



Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia
dei Disturbi del metabolismo dei carboidrati (escluso il diabete mellito)
Medico responsabile: Dott. Carlo Dionisi Vici - tel. 06/68592275 - carlo.dionisivici@opbg.net
Piazza S. Onofrio, 4 - Roma (Padiglione S. Onofrio, piano 1)

DISTURBI DEL METABOLISMO DEI CARBOIDRATI (ESCLUSO IL DIABETE MELLITO) PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

(elaborato nel mese di dicembre 2012)

GLICOGENOSI	3
Forme prevalentemente epatiche.....	3
1. Inquadramento della malattia	3
2. Diagnosi	5
2.1 Sospettare la malattia.....	5
2.2 Criteri diagnostici.....	7
2.3 Follow-up	10
3. Terapia	12
Forme prevalentemente muscolari.....	16
1. Inquadramento della malattia	16
2. Diagnosi	18
2.1 Sospettare la malattia.....	18
2.2 Criteri diagnostici.....	19
2.3 Follow-up	22
3. Terapia	23
Glicogenosi 0.....	26
1. Inquadramento della malattia	26
2. Diagnosi	26
2.1 Criteri diagnostici.....	26
2.2 Diagnosi differenziale.....	27
2.3 Follow-up	27
3. Terapia	28
INTOLLERANZA EREDITARIA AL FRUTTOSIO	29
1. Inquadramento della malattia	29
2. Diagnosi	30
2.1 Sospettare la malattia.....	30
2.2 Criteri diagnostici.....	31
2.3 Follow-up	31
3. Terapia	32
GALATTOSEMIA	33
1. Inquadramento della malattia	33
1.1 Definizione.....	33
1.2 Epidemiologia	33
2. Diagnosi	34
2.1 Sospettare la malattia.....	34
2.2 Criteri diagnostici.....	34
2.3 Follow-up	35
3. Terapia	36
4. IMPLEMENTAZIONE DEL PDTA	37
4.1 Modalità di ingresso al percorso.....	37
4.2 Aspetti assistenziali.....	37
5. Le associazioni	39
Appendici	40
Bibliografia	45

PREFAZIONE

Nella definizione generica di “Disturbi del metabolismo dei carboidrati” vengono classificate sindromi molto diverse sia nella presentazione clinica che nel difetto genetico di base, ma accomunate dal fatto di essere causate dal deficit di un enzima coinvolto nel metabolismo e/o nel trasporto dei carboidrati.

Il presente Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) si articola pertanto in differenti capitoli:

- a) Glicogenosi
- b) Intolleranza ereditaria al fruttosio (IEF)
- c) Galattosemia

GLICOGENOSI

Le Glicogenosi (GSD) sono malattie metaboliche ereditarie del metabolismo del glicogeno causate da anomalie degli enzimi che regolano la sintesi e la degradazione del glicogeno.

La classificazione comprende vari tipi di GSD sulla base del deficit enzimatico, e si dividono in forme prevalentemente epatiche (GSD Ia e Ib, IIIb, VI, e IX) e forme prevalentemente muscolari (GSD V, VII, VIII, IX, X, XI, XII e XIII).

Esistono inoltre forme in cui entrambi i distretti possono essere coinvolti (GSD IIIa e IV) e forme generalizzate (GSD II, IIb).

La diagnosi definitiva delle GSD si basa su analisi enzimatica e molecolare. Da quando è disponibile l'analisi molecolare, non è più strettamente necessario sottoporre il paziente ad esami invasivi quali biopsie epatiche e muscolari. La scelta di effettuare l'esame biotico dipende dall'età del paziente, dalla disponibilità della procedura, dal tipo di malattia, dalla presentazione clinica del singolo paziente.

Per la rarità e complessità dei quadri clinici è necessario che diagnosi, comunicazione di malattia e follow-up vengano eseguiti in centri di riferimento per malattia rara. Pertanto, nel sospetto di glicogenosi, il paziente dovrebbe essere tempestivamente indirizzato al centro clinico di riferimento per approfondimento diagnostico.

Aspetti assistenziali

- Nella Regione Lazio il centro di riferimento per la presa in carico dei pazienti pediatrici con Glicogenosi è l'Unità Operativa Complessa di Patologia Metabolica del Dipartimento di Medicina Pediatrica dell' Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

Forme prevalentemente epatiche

1. Inquadramento della malattia

GSD Ia e GSD Ib (MIM +232200)

Le GSD di tipo I (malattia di von Gierke) sono dovute a mutazioni del gene che codifica per l'enzima glucosio-6-fosfatasi, fondamentale per la regolazione dell'omeostasi glucidica. La reazione catalizzata da quest'enzima interessa infatti sia l'ultima fase della glicogenolisi epatica che la gluconeogenesi. Il Glucosio-6-Fosfato (G6P) derivante dalla demolizione del glicogeno e dalla gluconeogenesi viene trasportato con un trasportatore (TG6P) attraverso il citoplasma nel reticolo endoplasmatico dove è ubicato il complesso enzimatico della glucosio-6-fosfatasi (G6Pasi) che catalizza la conversione del G6FP in glucosio. Mutazioni della G6Pasi provocano dunque ipoglicemia severa poiché bloccano contemporaneamente glicogenolisi e gluconeogenesi. Mutazioni del sito catalitico dell'enzima causano la GSD Ia (cromosoma 17q21), mentre mutazioni del trasportatore TG6P translocasi caratterizzano la GSD 1b (cromosoma 11q23). La GSD 1b, oltre a presentare le caratteristiche cliniche e biochimiche della GSD 1a, è caratterizzata da neutropenia e malattia infiammatoria cronica intestinale.

