dei singoli centri.

A fronte di un chimerismo rapidamente declinante o di un franco rigetto, va invece seriamente considerata la ripresa della terapia enzimatica sostitutiva nell'attesa del secondo trapianto.

Il secondo trapianto è risultato fattibile con ancora significative probabilità di successo e questa opportunità dovrebbe già essere contemplata al momento del primo colloquio informativo con la famiglia. La probabilità di essere "alive & engrafted" dopo secondo trapianto è dell'ordine di circa l'80% e non sembra essere diversa sia che si utilizzi lo stesso donatore o un altro (76% vs. 83%). Pertanto in caso di rigetto non vi è motivo di considerare la ricerca di un altro donatore, se il primo è ancora disponibile. Forse potrebbe essere opportuno considerare un diverso donatore in caso di "primary engraftment failure", ma non vi sono dati sicuri a favore di questa opzione. Qualora il primo trapianto fosse stato da unità cordonale, andrà riaperta la ricerca e la decisione presa in base alla gerarchia della fonte di staminali come riportato al paragrafo 10.4.5. Non vi sono dati sufficienti per sostenere un regime di condizionamento rispetto ad un altro; la scelta andrà fatta considerando la distanza dal primo trapianto e le comorbidità già presenti ed eventualmente sviluppatasi dopo il primo trapianto. Quando possibile e opportuno (>6 mesi dal primo trapianto o donatore diverso) andrà utilizzato un regime pienamente mieloablativo, come discusso nei paragrafi precedenti, che potrà essere ancora busulfano+ciclofosfamide, questo anche per l'effetto radiomimetico del busulfano facilitante l'ingresso monocitario per un migliore turn-over microgliale. Alcuni centri, al secondo trapianto, hanno

addizionato a tale regime la fludarabina 30 mg/m²/die per 4-5 dosi; anche per questo non vi sono informazioni sufficienti e si tratta di un numero limitato di casi, ma sembrerebbe non esservi stata una significativa tossicità aggiuntiva. In caso di comorbidità o di trapianto < 6 mesi dal precedente possono essere considerati regimi diversi a minor intensità secondo le valutazioni dello specifico caso e i protocolli di studio attivi presso il singolo centro. Lo IEWP-EBMT nel 2005 suggeriva fludarabina 5 x 30 mg/m²/die (dal -7 al -2), melfalan 140 mg/m² (-2) e profilassi della GvHD con solo ciclosporina, ma non sono noti dati in merito per cui altri regimi (ad esempio treosulfano+fludarabina) sono altrettanto opzionabili.

10.4.9 ERT e trapianto

La combinazione della ERT col trapianto è stata valutata in un numero limitato di studi e numerosi aspetti biologici e clinici di questa combinazione devono ancora essere elucidati (Bijarnia, 2009; Grewal, 2005; Tolar, 2008a; Tolar, 2008c; Wynn, 2009a; Wynn, 2009b). L'impiego della ERT pre- e post-trapianto si basa sul rationale di migliorare le condizioni cliniche del paziente, riducendo il "burden" di malattia e contribuendo così a ridurre la morbidità e la mortalità trapiantologica. L'assenza di dati a sostegno di tali effetti, possibili fenomeni immunomediati potenzialmente inducibili dalla ERT e il costo del trattamento, avevano inizialmente portato a formulare delle raccomandazioni piuttosto cautelative sull'impiego dell'associazione. Le raccomandazioni in merito alla terapia combinata sino a pochissimo tempo fa suggerivano di non considerare necessaria o opportuna l'eventuale ERT in tutti quei casi diagnosticati in modo relativamente precoce con ancora modesto il coinvolgimento d'organo e per i quali i tempi per la procedura trapiantologica potevano essere prospettati relativamente brevi (vale a dire la maggioranza dei casi) e di considerare la ERT invece in quei casi più compromessi, con malattia più avanzata (Hirth, 2007), dove la possibile evoluzione del danno d'organo, per i tempi d'attesa rispetto al trapianto, poteva essere ritenuta tale da porre a rischio il paziente e compromettere le probabilità di successo del trapianto.

