

## La malattia di Pompe in età pediatrica: guida alla diagnosi e alla terapia

A cura del Prof. Giancarlo Parenti  
*Dipartimento di Pediatria,  
Università degli Studi di Napoli Federico II*



**Comitato Editoriale**

Laura Brogelli  
Giuliana Gerardo  
Claudio Oliveri  
Tiziana Satta  
Siobhan Ward

**Redazione**

Rosy Bajetti

**Produzione**

Atlanta Biondi  
Loredana Biscardi  
Silvia Minora  
Rita Sgreccia



Adis

Wolters Kluwer Health Italy Ltd

Via B. Lanino, 5  
20144 Milano

Via R. Gigante, 20  
00143 Roma

© 2009 Wolters Kluwer Health

Current Therapeutics. Registrazione del Tribunale di Milano n. 473 del 7 agosto 1997

Direttore responsabile: Giulio Zuanetti

Finito di stampare nel mese di aprile 2009 dalle Arti Grafiche M. Bazzi S.p.A. Milano

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

*Si ringrazia Genzyme S.r.l. per il contributo bibliografico fornito.*

---



# Indice

<b>Introduzione</b>	2
<b>Diagnosi</b>	2
Principali segni e sintomi	2
Metodi diagnostici	4
<b>Controllo dei sintomi e terapia</b>	5
Sintomi cardiaci	6
Sintomi respiratori	6
Supporti nutrizionali e dieta	6
Riabilitazione motoria	7
Terapia enzimatica sostitutiva	7
Counseling genetico	8
<b>Bibliografia</b>	9

## Introduzione

La malattia di Pompe, nota anche come glicogenosi di tipo II o deficit di maltasi acida, è una rara affezione genetica autosomica recessiva, causata da mutazioni del gene che codifica per l'enzima lisosomiale  $\alpha$ -glucosidasi acida (*acid alpha-glucosidase*, GAA). Il deficit totale o parziale dell'attività enzimatica della GAA, essenziale per la degradazione del glicogeno a glucosio, porta all'accumulo di glicogeno nei lisosomi, con conseguente danno cellulare e tissutale. L'accumulo di depositi di glicogeno è stato osservato in vari tessuti, ma è particolarmente marcato ed ha rilevanti conseguenze sul piano clinico nella muscolatura scheletrica e cardiaca.

Le manifestazioni cliniche della malattia di Pompe sono eterogenee e complesse; la diagnosi non è semplice e spesso, anche a causa della sua rarità, questa patologia non viene immediatamente riconosciuta. Gli organi e gli apparati maggiormente colpiti sono il cuore ed i muscoli scheletrici e respiratori e la principale causa di morte è l'insufficienza cardiorespiratoria. Lo spettro fenotipico della malattia è ampio e rappresenta un "continuum" che varia dalle forme più gravi a quelle a decorso più attenuato. Tuttavia, tradizionalmente vengono distinte tre forme di malattia in base all'età di comparsa dei sintomi:

- ▶ forma infantile classica: esordio nei primi tre mesi di vita; è la forma più grave della malattia, che porta al decesso entro i 12 mesi di vita;
- ▶ forma infantile non classica: esordio tra il primo e il secondo anno di vita; in questa forma la prognosi è variabile;
- ▶ forma a esordio tardivo: insorgenza in qualsiasi età, dopo il primo anno di vita; la prognosi è variabile.

Da questa classificazione appare evidente che una buona parte dei pazienti colpiti dalla malattia di Pompe è rappresentata da bambini e adolescenti.

A causa della complessità della malattia che compromette molte funzioni vitali, la diagnosi e il trattamento devono realizzarsi attraverso un approccio multidisciplinare, con la collaborazione tra neonatologo/pediatra e altri specialisti. Il ruolo del pediatra, che spesso è il primo specialista che visita il paziente affetto da questa patologia, è fondamentale per

una diagnosi precoce. I risultati dei primi studi sulla terapia enzimatica sostitutiva (*enzyme replacement therapy*, ERT) con GAA ricombinante mostrano, infatti, che questo trattamento ha esiti clinici più favorevoli se somministrato in una fase iniziale della malattia e il paziente pediatrico appare come un potenziale candidato ideale per questo tipo di approccio. È inoltre probabile che questo tipo di terapia cambierà la storia naturale della malattia, almeno per una parte dei pazienti.

