



Diete con apporto lipidico modificato nella glicogenosi di tipo III: revisione sistematica della letteratura, casi clinici e raccomandazioni future

(Dietary lipids in glycogen storage disease type III: A systematic literature study, case studies, and future recommendations)

Alessandro Rossi¹, Irene J. Hoogeveen², Vanessa B. Bastek², Foekje de Boer², Chiara Montanari³, Uta Meyer⁴, Arianna Maiorana⁵, Andrea Bordugo⁶, Alice Dianin⁶, Carmen Campana⁵, Miriam Rigoldi⁷, Priya S. Kishnani⁸, Surekha Pendyal⁸, Pietro Strisciuglio¹, Serena Gasperini⁹, Giancarlo Parenti¹, Rossella Parini⁹, Sabrina Paci³, Daniela Melis¹⁰, Terry G. J. Derks²

¹Department of Translational Medicine, Section of Pediatrics, University of Naples "Federico II", Naples, Italy

²Section of Metabolic Diseases, Beatrix Children's Hospital, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

³Department of Pediatrics, San Paolo Hospital, ASST Santi Paolo e Carlo, University of Milan, Milan, Italy

⁴Department of Pediatrics, Hannover Medical School, Hannover, Germany

⁵Division of Metabolic Diseases, Department of Pediatric Specialties, Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy

⁶Inherited Metabolic Diseases Unit, Department of Paediatrics, Regional Centre for Newborn Screening, Diagnosis and Treatment of Inherited Metabolic Diseases and Congenital Endocrine Diseases, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, Italy

⁷Rare Diseases Center, ASST Monza, San Gerardo Hospital, Monza, Italy

⁸Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA

⁹Rare Metabolic Diseases Pediatric Center, Pediatric Clinic, Fondazione MBBM, San Gerardo Hospital, Monza, Italy

¹⁰Department of Medicine, Surgery and Dentistry "Scuola Medica Salernitana", Section of Pediatrics, University of Salerno, Baronissi (SA), Italy

J Inherit Metab Dis. 2020;43:770–777.

Le glicogenosi (GSD) sono un gruppo clinicamente e geneticamente eterogeneo di malattie caratterizzate da deficit enzimatici congeniti, coinvolti nel metabolismo del glicogeno. La mancanza degli enzimi destinati alla glicogenolisi non permette la liberazione di glucosio dal glicogeno che pertanto si accumula nelle sedi in cui è fisiologicamente presente cioè fegato e muscolo. A seconda del tipo di enzima interessato si hanno diversi tipi di glicogenosi. Si distinguono le glicogenosi epatiche caratterizzate da un accumulo prevalentemente epatico e le glicogenosi muscolari caratterizzate da accumulo prevalentemente muscolare. Le manifestazioni primarie delle GSD epatiche (GSD I, III, IV, IV, IX) sono: ipoglicemia associata a intolleranza a digiuno, epatomegalia e ritardo della crescita. Inoltre, i pazienti con GSD III possono presentare un fenotipo miopatico con coinvolgimento dei muscoli scheletrici e/o cardiomiopatia. La gestione dietetica rappresenta il trattamento principale per mantenere normali i livelli di glucosio nel sangue e

prevenire alterazioni metaboliche secondarie e complicanze a lungo termine nei pazienti con GSD epatica. Una rigorosa gestione e compliance della dieta migliora significativamente gli outcome dei pazienti. Generalmente le terapie dietetiche pongono l'attenzione sulla gestione dei carboidrati e delle proteine. Diversi casi clinici, però, hanno descritto gli effetti benefici di trattamenti dietetici con modificazione dei lipidi alimentari nei pazienti con GSD epatica, comprese le diete chetogeniche (modificate) e arricchite con trigliceridi a catena media (MCT).

Gli autori di questo studio hanno preso in considerazione il potenziale ruolo delle diete con contenuto di lipidi modificato nel trattamento delle malattie da accumulo di glicogeno a interessamento epatico, anche se attualmente non esistono linee guida univoche per il loro utilizzo in quanto i lipidi rivestono ancora un ruolo non del tutto chiaro. Lo scopo dello studio presentato è stato quello di descrivere le attuali esperienze nell'ambito della gestione dei lipidi alimentari in pazienti con GSD epatica. È stato, infatti, avviato uno studio internazionale per identificare casi clinici pubblicati e non pubblicati che descrivessero pazienti affetti da GSD con gestione dei lipidi assunti attraverso la dieta. È stata eseguita una ricerca bibliografica tramite PubMed ed EMBASE (fino a dicembre 2018) e sono stati inclusi i casi clinici non pubblicati presentati all'International GSD Conference 2017, organizzata in Groningen, Olanda. Infine, sono stati selezionati 28 casi con GSD di tipo III e gestione dei lipidi assunti attraverso la dieta, in cui le principali indicazioni per iniziare tale trattamento dietetico erano la presenza di cardiomiopatia, miopatia scheletrica o una combinazione di entrambe.

I risultati osservati mostravano una diminuzione delle concentrazioni di creatin chinasi (CK) ($n = 19$, $P < 0.001$) e una diminuzione dell'ipertrofia cardiaca nei pazienti pediatrici con GSD IIIa ($n = 7$, $P < 0.01$) in seguito all'adozione di una dieta ricca di grassi.

Una dieta ad alto contenuto lipidico, quindi, sembra esercitare degli effetti benefici nei pazienti pediatrici affetti da GSD IIIa con cardiomiopatia e potrebbe essere presa in considerazione per la gestione di tali pazienti.

È interessante notare che l'ipertrofia cardiaca sia diminuita solo nei pazienti pediatrici GSD IIIa, con ipotesi da parte degli autori che un passaggio precoce a una dieta ricca di grassi possa invertire, o almeno ridurre, l'accumulo di glicogeno cardiaco. Inoltre, i risultati hanno mostrato una diminuzione delle concentrazioni di CK nell'89% dei pazienti con GSD III in accordo con la letteratura e un miglioramento della forza soggettiva nella maggior parte dei pazienti. Resta da indagare se l'effetto benefico di una dieta ricca di grassi sulle concentrazioni di CK sia causato da una minore assunzione di carboidrati, e quindi da un minore accumulo di glicogeno anomalo nel tessuto muscolare, o dalle proprietà del grasso di fornire un substrato energetico alternativo per i muscoli.

In conclusione, nei pazienti con GSD III, è importante garantire un attento monitoraggio a lungo termine dei pazienti per individuare l'insorgenza di potenziali complicanze, come ritardo della crescita, infiammazione epatica e carcinoma epatocellulare.

La funzionalità, la morfologia e la crescita del fegato devono essere attentamente monitorate durante un regime ad alto contenuto lipidico, dato il potenziale impatto sul fegato già compromesso, così come dovrebbero essere periodicamente valutati marker muscolari, ossei, mitocondriali ed enzimatici.

Studi di follow-up prospettici a lungo termine sono necessari per confermare l'efficacia e la sicurezza delle diete a contenuto lipidico modificato come trattamento delle GSD III.