In realtà in tutti gli studi ad oggi prodotti, la co-somministrazione di ERT è risultata ben tollerata e non associata ad un aumentato rischio di GvHD o rigetto. Nonostante l'attesa formazione di anticorpi neutralizzanti anti-alpha-L-iduronidasi (Soni, 2007), nei pazienti MPS I-H trattati pre-trapianto con ERT non si è osservato nessun effetto contributivo di questo al rigetto; anzi può essere ipotizzato che la clearance dei GAG a livello della nicchia midollare indotta dalla ERT, potrebbe creare un ambiente più permissivo all'attecchimento delle staminali. Infine, tre anni fa, il gruppo di Minneapolis dimostrava che, in pazienti ad alto rischio per complicanze polmonari, l'ERT effettivamente riduce la morbidità e migliora la sopravvivenza post-trapianto.

Pertanto i dati oggi disponibili rendono possibile formulare la seguente raccomandazione che è diventata prassi condivisa tra i maggiori centri trapianto: **tutti i pazienti affetti da MPS I-H devono essere posti in trattamento con ERT sin dalla diagnosi e sino a documentazione dell'avvenuto attecchimento del trapianto (da documentarsi con chimerismo e attività iduronidasi endogena).**

Un trattamento con ERT più protratto post-trapianto è stato ed è oggetto di alcuni studi, ma ad oggi non ne è noto alcun risultato. Protrarre il trattamento con ERT dopo l'attecchimento non è raccomandato e può essere giustificato solo nel contesto di studi specifici. E' anche in corso uno studio che prevede la somministrazione di ERT intratecale (Munoz, 2008), ma anche questa è controindicata al di fuori dello specifico studio. L'eventuale ERT post-trapianto può essere protratta o ripresa nei casi con rigetto, nell'attesa del secondo trapianto.

In casi eleggibili al trapianto, ma con un significativo "burden" di malattia (ad es. cardiomiopatia), può essere anzi oggi raccomandato, effettuato un attento bilancio dei pro e contro e dei tempi per lo specifico caso, di posticipare il trapianto il tempo necessario alla ERT per indurre un sufficiente miglioramento delle condizioni pre-trapianto del paziente stesso.

10.4.10 Risultati: sopravvivenza

Vedi quanto riportato in precedenza nei diversi sottocapitoli del paragrafo 10.

Nell'affrontare la tematica trapianto, non va dimenticato comunque che i pazienti con forma severa non trattati, hanno una mortalità "naturale" nell'ordine del 100% con una sopravvivenza estesa al massimo tra i 5 e i 15 anni d'età.

Le esperienze più recenti, con trapianti prevalentemente non da familiare e con diversi gradi di incompatibilità, mostrano nei pazienti con MPS I-H una sopravvivenza con persistenza nel tempo di trapianti funzionali e risultati molto favorevoli a lungo termine (Prasad, 2010b). Molto in generale e grossolanamente potremmo oggi prospettare alla famiglia di un paziente MPS I-H una possibilità di sopravvivenza libera da eventi pari al 70-85%, una mortalità correlabile alla procedura trapiantologica attorno al 10%, un rischio di rigetto di circa il 10%, una probabilità tra i sopravvissuti di avere un trapianto funzionale (se trapiantati da cordone) superiore al 90%. Tali numeri sono il prodotto dell'ultimo decennio e frutto soprattutto dell'attività di cooperazione internazionale realizzatasi attorno a questa malattia.