Nel periodo 2006-2007, un gruppo di esperti italiani sulla malattia di Pompe si è riunito per fare il punto sulle attuali conoscenze e per raggiungere un consenso, basato anche sull'esperienza clinica, sulle tecniche diagnostiche e sul trattamento dei sintomi<sup>[1]</sup>. L'obiettivo degli incontri è stato anche elaborare una strategia di sensibilizzazione dei medici nei confronti di questa rara patologia, in modo particolare di quelli maggiormente coinvolti in una prima diagnosi, al fine di favorire una diagnosi precoce della malattia e l'inizio della ERT, di recente approvata in Italia.

La presente pubblicazione si rivolge ai pediatri e illustra le conclusioni raggiunte dagli esperti sui possibili approcci diagnostici e terapeutici nel bambino affetto da malattia di Pompe.

## Diagnosi

### Principali segni e sintomi

A causa della notevole variabilità di presentazione della malattia di Pompe, la diagnosi può essere complessa. Le manifestazioni cliniche della malattia nel bambino sono generalmente il risultato di un coinvolgimento della muscolatura cardiaca e scheletrica. Le principali caratteristiche cliniche della malattia di Pompe nel bambino e nell'adolescente sono riassunte nella *Tabella 1* e discusse dettagliatamente nei prossimi paragrafi. Altre caratteristiche meno frequenti, ma che hanno recentemente suscitato l'interesse degli esperti, sono: complicanze ortopediche (scoliosi, osteopenia, fratture, restringimento articolare), sordità (interessamento della coclea), interessamento del sistema nervoso centrale (ritardo nella mielinizzazione, interessamento dei neuroni delle corna anteriori, aneurismi)<sup>[2]</sup>.

**Tabella 1.** Principali manifestazioni cliniche della malattia di Pompe nel paziente pediatrico

	Forma classica	Forma non classica	Forma giovanile
Età d'esordio	< 12 mesi (solitamente entro i primi mesi di vita)	< 2 anni	> 2 anni < 18 anni
Cuore	Cardiomiopatia ipertrofica Aritmie Insufficienza cardiorespiratoria	Possibile lieve cardiomiopatia	Generalmente nessun interessamento cardiaco
Muscolatura scheletrica	Ipotonia grave e progressiva (bambino molle tipo "bambola di pezza")	Ipotonia progressiva	Miopatia scheletrica
Capacità motorie	Ritardo nell'acquisizione o regressione delle tappe motorie	Ritardo nell'acquisizione o regressione delle tappe motorie	Possibile regressione delle tappe motorie
Respirazione	Infezioni respiratorie ricorrenti	Infezioni respiratorie ricorrenti	Possibili problemi respiratori a partire dalla seconda decade di vita
Altro	Epatomegalia Macroglossia	Possibile epatomegalia Possibile macroglossia	Epatomegalia (rara) Macroglossia (rara)
Parametri di laboratorio	AST/ALT, CK elevate	AST/ALT, CK elevate	AST/ALT, CK elevate
Prognosi	Morte entro 12 mesi	Variabile	Variabile

ALT, alanina aminotransferasi; AST, aspartato aminotransferasi; CK, creatin chinasi.

I neonati o piccoli lattanti che presentano il fenotipo classico della malattia di Pompe sono affetti da cardiomiopatia ipertrofica, che si manifesta entro i primi mesi di vita. Questa forma ha una progressione molto rapida e, se non trattata, è quasi sempre fatale entro il primo anno di vita. La forma non classica e le forme più tardive hanno un decorso meno sfavorevole e non sono solitamente caratterizzate dalla presenza di cardiomiopatia ipertrofica.

Il pediatra dovrebbe sempre prendere in considerazione una diagnosi di malattia di Pompe qualora il bambino presenti cardiomegalia ipertrofica (sospetta o confermata) e/o ipotonia generalizzata e debolezza muscolare (bambino "flaccido" che ricorda una bambola di pezza). Altri segni importanti sono: epatomegalia, infezioni respiratorie ricorrenti, in associazione ad un profilo biochimico caratterizzato dal ripetuto riscontro di livelli plasmatici elevati di creatin chinasi (CK) e aspartato aminotransferasi/alanina aminotransferasi (AST/ALT).

### Sintomi cardiaci

I sintomi cardiaci associati alla malattia di Pompe comprendono cardiomiopatia, aritmie e scompenso

cardiaco. L'accumulo di glicogeno nel miocardio è pronunciato nei bambini affetti dalla forma classica della malattia e l'ipertrofia può manifestarsi già in utero, ma diventa solitamente significativa tra la quarta e l'ottava settimana di vita<sup>[3]</sup>. La cardiomegalia è massiva e progredisce rapidamente, compromettendo la funzione sistolica e diastolica. Essa può progredire in una forma dilatativa, con conseguente compromissione complessiva della funzionalità cardiaca e scompenso cardiaco<sup>[4]</sup>. Il grado di compromissione cardiaca correla in genere con i livelli di attività GAA residua e con l'età di esordio della malattia. Nelle forme di malattia a esordio tardivo non si verifica solitamente un interessamento cardiaco.

