



Diagnosi e gestione delle Glicogenosi di tipo VI e IX, linee guida fornite da un gruppo di esperti dell'American

College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

(Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the ACMG)

Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, Arn P, Bachrach B, Bali DS, Chung WK, El-Gharbawy A, Brown LM, Kahler S, Pendyal S, Ross KM, Tsilianidis L, Weinstein DA, Watson MS; ACMG Work Group on Diagnosis and Management of Glycogen Storage Diseases Type VI and IX

Genetics in Medicine, 2019

Le glicogenosi di tipo VI e IX (GSD VI e IX) sono rare malattie dalla variabile gravità con interessamento principalmente epatico. La GSD VI è dovuta al deficit di fosforilasi epatica, enzima limitante della glicogenolisi. La GSD IX è invece causata dal deficit di fosforilasi chinasi (PhK) altro enzima che gioca un ruolo chiave nella regolazione della glicogenolisi.

Le glicogenosi di tipo VI e IX sono un gruppo di malattie caratterizzate da aspetti clinici, prognostici e terapeutici diversificati, spesso è difficile distinguerle tra loro e tra le altre forme di GSD.

La maggior parte delle evidenze scientifiche si basano sull'opinione di esperti e su piccoli studi osservazionali, in particolare nel momento in cui l'Agenzia Americana del Farmaco (Food and Drug Administration: FDA) non fornisce chiare linee guida.

Per tale motivo un gruppo di esperti in ciascun ambito riguardante le glicogenosi si è incontrato per rivedere e analizzare le limitate evidenze presenti ad oggi in letteratura scientifica. È stato sviluppato un consensus per quanto riguarda: diagnosi (differenziale e di laboratorio), trattamento e gestione di ogni aspetto interessato (nutrizionale, epatico, muscolo-scheletrico e ostetrico-ginecologico) e genetica delle due malattie, per fornire linee guida che evidenzino le pratiche e gli approcci terapeutici attuali.

Test diagnostici

- Prendere in considerazione il test del DNA per primo poi eventualmente la biopsia epatica. È raccomandato il sequenziamento genico di ultima

generazione (Next Generation Sequencing).

- I limiti del sequenziamento dovrebbero essere riconosciuti e in caso di forte sospetto clinico, si dovrebbe arrivare alla diagnosi attraverso altri metodi.
- L'attività enzimatica della PhK può essere normale oppure aumentata nelle cellule ematiche (inclusi gli eritrociti) negli individui affetti. La biopsia epatica potrebbe essere necessaria per confermare la diagnosi in presenza di varianti prive di significato identificate mediante i test genetici.
- L'aumento del contenuto di glicogeno nel fegato con glicogeno strutturalmente normale è coerente con i quadri osservati nelle GSD VI e IX; può anche essere misurata l'attività degli enzimi fosforilasi e PhK. Raramente, l'attività della PhK nel fegato risulta essere normale/non chiaramente deficitaria in soggetti con GSD IX. Fosforilasi e PhK sono enzimi labili quindi i campioni devono essere maneggiati con cura.
- L'attività dell'enzima PhK può essere indirettamente ridotta a causa di un difetto metabolico primario differente.

Gestione delle Glicogenosi di tipo VI e IX

Essendo le GSD VI e IX disturbi multisistemici, con manifestazioni epatiche primarie, è necessario il coinvolgimento di un team multidisciplinare per assicurarne la gestione ottimale.

Fegato:

- È necessario monitorare l'entità del danno epatico e il controllo metabolico ogni 3-12 mesi attraverso il dosaggio dei principali markers biochimici nel sangue: AST, ALT, albumina sierica, GGT, PT, INR e fosfatasi alcalina.
- È consigliato effettuare un'ecografia addominale ogni 12-24 mesi nei bambini di età <18 anni; TC/risonanza magnetica addominale con mezzo di contrasto nei pazienti più anziani ogni 1-2 anni o come indicato clinicamente.
- Lo spettro clinico è variabile, in particolare le manifestazioni epatiche e la progressione della malattia.
- La storia naturale a lungo termine delle GSD VI e XI è ad oggi oggetto di studi emergenti, ci sono segnalazioni di possibili associazioni con adenoma e cirrosi epatica, quest'ultima in particolare viene osservata maggiormente nella GSD IX.