10.4.11 Risultati sul danno d'organo

L'attecchimento del trapianto determina una rapida riduzione dell'accumulo di GAG nel fegato, tonsille, congiuntiva, liquido cerebrospinale e urine. I sintomi dell'ostruzione respiratoria, compresa l'apnea notturna, si riducono drammaticamente (Malone, 1988). Nei pazienti candidati al trapianto l'adenotonsillectomia, salvo casi particolari, non deve essere necessariamente eseguita pre-trapianto poiché il regime di condizionamento riduce immediatamente questi tessuti con risoluzione degli episodi di apnea notturna. L'idrocefalo viene prevenuto o stabilizzato. Il rischio di tachiaritmie e scompenso congestizio viene eliminato entro un anno dal trapianto, la cardiomiopatia migliora o viene stabilizzata e la persistenza di pervietà coronaria è stata documentata sino anche a 14 anni dal trapianto (Braunlin, 2001; Braunlin 2003). Le anomalie valvolari tuttavia persistono al trattamento e possono progredire in una parte dei casi richiedendo le opportune correzioni chirurgiche (Peters, 1998a; Peters, 1999). Il trapianto sembra migliorare la capacità uditiva in almeno il 30-40% dei bambini, ma non è in grado ovviamente di revertire danni uditivi di tipo conduttivo e sensorio-neuronale già profondamente stabilizzatisi (Krivit, 1995). Nonostante in un discreto numero di pazienti l'opacizzazione corneale sembra arrestarsi o addirittura ridursi e la pressione oculare normalizzarsi (Peters, 1999), sono stati riportati alcuni casi che hanno necessitato comunque trapianto di cornea dopo un trapianto eseguito con successo. Purtroppo la disostosi multipla non sembra significativamente trarre beneficio dal trapianto ed i bambini più gravemente affetti richiedono comunque negli anni successivi interventi ortopedici multipli (Khanna, 2007; Krivit, 1995; Masterson, 1996; Odunusi, 1999; Polgreen, 2008; Polgreen, 2009; Van Heest, 1998).

Nel primo anno post-trapianto è inoltre possibile un ulteriore declino delle funzioni neuropsichiche prima della stabilizzazione. Fondamentale, ai fini di ulteriormente migliorare le possibilità di sviluppo neuropsichico, è associare il più precocemente possibile un'intensa terapia riabilitativa (fisioterapia, terapia occupazionale, logopedia, ecc.). Tutti i pazienti sia pre- che post-trapianto devono essere sottoposti a valutazioni specifiche che definiscano lo stato dei diversi apparati, organi e funzioni sia relativamente alla malattia di base che per i rischi di tossicità trapiantologica a breve e lungo-termine: esame neurologico e neuropsicométrico, neuroradiologico, oculistico, audiologico, cardiorespiratorio, ortopedico ed endocrinologico (Bjoraker, 2006; Dusing, 2006; Lücke, 2007; Pitt, 2009). Fertilità e gravidanze sono state riportate sinora in modo aneddotico (Hendriksz, 2004; Remerand, 2010)

11. FOLLOW-UP

Nella tabella di seguito sono riportate le valutazioni raccomandate in pazienti con MPS I in ERT, o candidati alla ERT. Per i pazienti non candidati alla ERT la frequenza delle valutazioni può essere ridotta e stabilita sulla base delle indicazioni cliniche. Per i pazienti sottoposti a trapianto tali valutazioni vanno implementate con quelle eseguite di routine secondo buona pratica clinica e raccomandazioni internazionali nei lungo-sopravvissuti al trapianto. **E' fortemente raccomandato che superata la fase trapiantologica acuta e le esigenze di monitoraggio post-trapianto, una volta interrotta la terapia immunosoppressiva, il paziente venga ripreso in carico dal Centro Malattie Metaboliche (idealmente 8-12 mesi dopo il trapianto) poiché questo ha la competenza estensiva per adeguatamente seguire e gestire le problematiche specifiche della malattia e il monitoraggio dello sviluppo neuropsichico (il trapiantologo si porrà nel ruolo di consulente per contribuire con la sua esperienza a cogliere e gestire eventuali eventi ancora attribuibili al trapianto, come ad esempio i cosiddetti effetti tardivi).**