### Apparato respiratorio

Nel paziente pediatrico affetto dalle forme più tardive della malattia, l'insufficienza respiratoria può diventare clinicamente rilevante nella seconda decade di vita. Condizioni come polmonite, ritenzione di secrezioni<sup>[5]</sup>, atelettasia, o debolezza e compromissione dei muscoli respiratori possono causare il decesso del paziente.

### Difficoltà nella nutrizione e problemi di crescita

A causa della debolezza muscolare, che può compromettere anche i muscoli della bocca e del sistema gastrointestinale, i bambini affetti da malattia di Pompe spesso presentano disfagia, reflusso gastroesofageo, gastroparesi, riduzione dei movimenti peristaltici, stipsi, perdita di appetito o affaticamento tale da impedire l'assunzione di cibo. Di conseguenza, il bambino con malattia di Pompe rischia di non essere adeguatamente nutrito, può essere sottopeso e presentare problemi di crescita.

### Apparato muscoloscheletrico

La gravità dell'ipotonìa e della debolezza muscolare varia considerevolmente in rapporto a diversi fattori, tra cui l'età d'esordio della malattia e il livello di attività enzimatica residua. Nella forma classica della malattia, il bambino presenta una grave ipotonìa; in età successive, il bambino può presentare difetti posturali e contratture muscolari, secondari alla debolezza muscolare. Negli ultimi anni, l'attenzione degli esperti si è focalizzata anche sull'impatto che il progressivo indebolimento della muscolatura scheletrica ha sulle ossa (es. sulla struttura della colonna vertebrale e sulla densità ossea)<sup>[6,7]</sup>. Ciò può essere di particolare importanza clinica nel paziente pediatrico che va incontro alla rapida crescita corporea associata alla pubertà.

## Metodi diagnostici

### Algoritmo diagnostico

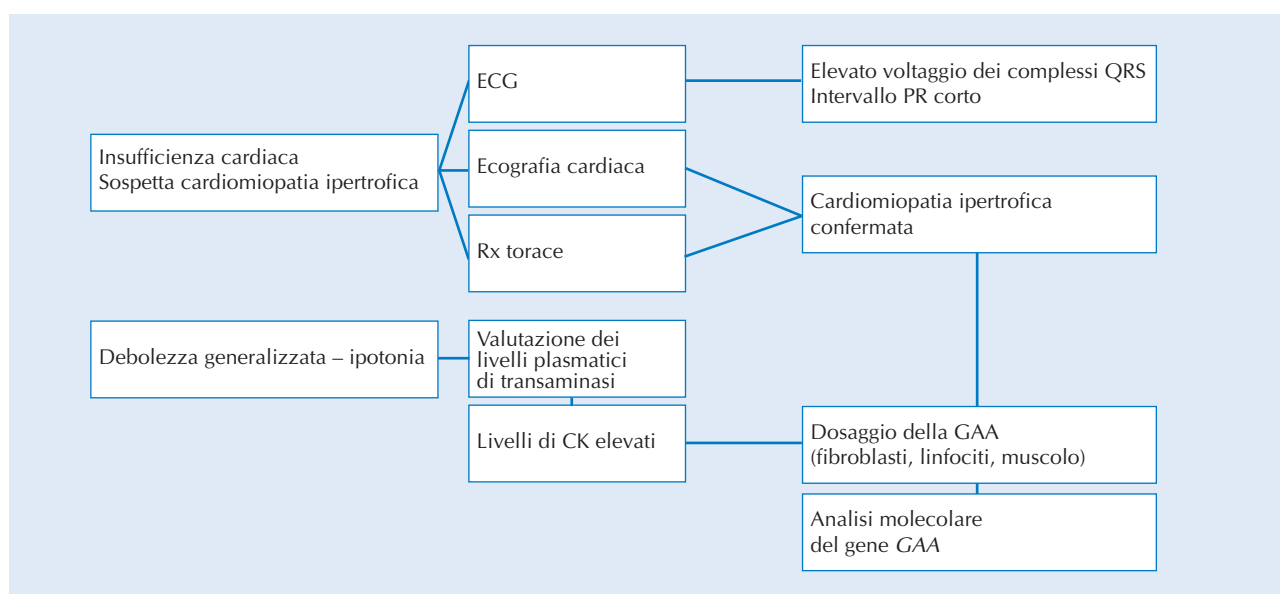
La valutazione clinica del bambino con sospetta malattia di Pompe deve comprendere (Figura 1):