Glicemia e corpi chetonici ematici:

- Monitorare la glicemia e il livello di corpi chetonici nel sangue al momento della diagnosi e dopo aver apportato importanti cambiamenti alla dieta. Effettuare misurazioni durante la notte (ogni 3-4 ore e al risveglio), prima dei pasti e degli spuntini e dopo l'attività fisica, per almeno 2-3 giorni. Alla diagnosi, misurare il beta-idrossibutirrato sierico. La glicemia e i livelli dei corpi chetonici possono alternativamente essere misurati con dispositivo di monitoraggio domestico.
- Misurare la glicemia e i chetoni in qualsiasi momento di stress come malattia, attività fisica intensa, periodi di rapida crescita o in qualsiasi momento in cui si

ha un'assunzione di cibo ridotta.

- Le raccomandazioni riguardo al monitoraggio dovrebbero essere adattate alle esigenze dei singoli pazienti, poiché in alcuni casi non è presente una chetosi rilevante.

Raccomandazioni nutrizionali generali:

- Proteine
 - La dieta dovrebbe essere a elevato apporto proteico e deve fornire 2-3 g di proteine/kg di peso corporeo o ~ 20-25% delle calorie totali giornaliere.
 - L'assunzione di proteine dovrebbe essere ben distribuita nell'arco della giornata.
 - Le proteine devono essere consumate a ogni pasto principale e spuntino, prima di coricarsi e prima dell'attività fisica.
 - Gli alimenti di origine animale forniscono proteine ad alto valore biologico e assicurano un apporto proteico maggiore per porzione rispetto alle fonti di origine vegetale.
- Carboidrati
 - I carboidrati dovrebbero fornire circa il 45-50% delle calorie totali giornaliere.
 - I carboidrati complessi dovrebbero essere assunti a ogni pasto per assicurare una fonte consistente di glucosio.
 - L'amido di mais (CS) ~1 g/kg di peso corporeo può essere consumato prima di coricarsi per prevenire l'ipoglicemia notturna. In alcune situazioni, l'alimentazione con CS può essere necessaria durante la notte e a intervalli più frequenti. Glycosade (amido di mais modificato) è ben tollerato nelle forme di GSD con aumento dei corpi chetonici. Il dosaggio non è lo stesso di CS. L'eccessiva assunzione di CS può risultare dannosa.
 - Sono consentite quantità moderate di latticini e frutta nella dieta.
 - Gli alimenti ricchi in zuccheri semplici dovrebbero essere consumati in quantità limitate.
- Lipidi
 - I grassi dovrebbero fornire circa il 30% delle calorie totali giornaliere.
 - La dieta dovrebbe includere buone fonti di acidi grassi poli- e monoinsaturi.
 - I grassi saturi dovrebbero fornire <10% delle calorie totali giornaliere.
 - Il colesterolo dovrebbe essere limitato a <300 mg/die.

Raccomandazioni di assistenza medica:

- Come raccomanda l'**Agenzia** comunitaria statunitense per la **prevenzione e il controllo delle malattie (Centers for Disease Control and Prevention: CDC)**, dovrebbero essere offerte vaccinazioni di routine, inclusa l'epatite B.
- I pazienti dovrebbero indossare il braccialetto identificativo e di allerta medica

e disporre della lettera di pronto soccorso per la gestione dell'emergenza in caso di ipoglicemia.

- I farmaci che possono causare ipoglicemia o danni al fegato dovrebbero essere usati con cautela. Nei pazienti con qualsiasi coinvolgimento muscolare, è consigliabile evitare gli agenti che aumentano il rischio di rabdomiolisi o miopatia.
- È fortemente consigliato evitare il digiuno prolungato.

Raccomandazioni ostetriche/ginecologiche:

- È stata osservata l'associazione con la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS).
- Durante la gravidanza dovrebbe esserci un attento monitoraggio dell'ipoglicemia e dei livelli di corpi chetonici. L'obiettivo è quello di mantenere l'euglicemia (livelli normali e costanti di glucosio nel sangue).
- Potrebbe essere necessario aumentare l'assunzione di proteine per fornire una fonte alternativa di glucosio tramite la gluconeogenesi.

Consulenza genetica/screening/diagnosi prenatale

- Offrire consulenza genetica a tutti i genitori con un bambino affetto da GSD VI e IX e a tutti gli adulti con GSD VI e IX.
- Raccogliere la storia familiare dettagliata per capire se la malattia sta seguendo un modello ereditario autosomico recessivo o legato all'X, importante per le implicazioni nella diagnosi prenatale e nella consulenza.
- Il test molecolare è il metodo d'elezione per la diagnosi prenatale quando sono state riscontrate varianti patologiche causali.

In sintesi, la conoscenza delle GSD VI e IX è in continua evoluzione e rimangono ancora molti aspetti poco chiari che necessitano ulteriori approfondimenti. Attraverso la continua ricerca si possono colmare le attuali lacune e porre le basi per studi futuri.