	Baseline	Ogni 6 mesi	Ogni anno	Ogni 2 anni
Anamnesi				
▪ Dosaggio enzimatico	X			
▪ Analisi molecolare	X			
▪ Età alla diagnosi	X			
Esame fisico generale e parametri vitali (compreso PA)*	X	X		
Parametri auxologici (Peso/altezza, Circ cranica)	X	X		
Routine ematochimica ed esame urine	X	X		
Valutazioni clinico-strumentali				
Valutazione neurologica				
▪ Esame neurologico	X		X	
▪ Test psicometrici	X		X	
▪ Potenziali evocati somatosensoriali (SEP)	X		X	
▪ RMN encefalo, RMN rachide, TC cranio e/o giunzione atlanto-occipitale**	X			X
Valutazione oculistica (Acuità visiva, pressione oculare, fondo oculare, esame della cornea)	X		X	
Valutazione ORL				
▪ Audiometria, visita ORL	X		X	
Valutazione respiratoria (Alte e basse vie aeree)				
▪ FVC/FEV1	X	X		
▪ Polisomnografia	X		X	
Valutazione cardiologica				
▪ ECG	X	X		
▪ Ecocardio-color-doppler	X	X		
Apparato locomotore				
▪ Visita fisiatrica e mobilità articolare***	X	X		
▪ Test del cammino dei 6 minuti	X	X		
▪ Visita ortopedica	X		X	
▪ Rx scheletro	X			X ^o
▪ EMG/Velocità conduzione nervo mediano	X			X
GAG urinari	X	X		
Volume fegato e milza (RMN), in alternativa diametro long. lobo epatico dx e diametro long splenico (ecografia)	X	X ^{oo}		

*L'esame clinico, comprensivo della misurazione dei parametri vitali, va praticato anche ad ogni infusione.

** la RMN encefalo + rachide dovrebbe essere praticata al baseline; nel corso del follow-up si può valutare la ripetizione dell'esame RMN o, in alternativa, della TC del cranio e/o giunzione atlanto-occipitale, sulla base dei risultati delle valutazioni neurologiche e dei SEP, e di una valutazione della sicurezza di tali indagini basata sulle condizioni generali del paziente

*** la misura della mobilità articolare passiva, mediante goniometria standard, dovrebbe essere effettuata da un fisioterapista esperto, registrando l'apertura degli angoli articolari a livello di spalla, gomito, polso, 2° dito, anca e ginocchio, caviglia bilateralmente.

° E' possibile praticare Rx di singoli segmenti scheletrici (al posto dell'Rx scheletro in toto) sulla base delle indicazioni cliniche.

°° Per i pazienti non in trattamento o in terapia ma in condizioni stabilizzate, il volume degli organi ipocondriaci può essere valutato con cadenza annuale.

BIBLIOGRAFIA

- Aldenhoven M, Boelens JJ, de Koning TJ. The clinical outcome of Hurler syndrome after stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14:485-498
- Aldenhoven M, de Koning TJ, Verheijen FW, et al. Dried blood spot analysis: An easy and reliable tool to monitor the biochemical effect of Hematopoietic stem cell transplantation in Hurler syndrome patients. *Biol Blood Marrow Transplantation* 2010; 16:701-704
- Bahadir C, Kurtulus D, Cihandide E. Mucopolysaccharidosis type-IS presenting with onset of carpal tunnel syndrome at adolescence. *J Clin Rheumatol* 2009;15:402-404
- Beesley CE, Meaney CA, Greenland G, et al. Mutational analysis of 85 mucopolysaccharidosis type I families: frequency of known mutations, identification of 17 novel mutations and in vitro expression of missense mutations. *Hum Genet.* 2001; 109:503-511
- Bijarnia S, Shaw P, Vimpani A. Combined enzyme replacement and haematopoietic stem cell transplantation in Hurler syndrome. *J Paediatr Child Health* 2009; 45:469-472
- Bjoraker KJ, Delaney K, Peters C, Krivit W, Shapiro EG. Long-term outcomes of adaptive functions for children with mucopolysaccharidosis I (Hurler Syndrome) treated with hematopoietic stem cell transplantation. *J Dev Behav Pediatr* 2006; 27:290-296
- Boelens JJ. Trends in haematopoietic cell transplantation for inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29:413-420
- Boelens JJ, Wynn RF, O'Meara A, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40:225-233
- Boelens JJ, Rocha V, Aldenhoven M, et al on behalf of EUROCORD, Inborn Error Working Party of EBMT and Duke University. Risk Factor Analysis of Outcomes after Unrelated Cord Blood Transplantation in Patients with Hurler Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15:618-625
- Braunlin EA, Rose AG, Hopwood JJ, et al. Coronary artery patency following long-term successful engraftment 14 years after bone marrow transplantation in the Hurler syndrome. *Am J Cardiol* 2001;88:1075-1077
- Braunlin EA, Stauffer NR, Peters CH, et al. Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome. *Am J Cardiol.*2003; 92:882-886
- Braunlin EA, Berry JM, Whitley CB. Cardiac findings after enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type I. *Am J Cardiol* 2006; 98:416-418
- Butman SM, Karl L, Copelands JG. Combined aortic and mitral valve replacement in an adult with Scheie's disease. *Chest* 1989; 96:209-210
- Church H, Tylee K, Cooper A, et al. Biochemical monitoring after haemopoietic stem cell transplant for Hurler syndrome (MPSIH): implications for functional outcome after transplant in metabolic disease. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39:207-210
- Cox-Brinkman J, Smeulders MJ, Hollak CE, Wijburg FA. Restricted upper extremity range of motion in mucopolysaccharidosis type I: no response to one year of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:47-50
- DeGasperi R, Raghavan SS, Gama Sosa MA, et al. Measurements from normal umbilical cord blood of four lysosomal enzymatic activities: a-L-iduronidase (Hurler), galactocerebrosidase (globoid cell leukodystrophy), arylsulfatase A (metachromatic leukodystrophy), arylsulfatase B (Maroteaux-Lamy). *Bone Marrow Transplant* 2000; 25, 541-544
- Dekaban AS, Constantopoulos G. Mucopolysaccharidosis type I, II, IIIA and V. Pathological and biochemical abnormalities in the neural and mesenchymal elements of the brain. *Acta Neuropathol* 1977; 39:1-7

- Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *J Pediatr* 2002; 140: 321-327
- Dusing SC, Thorpe D, Rosenberg A, et al. Gross motor abilities in children with Hurler syndrome. *Dev Med & Child Neurol* 2006; 48: 927-930
- Gaipa G, Dassi M, Perseghin P et al. Allogeneic bone marrow stem cell transplantation following CD34+ immunomagnetic enrichment in patients with inherited metabolic storage diseases. *Bone marrow Transplant* 2003; 31: 857-860
- Gassas A, Sung L, Doyle JJ, Clarke JT, Saunders EF. Life-threatening pulmonary hemorrhages post bone marrow transplantation in Hurler syndrome. Report of three cases and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32:213-215
- Grainger J, Wynn R, Carr T, Wraith E, et al. Stem cell transplantation for mucopolysaccharidoses type 1, Hurler's disease – Results at 5 years follow-up from a single center. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29 (s2): 30
- Grewal SS, Krivit W, Defor TE et al. Outcome of second hematopoietic cell transplantation in Hurler syndrome. *Bone marrow Transplant* 2002; 29: 491-496
- Grewal SS, Wynn R, Abdenur JE et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy in combination with hematopoietic stem cell transplantation in Hurler syndrome. *Genet Med* 2005; 7:143-146
- Grigull L, Beilken A, Schrappe M, et al. Transplantation of allogeneic CD34-selected stem cells after fludarabine-based conditioning regimen for children with mucopolysaccharidosis 1H (M.Hurler). *Bone Marrow Transplant* 2005; 35:265-269
- Grupcheva CN, Craig JP, McGhee CN. *In vivo* microstructural analysis of the cornea in Scheie's syndrome. *Cornea* 2003; 22:76-79
- Haddad FS, Jones DH, Vellodi A, Kane N, Pitt MC. Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79:576-582
- Hansen MD, Filipovich AH, Davies SM, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) in Hurler's syndrome using a reduced intensity preparative regimen. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:349-353
- Hendriksz CJ, Moss GM, Wraith JE. Pregnancy in a patient with mucopolysaccharidosis type IH homozygous for the W402X mutation. *J. Inherit. Metab. Dis* 2004; 27:685-686
- Hirth A, Berg A, Greve G. Successful treatment of severe heart failure in an infant with Hurler syndrome. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:820
- Hobbs JR, Hugh-Jones K, Barrett AJ, et al. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation. *Lancet* 1981; 2:709-712
- Hulsebos RG, Zeebregts CJ, de Langen ZJ. Perforation of a congenital umbilical hernia in a patient with Hurler's syndrome. *J Pediatr Surg* 2004; 39:1426-1427
- Kakavanos R, Turner CT, Hopwood JJ, Kakkis ED, Brooks DA. Immune tolerance after long-term enzyme-replacement therapy among patients who have mucopolysaccharidosis I. *Lancet* 2003; 361:1608-1613
- Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001; 344:182-188
- Kashiwakura I, Teramachi T, Kakizaki I, Takagi Y, Takahashi TA, Takagaki K. The effects of glycosaminoglycans on thrombopoietin-induced megakaryocytopoiesis. *Haematologica* 2006; 9:445-451
- Khan SA, Sehat K., Calthorpe D. Cervical cord compression in an elderly patient with Hurler's syndrome: a case report. *Spine* 2003; 28:E313-315
- Khanna G, Van Heest AE, Agell J, et al. Analysis of factors affecting development of carpal tunnel syndrome in patients with Hurler syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39:331-334