- ▶ esami del sangue (AST/ALT, CK, colesterolo, LDH);
- ▶ elettrocardiogramma, ecografia cardiaca, radiografia del torace;
- ▶ monitoraggio di infezioni respiratorie ricorrenti, valutazione della funzionalità polmonare (potrebbe non essere possibile in bambini piccoli);
- ▶ esami elettrofisiologici (elettromiografia, velocità di conduzione nervosa);
- ▶ in caso di marcato interessamento muscolare, biopsia muscolare per esami istologici e dosaggio dell'attività enzimatica.

La diagnosi è confermata mediante un dosaggio dell'attività enzimatica della GAA nei linfociti, in colture di fibroblasti cutanei e in biopsie muscolari. È consigliabile confermare ulteriormente la diagnosi mediante analisi molecolare che identifichi la mutazione del gene *GAA*.

La diagnosi differenziale deve includere malattie neurologiche, cardiomiopatie e altre miopatie congenite e di origine metabolica (Tabella 2).

**Figura 1.** Algoritmo per la diagnosi della malattia di Pompe nel paziente pediatrico. CK, creatin chinasi; ECG, elettrocardiogramma; GAA,  $\alpha$ -glucosidasi acida.



**Tabella 2.** Diagnosi differenziale della malattia di Pompe nel paziente pediatrico

Tipo di malattia	Malattia	Sintomi in comune
Atrofia muscolare spinale	Malattia di Werdnig-Hoffmann acuta	Grave ipotonia
Distrofie muscolari	Distrofie muscolari congenite (Duchenne-Becker, Emery-Dreyfuss, distrofia dei cingoli)	Ipotonia, cardiomiopatia
Miopatie congenite	Miopatia nemalinica, <i>fiber type disproportion</i> , <i>central core</i>	Ipotonia, cardiomiopatia
Malattie metaboliche ereditarie	Glicogenosi, malattie mitocondriali Malattie perossisomiali Difetti congeniti di glicosilazione	Cardiomegalia, miopatia, CK elevata, epatomegalia Ipotonia, epatomegalia Epatopatia, cardiomiopatia, ipotonia
Malattie cardiache congenite	Cardiomiopatia ipertrofica idiopatica, miocardite, fibroelastosi endocardica	Cardiomegalia, insufficienza cardiaca, difficoltà di nutrizione
Malattie da accumulo lisosomiale	Malattia di Danon	Cardiomiopatia, miopatia, accumulo di glicogeno nei vacuoli
Altro	Ipotiroidismo	Cardiomegalia, miopatia, accumulo di glicogeno nei vacuoli

CK, creatin chinasi.

### Dosaggio dell'attività enzimatica

La conferma della diagnosi di malattia di Pompe avviene attraverso un saggio biochimico di misurazione dell'attività enzimatica della GAA. Nei bambini affetti dalla forma classica della malattia, l'attività della GAA è praticamente assente, mentre nelle altre forme si riscontrano diversi livelli di attività residua. Il saggio è generalmente condotto in colture di fibroblasti ottenute da biopsie cutanee, ma questo approccio richiede 1-2 mesi, il tempo necessario per ottenere una coltura cellulare adeguata. In alternativa, il saggio può essere condotto su biopsie muscolari (il cui prelievo potrebbe però essere problematico, soprattutto nel bambino con cardiomiopatia, a causa dell'anestesia generale richiesta) o in preparazioni di linfociti purificati. Alcuni miglioramenti recentemente introdotti nella metodologia permettono di eseguire il test su campioni più facili da prelevare, come linfociti totali e goccia di sangue essiccata su filtri di carta bibula<sup>[8]</sup>. In questo modo si ottiene una rapida conferma della diagnosi evitando inutili esami invasivi, mal tollerati dal bambino e costosi.

La conferma della diagnosi di malattia di Pompe nel bambino è essenziale, non soltanto per definire la prognosi, ma anche per poter iniziare in tempi adeguati

la terapia enzimatica sostitutiva che, secondo i primi risultati degli studi clinici in corso, potrebbe influenzare il decorso della malattia se iniziata precocemente.

## Controllo dei sintomi e terapia

La gestione del paziente affetto da malattia di Pompe richiede l'intervento e la collaborazione di più specialisti. Nel caso di pazienti pediatrici, inoltre, è particolarmente importante il supporto psicologico offerto non soltanto alla persona direttamente colpita dalla malattia, ma anche ai suoi familiari.

