

Eterogeneità dei parametri clinici e biochimici nei pazienti affetti da Glicogenosi di tipo Ia: il valore aggiunto delle carte CUSUM nel controllo metabolico

(Clinical and biochemical heterogeneity between patients with glycogen storage disease type IA: the added value of CUSUM for metabolic control)

Peeks F, Steunenbergh TA, de Boer F, Rubio-Gozalbo ME, Williams M, Burghard R, Rajas F, Oosterveer MH, Weinstein DA, Derks TG
Journal of inherited metabolic disease, 2017

La malattia da deposito di glicogeno (GSD) di tipo Ia, è dovuta al difetto dell'enzima glucosio-6- fosfatasi (G-6-fosfatasi), coinvolto in una tappa chiave della regolazione della glicemia. Il tipo a è dovuto alle mutazioni nel gene G6PC (17q21), che causano un deficit della subunità catalitica G6P- alfa che si esprime a livello del fegato, dei reni e dell'intestino. Il difetto di tale enzima non permette la liberazione di glucosio dal glicogeno che pertanto si accumula nelle sedi in cui è fisiologicamente presente cioè fegato e muscolo. I livelli sierici di acido urico, trigliceridi e colesterolo risultano aumentati.

A dimostrazione dell'eterogeneità allelica della malattia, sono state identificate diverse mutazioni. Gli autori di questo studio hanno voluto indagare proprio tale eterogeneità e sono state utilizzate carte di controllo CUSUM (Cumulative Sum) al fine di poter prevedere e mostrare le sottili variazioni nel tempo dei livelli di trigliceridi nel sangue.

Questo lavoro suggerisce per la prima volta l'introduzione dell'utilizzo di tali carte per facilitare il monitoraggio del controllo metabolico nel singolo paziente attraverso la costruzione di specifici grafici. Esse si basano sull'idea di sommare gli scostamenti (positivi o negativi) dal valore centrale e quindi risultano più sensibili ad un aumento o ad una diminuzione della caratteristica che si sta monitorando. Sono perciò utili quando occorre individuare scostamenti dal valore centrale di piccola entità. Lo studio qui presentato è di tipo retrospettivo longitudinale ed ha valutato parametri clinici e biochimici e le complicanze a lungo termine di pazienti affetti da GSD Ia, omozigoti per differenti mutazioni nel gene G6PC e fratelli appartenenti a famiglie che presentano genotipi identici.

Sono stati arruolati 20 pazienti affetti da GSD Ia, 12 maschi e 8 femmine con età media di 21,5 anni (range 4,2-43,0), provenienti da 14 famiglie.

I pazienti con diverse mutazioni nel gene G6PC hanno mostrato importanti differenze in altezza, BMI e parametri biochimici (lattato, acido urico, trigliceridi e colesterolo nel sangue).

Anche i fratelli appartenenti a famiglie con genotipi identici hanno mostrato importanti differenze nei parametri biochimici (lattato, acido urico, trigliceridi e colesterolo nel sangue) e complicanze a lungo termine (ad es. adenomi epatici, nefropatia e osteopenia/osteoporosi).

Le differenze tra i pazienti omozigoti per differenti mutazioni nel gene G6PC, indicano che il genotipo del G6PC è un determinante importante del fenotipo. Le differenze osservate nei fratelli di famiglie con identici genotipi, suggeriscono che ci sia un contributo di fattori aggiuntivi (genetici e/o ambientali) che possa condizionare i sintomi e i segni caratteristici della GSD di tipo Ia.

L'analisi CUSUM delle concentrazioni di trigliceridi nel sangue misurate retrospettivamente è stata complessa in quanto gli intervalli di tempo tra le misurazioni non erano costanti.

Inoltre, le variazioni delle concentrazioni di trigliceridi nel plasma nei pazienti con GSD Ia non sono così rapide come le variazioni della glicemia negli stessi pazienti. Pertanto, ipotizziamo che l'applicazione prospettica dell'analisi CUSUM possa essere un potente strumento per individuare precoci e critiche variazioni biochimiche in pazienti con malattie metaboliche ereditarie. La correlazione tra l'analisi CUSUM dei parametri biochimici e degli outcome clinici merita un futuro studio prospettico. Non esiste una chiara definizione di "buon controllo metabolico" per i pazienti affetti da GSD Ia, sebbene siano menzionati alcuni obiettivi (inclusi la crescita, la dimensione epatica e parametri di laboratorio standard come lattato, trigliceridi, colesterolo e livelli di acido urico). Le concentrazioni di trigliceridi sono considerate un importante parametro biometrico del controllo metabolico.

I risultati ottenuti dallo studio evidenziano una grande eterogeneità dei parametri clinici e biochimici a lungo termine tra pazienti GSD Ia e sottolineano l'importanza di una gestione alimentare di tali soggetti attraverso approcci individualizzati.

L'analisi delle carte CUSUM può essere utile per individuare i primi cambiamenti nel controllo metabolico dei singoli pazienti e apre le possibilità di muoversi verso la medicina di precisione nell'ambito delle malattie metaboliche.