- Kharbanda S, Panoskaltis-Mortari A, Haddad IY, et al. Inflammatory cytokines and the development of pulmonary complications after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with inherited metabolic storage disorders. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:430-437
- Krivit W, Lockman LA, Watkins PA, Hirsch J, Shapiro EG. The future for treatment by bone marrow transplantation for adrenoleukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, globoid cell leukodystrophy, and Hurler syndrome. *J Inherit Metab Dis* 1995;18:398-412
- Loberiza FR Jr, Serna DS, Horowitz MM, Rizzo JD. Transplant center characteristics and clinical outcomes after hematopoietic stem cell transplantation: what do we know? *Bone Marrow Transplant* 2003; 31:417-421
- Lowry RB, Renwick DH. Relative frequency of the Hurler and Hunter syndromes. *N Engl J Med*. 1971; 28; 284:221-222
- Lücke T, Das AM, Hartmann H, et al. Developmental outcome in five children with Hurler syndrome after stem cell transplantation: a pilot study. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49:693-696
- Malone BN, Whitley CB, Duvall AJ, et al. Resolution of obstructive sleep apnea in Hurler syndrome after bone marrow transplantation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngo*. 1988;15:23-31
- Martin PL, Carter SL, Kernan NA, et al. Results of the Cord Blood Transplantation Study (COBLT): outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with lysosomal and peroxisomal storage diseases. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12:184-194
- Martins AM, Dualibi AP, Norato D, et al. Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. *J Pediatr*. 2009; 155 (suppl 4): S32-46
- Masterson EL, Murphy PG, O'Meara A, et al. Hip dysplasia in Hurler's syndrome: orthopaedic management after bone marrow transplantation. *J Pediatr Orthop* 1996;16:731-733
- Matheus MG, Castillo M, Smith JK, Armao D, Towle D, Muenzer J. Brain MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis types I and II and mild clinical presentation. *Neuroradiology* 2004; 46:666-672
- Messina C, Rampazzo A, Cesaro S, et al. Eighteen-year follow-up of the first Italian MPSI patient treated with bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41:905-906
- Moore D, Connock MJ, Wraith JE, Lavery C. The prevalence of and survival in mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis*. 2008; 16:3-24
- Moore C, Rogers JG, McKenzie JM, Brown TCK. Anaesthesia for children with mucopolysaccharidoses. *Anaesth Intens care* 1996; 24:459-463
- Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA and the International Consensus Panel on the Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: Management and Treatment Guidelines. *Pediatrics*. 2009; 123: 19-29
- Munoz-Rojas MV, Vieira T, Costa R, et al. Intrathecal enzyme replacement therapy in a patient with mucopolysaccharidosis type I and symptomatic spinal cord compression. *Am J Med Genet A* 2008; 146A:2538-2544
- Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet*. 1997; 101:355-358
- Nettesheim S, Link B, Wendt S, Schulze-Frenking G, Beck M. Musculoskeletal manifestations and orthopaedic problems in patients with mucopolysaccharidosis: an overview. *Acta Paediatrica* 2006; Suppl 451: 113-117
- Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The Molecular and Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:2465-2994
- Ogunusi E, Peters C, Krivit W, et al. Genu valgum deformity in Hurler syndrome after hematopoietic stem cell transplantation: correction by surgical intervention. *J Pediatr Orthop* 1999;19:270-274