La scoperta della chiara correlazione tra riduzione dell'attività enzimatica della GAA e insorgenza dei sintomi ha dato il via a numerosi studi riguardanti la possibilità di curare questa malattia somministrando al paziente l'enzima ricombinante attivo. La terapia enzimatica sostitutiva con la GAA ricombinante è disponibile dal 2000<sup>[9]</sup>. I risultati preliminari dei primi studi clinici *open-label* sono risultati promettenti, soprattutto quando la terapia è stata somministrata negli stadi iniziali della malattia; il paziente pediatrico è risultato essere un ottimo can-



didato per questo approccio terapeutico. La ERT è stata approvata in Italia nel 2006 per il trattamento della malattia di Pompe; diversi studi clinici randomizzati e controllati sono attualmente in corso.

## Sintomi cardiaci

### Valutazione

- ▶ Può essere condotta mediante ECG ed ecografia cardiaca, quest'ultima soprattutto nella forma classica della malattia.
- ▶ La cardiomiopatia ipertrofica è caratterizzata da un'elevata funzione sistolica del ventricolo sinistro e da compromissione del riempimento diastolico. Ciò causa una diminuzione della funzionalità cardiaca, limitando l'attività ventricolare e la dilatazione atriale.

### Controllo

- ▶ In caso di grave ipertrofia, con o senza ostruzione dell'efflusso sinistro, si utilizzano farmaci di supporto cardiologico come diuretici e ACE-inibitori. Ciò dovrebbe migliorare la frequenza cardiaca e la diuresi.
- ▶ Per ridurre la congestione, le precordialgie e lo stress a carico della parete cardiaca, si possono utilizzare i  $\beta$ -bloccanti<sup>[10]</sup>.
- ▶ La digossina può essere utilizzata soltanto nelle forme dilatative della malattia; il suo impiego è tuttavia pericoloso in caso di ipertrofia del setto ventricolare.
- ▶ È necessaria una profilassi per l'endocardite batterica.
- ▶ Secondo i risultati dei primi studi, la terapia enzimatica sostitutiva migliora i sintomi cardiaci nel paziente pediatrico (vedi oltre).

## Sintomi respiratori

### Valutazione

- ▶ L'esame obiettivo è essenziale perché può evidenziare la presenza di ingombro bronchiale nelle vie aeree inferiori e superiori.
- ▶ Sono raccomandati i test di funzionalità polmonare (spirometria, volumi polmonari) e la valutazione della forza dei muscoli respiratori. Questi test non possono tuttavia essere eseguiti nei bambini molto piccoli (< 2 anni di età).

- ▶ La radiografia del torace è consigliata in caso di polmonite o di atelettasia.

### Controllo

- ▶ La ventilazione a pressione positiva non invasiva (*non-invasive positive pressure ventilation*, NPPV) può essere facilmente impiegata anche a domicilio<sup>[11,12]</sup>. Questa tecnica potrebbe essere di difficile applicazione nel bambino più piccolo. Se la ventilazione non invasiva non è ben tollerata o è inefficace, si può eseguire una tracheotomia per evitare che il paziente vada incontro a insufficienza respiratoria cronica<sup>[13]</sup>.
- ▶ È necessario intervenire su qualsiasi fattore che possa aggravare la compromissione polmonare, come asma (broncodilatatori e steroidi inalati), reflusso gastroesofageo (H2-antagonisti, inibitori della pompa protonica, agenti procinetici) e aspirazione durante la nutrizione.
- ▶ I bambini dovrebbero essere sottoposti a vaccinazioni per la prevenzione di infezioni delle vie aeree (palivizumab, vaccino pneumococcico, vaccino influenzale).

## Supporti nutrizionali e dieta

- ▶ I problemi relativi all'alimentazione del bambino affetto da malattia di Pompe dovrebbero essere affrontati da diversi punti di vista e prevedere, oltre all'intervento di un dietologo, anche quello di un logopedista e di un fisioterapista, per insegnare tecniche di rafforzamento dei muscoli della bocca e per educare il bambino a masticare e deglutire il cibo. Può essere richiesto anche l'intervento di uno psicologo.
- ▶ Nel caso di bambini molto piccoli nei quali non si verifica un sufficiente incremento ponderale e in casi di considerevole distrofia o di gravi problemi respiratori, può rendersi necessaria la somministrazione di cibo mediante sondino nasogastrico o gastrostomia<sup>[2]</sup>.
- ▶ Alcuni studi hanno dimostrato che una dieta a elevato contenuto proteico, pur non migliorando complessivamente gli esiti della malattia, può rallentarne la progressione<sup>[14,15]</sup>. I maggiori benefici sono stati riportati per la funzionalità muscolare del paziente. La dieta raccomandata sulla base



di questi studi è costituita dal 25-30% di proteine, dal 30-35% di carboidrati e dal 35-40% di grassi. Sono possibili supplementi di L-alanina per via orale (1,5 g 4 volte al giorno). Questa dieta può essere utilizzata nei bambini (tarda infanzia) e negli adolescenti e determina i benefici maggiori se accompagnata a moderata attività fisica.