- Orchard PJ, Milla C, Braunlin E, et al. Pre-transplant risk factors affecting outcome in Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45:1239–1246
- Pastores GM, Meere PA. Musculoskeletal complications associated with lysosomal storage disorders: Gaucher disease and Hurler-Scheie syndrome (mucopolysaccharidosis type I). *Curr Opin Rheumatol* 2005;17: 70-78
- Peters C, Balthazor M, Shapiro EG et al. Outcome of unrelated donor bone marrow transplantation in 40 children with Hurler syndrome. *Blood* 1996;87:4894-4902
- Peters C, Shapiro EG, Krivit W. Hurler syndrome: past, present, and future. *J Pediatr.* 1998a; 133:7-9
- Peters C, Shapiro EG, Anderson J, et al. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. The Storage Disease Collaborative Study Group. *Blood* 1998b; 91:2601-2608
- Peters C. Hematopoietic cell transplantation for storage diseases: In: Donnell Thomas G, Blume KG and Forman SJ (eds). *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*, Malden, MA: Blackwell Science, 1999
- Peters C, Steward CG. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 229-239
- Peters ME, Arya S, Langer LO, Gilbert EF, Carlson R, Adkins W. Narrow trachea in mucopolysaccharidoses. *Pediatr Radiol* 1985; 5:225-228
- Pitt C, Lavery C, Wager N. Psychosocial outcomes of bone marrow transplant for individuals affected by Mucopolysaccharidosis I Hurler Disease: patient social competency. *Child: care, health dev* 2009; 35:271-280
- Polgreen LE, Tolar J, Plog M, et al. Growth and endocrine function in patients with Hurler syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 1005–1011
- Polgreen LE, Plog M, Schwender JD, et al. Short-term growth hormone treatment in children with Hurler syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44:279–285
- Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet.* 1999: 105:151-156
- Prasad VK, Mendizabal A, Parikh SH et al. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation for inherited metabolic disorders in 159 pediatric patients from a single center: influence of cellular composition of the graft on transplantation outcomes. *Blood* 2008; 112: 2979-2989
- Prasad VK, Kurtzberg J. Umbilical cord blood transplantation for non-malignant diseases. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44:643–651
- Prasad VK, Kurtzberg J. Cord blood and bone marrow transplantation in inherited metabolic diseases: scientific basis, current status and future directions. *Br J Haematol* 2010; 148:356-372
- Prasad VK, Kurtzberg J. Transplant Outcomes in Mucopolysaccharidoses. *Semin Hematol* 2010; 47:59–69
- Pyeritz RE. Cardiovascular manifestations of heritable disorders of connective tissue. In: Steinberg AG, Bearn AG, Motulsky AG, Childs B (eds). *Progress in Medical Genetics*. Philadelphia, PA: Saunders; 1983:191
- Remerand G, Merlin E, Froissart R, et al. Four successful pregnancies in a patient with mucopolysaccharidosis type I treated by allogeneic bone marrow transplantation. *J Inherit Metab Dis*, 2010, in press
- Rovelli A, Steward C. Hematopoietic cell transplantation activity in Europe for inherited metabolic diseases: open issues and future directions. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35 Suppl 1:S23-26
- Sauer M, Meissner B, Fuchs D, et al. Allogeneic blood SCT for children with Hurler's syndrome: results from the German multicenter approach MPS-HCT 2005. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43:375-381
- Scott HS, Guo XH, Hopwood JJ, Morris CP. Structure and sequence of the human alpha-L-iduronidase gene. *Genomics.* 1992; 13:1311-1313