- ▶ La crescita del bambino deve essere attentamente controllata mediante regolari misurazioni dei parametri auxologici [statura, peso, indice di massa corporea (*body mass index*, BMI)].

## Riabilitazione motoria

### Valutazione

- ▶ La valutazione della forza muscolare può essere eseguita mediante diversi test convalidati. Il più comune è il test manuale (*manual muscle test*, MMT), che misura la forza di distinti gruppi muscolari valutando la capacità del paziente di muovere un muscolo contro la forza di gravità e contro una resistenza. La forza muscolare può essere quantificata mediante una scala, per esempio quella del *Medical Research Council* (MRC), costituita da 5 punti (0 = assenza di contrazione, 5 = normale forza muscolare)<sup>[16]</sup>. Questo test dipende purtroppo dalla valutazione soggettiva; per questo motivo sono sempre più spesso utilizzati test quantitativi, per esempio quelli che impiegano un dinamometro<sup>[17,18]</sup>.
- ▶ Per quanto riguarda la valutazione della fatica muscolare, uno studio del 2007 ha analizzato l'utilità della *Rotterdam Handicap Scale* (RHS), sviluppata per valutare l'impatto di patologie neuromuscolari sulla funzionalità del paziente nella vita quotidiana, per i soggetti con glicogenosi di tipo II<sup>[19]</sup>. Gli autori hanno concluso che questa scala è adeguata anche nella malattia di Pompe.

### Controllo

- ▶ È necessario un programma di fisioterapia che tenga conto anche della possibile compromissione dell'apparato cardiorespiratorio e che consenta al bambino piccolo di raggiungere un buon controllo della testa e del tronco, educandolo attraverso le varie tappe dello sviluppo motorio. Fisioterapia (prevenzione di contratture), ginnastica posturale (pre-

venzione di deformità) e moderata attività fisica sono indicate per i bambini più grandi e gli adolescenti<sup>[20]</sup>.

- ▶ Per la prevenzione del catabolismo muscolare, come citato precedentemente, è stato dimostrato che una dieta a elevato contenuto proteico, arricchita di aminoacidi ramificati e accompagnata da un programma specifico di fisioterapia, favorisce la sintesi proteica a livello muscolare anche in pazienti di età pediatrica, oltre che negli adulti<sup>[14]</sup>.
- ▶ Nell'ambito della gestione dei sintomi muscoloscheletrici va ricordato che la malattia di Pompe influisce, a diversi livelli, anche sul metabolismo osseo.

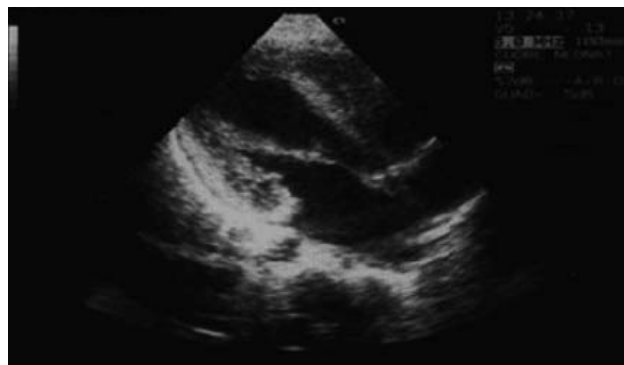
## Terapia enzimatica sostitutiva

La terapia enzimatica sostitutiva con alglucosidasi alfa (GAA ricombinante) è disponibile dal 2000<sup>[9]</sup> ed è stata approvata in Italia nel 2006. L'esperienza clinica con questo tipo di terapia è pertanto ancora limitata e i dati pubblicati sono preliminari.

### Efficacia

- ▶ Nella cardiomiopatia ipertrofica nel bambino, gli studi sinora pubblicati suggeriscono l'efficacia di questa terapia sui sintomi cardiaci associati alla forma classica della malattia (*Figura 2*)<sup>[9,21-27]</sup>.
- ▶ In particolare, i 13 pazienti con la forma ad esordio precoce coinvolti complessivamente nei diversi studi hanno riportato un miglioramento significativo; tutti sono riusciti a superare l'età critica di 1 anno<sup>[9,22,25,27]</sup>, continuando a migliorare le per-

**Figura 2.** Ecografia cardiaca del ventricolo sinistro di un paziente pediatrico dopo il trattamento con 23 cicli di infusione con GAA ricombinante.



formance motoria<sup>[25]</sup> e cardiaca<sup>[9,22,25,27]</sup>. Questi bambini sono riusciti a raggiungere alcune tappe importanti dello sviluppo motorio (gattonare, sedersi, rotolare).

- ▶ Per quanto riguarda gli effetti sulla muscolatura scheletrica, i risultati di efficacia pubblicati non sono conclusivi, in modo particolare nei pazienti adulti. In tre pazienti in terapia da 8 anni, la ERT ha stabilizzato la funzionalità polmonare e ridotto la fatica muscolare. Uno di questi pazienti, di 11 anni d'età, è stato in grado di abbandonare la sedia a rotelle<sup>[28]</sup>. I risultati preliminari di uno studio controllato con placebo<sup>[29]</sup> dimostrano la superiorità della ERT rispetto al placebo nel migliorare la capacità motoria e la funzionalità polmonare in un gruppo di 90 pazienti di età > 8 anni. Nel complesso, le evidenze attualmente disponibili suggeriscono che i pazienti con miopatia in fase iniziale hanno maggiori probabilità di trarre un beneficio dal trattamento<sup>[9,21-27,30,31]</sup>. Per questa ragione gli esperti suggeriscono di iniziare il trattamento il più presto possibile.

#### Tollerabilità

- ▶ A parte un caso di sindrome nefrosica<sup>[29]</sup>, non sono stati osservati eventi avversi associati alla terapia. La maggior parte dei pazienti sviluppa anticorpi contro la proteina ricombinante<sup>[2,9,21-23,25-27,31]</sup>.

#### Protocollo di trattamento

La posologia comunemente impiegata è 20 mg/kg di alglucosidasi alfa somministrata per infusione endovenosa una volta ogni 14 giorni; la terapia è cronica. Il trattamento deve essere somministrato in centri specializzati e da personale esperto.

- ▶ Prima di intraprendere il trattamento si raccomanda di sottoporre il paziente ad esami clinici (in particolare funzionalità motoria e respiratoria) e bio-

chimici (CK, AST/ALT), in modo tale da avere una documentazione delle condizioni al basale. Gli stessi esami devono essere eseguiti nel follow-up.

- ▶ Secondo le evidenze attualmente disponibili, la ERT dà maggiori benefici se somministrata in uno stadio iniziale della malattia.

#### Terapia enzimatica sostitutiva con GAA ricombinante

- ▶ Prolunga in modo significativo la sopravvivenza del bambino affetto dalla forma classica.
- ▶ Riduce significativamente la cardiomiopatia.
- ▶ È verosimilmente più efficace se somministrata in uno stadio iniziale della malattia.

#### Counseling genetico

La malattia di Pompe è un disturbo genetico autosomico recessivo che colpisce in ugual misura maschi e femmine. I genitori di un bambino colpito dalla malattia sono portatori sani e il rischio di ricorrenza della malattia nei fratelli e nelle sorelle del bambino affetto è pari al 25%. I fratelli e le sorelle del paziente hanno una probabilità del 50% di essere portatori sani. Si stima che la frequenza della malattia di Pompe nella popolazione generale sia di 1 ogni 40.000 individui e che 1 individuo ogni 100 sia portatore sano<sup>[32]</sup>.

Di fronte a una diagnosi confermata di malattia di Pompe, i familiari del paziente devono essere incoraggiati a partecipare a un programma di counseling genetico, il cui scopo non è soltanto individuare i portatori sani della mutazione del gene *GAA* e stabilire, quindi, il rischio di avere figli ammalati, ma anche identificare tempestivamente i soggetti che potrebbero sviluppare i sintomi in età adulta al fine di considerare l'inizio di una ERT.