- Scott HS, Litjens T, Nelson PV, et al. Identification of mutations in the alpha-L-iduronidase gene (IDUA) that cause Hurler and Scheie syndromes. *Am J Hum Genet.* 1993; 53:973-986
- Scott HS, Bunge S, Gal A, et al. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: diagnostic, clinical, and biological implications. *Hum Mutat.* 1995; 6:288-302
- Shapiro J, Strome M, Crocker AC. Airway obstruction and sleep apnea in Hurler and Hunter syndromes. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985; 94:458-461
- Shinhar SY, Zablocki H, Madgy DN. Airway management in mucopolysaccharide storage disorders. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:233-237
- Simonaro CM, Haskins ME, Schuchman EH. Articular chondrocytes from animals with a dermatan sulfate storage disease undergo a high rate of apoptosis and release nitric oxide and inflammatory cytokines: a possible mechanism underlying degenerative joint disease in the mucopolysaccharidoses. *Lab Invest* 2001; 81:1319-1328
- Soni S, Hente M, Breslin N, Hersh J. Pre-stem cell transplantation enzyme replacement therapy in Hurler syndrome does not lead to significant antibody formation or delayed recovery of the endogenous enzyme post-transplant: A case report. *Pediatr Transplantation* 2007; 11:563-567
- Souillet G, Guffon N, Maire I, et al. Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(12): 1105-1117
- Staba S, Escolar M, Poe M, et al. Cord blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med* 2004; 350:1960-1969
- Terlato NJ, Cox GF. Can mucopolysaccharidosis type I disease severity be predicted based on a patient's genotype? A comprehensive review of the literature. *Genet Med.* 2003; 5:286-294
- Tolar J, Grewal SS, Bjoraker KJ, et al. Combination of enzyme replacement and hematopoietic stem cell transplantation as therapy for Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41:531-535
- Tolar J, Orchard PJ, Key NS, Blazar BR. Circulating anticoagulant glycosaminoglycans in mucopolysaccharidosis type I. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 893-5
- Tolar J, Orchard PJ. α -L-iduronidase therapy for mucopolysaccharidosis type I. *Biologics.* 2008; 2: 743-751
- Van Heest AE, House J, Krivit W, et al. Surgical treatment of carpal tunnel syndrome and trigger digits in children with mucopolysaccharide storage disorders. *J Hand Surg Am* 1998; 23:236-243
- Vellodi A, Young EP, Cooper A, et al. Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience with two British centres. *Arch Dis Child* 1997; 76:92-99
- Venturi N, Rovelli A, Parini R, et al. Molecular analysis of 30 mucopolysaccharidosis type I patients: evaluation of the mutational spectrum in Italian population and identification of 13 novel mutations. *Hum Mutat* 2002; 20:231-240
- Verrips A, van Engelen BG, ter Laak H, Wesseling P, de Jong J, Gabreels FJ. Scheie syndrome presenting as myopathy. *Neuropediatrics* 2001; 32:93-96
- Walker RWM, Darowski M, Morris P, Wraith JE. Anaesthesia and mucopolysaccharidoses. *Anaesthesia* 1994; 49:1078-1084
- Weibel TD, Brady RO. Systematic approach to the diagnosis of lysosomal storage diseases. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2001; 7:190-199
- Whitley CB, Belani KG, Chang PN, et al. Long-term outcome of Hurler syndrome following bone marrow transplantation. *Am J Med Gene.* 1993; 46:209-218
- Wilder RT, Belani KG. Fiberoptic intubation complicated by pulmonary edema in a 12-year-old child with Hurler syndrome. *Anesthesiology* 1990; 72:205-207

Wraith JE, Alani SM. Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and related disorders. *Arch Dis Child* 1990;65:962-963

Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Child*. 1995;72:263-267

Wraith JE. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type I: progress and emerging difficulties. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24:245-250

Wraith JE, Clarke LA, Beck M et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr* 2004; 144:581-588

Wynn RF, Mercer J, Page J, Carr TF, Jones S, Wraith JE. Use of enzyme replacement therapy (Laronidase) before hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis I: experience in 18 Patients. *J Pediatr*. 2009a; 154:135-139

Wynn RF, Wraith JE, Mercer J, et al. Improved metabolic correction in patients with lysosomal storage disease treated with hematopoietic stem cell transplant compared with enzyme replacement therapy. *J Pediatr*. 2009b; 154:609-611