## Bibliografia

1. Current Practices in Diagnosis, Management and Treatment of Glycogenosis Type II. *Neurology* 2008; 71 (Suppl. 2): S1-36
2. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006; 8: 267-88
3. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 362-72
4. Cook AL, Kishnani PS, Carboni MP, et al. Ambulatory electrocardiogram analysis in infants treated with recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Genet Med* 2006; 8: 313-7
5. Reuser AJ, Kroos MA, Hermans MM, et al. Glycogenosis type II (acid maltase deficiency). *Muscle Nerve* 1995; 3: S61-9
6. Krishnamurthy V, DeArmev S, Mackey J, et al. Osteopenia in infantile Pompe disease: an unrecognized long term complication. *Mol Genet Metab* 2005; 84: 227-8 (abstract)
7. Case LE, Hanna R, Frush DP, et al. Fractures in children with Pompe disease: a potential long-term complication. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 437-45
8. Umaphysivam K, Hopwood JJ, Meikle PJ. Determination of acid alpha-glucosidase activity in blood spots as a diagnostic test for Pompe disease. *Clin Chem* 2001; 47: 1378-83
9. Van den Hout H, Reuser AJ, Vulto AG, et al. Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. *Lancet* 2000; 356: 397-8
10. Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008
11. Mellies U, Stehling F, Dohna-Schwake C, et al. Respiratory failure in Pompe disease: treatment with noninvasive ventilation. *Neurology* 2005; 64: 1465-7
12. Puruckherr M, Pooyan P, Girish MR, et al. Successful treatment of respiratory insufficiency due to adult acid maltase deficiency with noninvasive positive pressure ventilation. *Sleep Med* 2004; 5: 379-81
13. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation-a consensus conference report. *Chest* 1999; 116: 521-34
14. Slonim AE, Bulone L, Goldberg T, et al. Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. *Muscle Nerve* 2007; 35: 70-7
15. Bodamer OA, Haas D, Hermans MM, et al. L-alanine supplementation in late infantile glycogen storage disease type II. *Pediatr Neurol* 2002; 27: 145-6
16. Rowshan K, Jones N, Gupta R. Current surgical techniques of peripheral nerve repair. *Oper Tech Orthop* 2004; 14: 163-70
17. Escolar DM, Henricson EK, Mayhew J, et al. Clinical evaluator reliability for quantitative and manual muscle testing measures of strength in children. *Muscle Nerve* 2001; 24: 787-93
18. Merlini L, Mazzone ES, Solari A, Morandi L. Reliability of hand-held dynamometry in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2002; 26: 64-70
19. Hagemans ML, Laforêt P, Hop WJ, et al. Impact of late-onset Pompe disease on participation in daily life activities: evaluation of the Rotterdam Handicap Scale. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 537-43
20. Case LE, Kishnani PS. Physical therapy management of Pompe disease. *Genet Med* 2006; 8: 318-27
21. van den Hout JM, Kamphoven JH, Winkel LP, et al. Long-term intravenous treatment of Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from milk. *Pediatrics* 2004; 113: e448-57
22. Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP, et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial. *Genet Med* 2001; 3: 132-8
23. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007; 68: 99-109
24. Kishnani PS, Nicolino M, Voit T, et al. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006; 149: 89-97
25. Klinge L, Straub V, Neudorf U, et al. Safety and efficacy of recombinant acid alpha-glucosidase (rhGAA) in patients with classical infantile Pompe disease: results of a phase II clinical trial. *Neuromuscul Disord* 2005; 15: 24-31
26. Klinge L, Straub V, Neudorf U, Voit T. Enzyme replacement therapy in classical infantile pompe disease: results of a ten-month follow-up study. *Neuropediatrics* 2005; 36: 6-11
27. van den Hout JM, Reuser AJ, de Klerk JB, et al. Enzyme therapy for Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk. *J Inher Metab Dis* 2001; 24: 266-74
28. van Capelle CI, Winkel LP, Hagemans ML, et al. Eight years experience with enzyme replacement therapy in two children and one adult with Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2008; 18: 447-52
29. van der Ploeg A, Clemens P, Corzo D, et al. Results from a randomized, double-blind multicenter, multinational, placebo-controlled study of the safety and efficacy of Myozyme, recombinant human acid alpha-glucosidase, for the treatment of Pompe disease in juveniles and adults. 60th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, 2008. [www.aan.com](http://www.aan.com). Ultima consultazione: aprile 2009
30. Rossi M, Parenti G, Della Casa R, et al. Long-term enzyme replacement therapy for Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase derived from Chinese hamster ovary cells. *J Child Neurol* 2007; 22: 565-73
31. Winkel LP, Van den Hout JM, Kamphoven JH, et al. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up. *Ann Neurol* 2004; 55: 495-502
32. Ausems MG, ten Berg K, Kroos MA, et al. Glycogen storage disease type II: birth prevalence agrees with predicted genotype frequency. *Community Genet* 1999; 2: 91-6