L'incidenza della GSD di tipo Ia è di 1:100.000 nati, mentre per la GSD Ib è di 1:1.000.000. La trasmissione ereditaria è autosomica recessiva.

GSD III (forma epatica) (MIM #232400)

La GSD III è dovuta a mutazioni dell'enzima amilo1,6 glucosidasi o enzima deramificante. Tale deficit enzimatico comporta l'accumulo nel fegato di glicogeno con un'anomala conformazione (glicogeno con ramificazioni molto corte, destrina limite) lesiva per l'epatocita e che porta progressivamente ad una fibrosi periportale e spesso alla cirrosi. La

GSD III comprende circa 1/4 di tutte le GSD ed ha una incidenza in Europa di circa 1 su 83.000 - 100.000 nati (fanno eccezione le isole Faroe dove l'incidenza è di circa 1 su 3600 a causa di un "effetto fondatore"). La trasmissione è autosomica recessiva e il gene mappa sul cromosoma 1p21. Esistono 2 isoforme enzimatiche maggiori dovute a splicing alternativo tessuto-specifico. Pertanto il fenotipo clinico dipende dalla localizzazione della mutazione. La GSD IIIa coinvolge fegato e muscolo e rappresenta l'85% dei casi. La GSD IIIb è tipicamente epatica. La variabilità fenotipica è dovuta alla differente espressione tissutale dell'enzima deficitario. Non è per il momento riportata una correlazione genotipo/fenotipo.

GSD IV (forma epatica) (MIM #232500)

La malattia di Andersen rappresenta circa lo 0.3% di tutte le glicogenosi. È dovuta a mutazioni dell'enzima ramificante che mappa sul cromosoma 3p12. Tale enzima crea punti di ramificazione sul glicogeno lineare e ne incrementa la solubilità in acqua. Molecole lineari di glicogeno possono essere clivate pertanto l'ipoglicemia è infrequente. Lo spettro clinico è variabile: dalla forma epatica non progressiva alla forma neuromuscolare severa e può presentarsi ad ogni età (dal periodo fetale all'età adulta).

Il quadro clinico della GSD IV epatica comprende:

- la forma epatica classica in cui i bambini, normali alla nascita, sviluppano durante i primi mesi di vita epatomegalia, ritardo di crescita e ipotonia. Tale forma evolve rapidamente in cirrosi, con ipertensione portale e ascite, ed è a prognosi sfavorevole entro i primi 4-5 anni vita se non viene eseguito il trapianto di fegato. Alcuni pazienti possono sviluppare carcinoma epatocellulare.

- la forma epatica non evolutiva in cui i pazienti presentano epatosplenomegalia con incostante ipertransaminasemia, senza progressione verso la cirrosi e l'insufficienza di organo. Vi può essere fibrosi epatica. Non vi è compromissione del sistema nervoso, dei muscoli e del cuore e l'accrescimento staturale-ponderale è normale.

Il fenotipo della GSD IV muscolare o multisistemica è molto variabile e spazia tra la miopatia con o senza cardiomiopatia, alla neuropatia con possibile associazione con insufficienza epatica più o meno grave. La classificazione della forma neuromuscolare è basata sull'età di esordio dei sintomi (dall'epoca fetale fino all'età adulta). Per la descrizione più dettagliata si veda la sezione relativa alle GSD muscolari.

GSD VI (MIM +232700)

La GSD VI (malattia di Hers) è una rara forma di glicogenosi esclusivamente epatica dovuta al deficit dell'enzima epatico glicogeno fosforilasi. Tale enzima agisce di concerto con l'enzima deramificante, staccando le molecole di G1P che vengono successivamente convertite in G6P e quindi in glucosio. La trasmissione è autosomica-recessiva e il gene che codifica per la isoforma epatica, PYGL, mappa sul cromosoma 14q21-22.

GSD IX

La GSD IX, dovuta al deficit di fosforilasi chinasi costituisce circa il 25% delle glicogenosi ed è la forma più frequente di glicogenosi nonché la più benigna. Esistono 6 differenti sottotipi in base alla modalità di trasmissione e alla presentazione clinica. È causata da mutazioni in una delle subunità dell'enzima glicogeno fosforilasi chinasi. Questo enzima è formato da quattro diverse subunità (alfa, beta, gamma, delta) e permette l'attivazione delle glicogeno fosforilasi in vari tessuti (epatico, muscolare ed in altri tessuti). Ogni subunità è codificata da geni diversi situati su cromosomi diversi ed è variamente espressa nei tessuti. Le subunità alfa e beta hanno attività regolatoria, la subunità gamma ha funzione catalitica, mentre la subunità delta è una calmodulina che lega ioni calcio. La subunità alfa ha due isoforme: epatica e muscolare, codificate da geni diversi, entrambi presenti sul cromosoma X (rispettivamente PHKA2 e PHKA1). La subunità beta (codificata da PHKB2), le 2 differenti isoforme della subunità gamma (epatica/testicolare e muscolare) codificate da PHKG2 e PHKG1 e tre isoforme della calmodulina (CALM 1, 2 e 3) sono codificate da geni autosomici. Mutazioni delle subunità alfa, beta, gamma e delta danno rispettivamente GSD tipo IXa, IXb, IXc, IXd. La GSD IXe (GSD VIII secondo McKusick) è a trasmissione autosomica recessiva e causa una forma muscolare. La GSD IXf provoca una forma cardiaca probabilmente dovuta a mutazioni di AMP chinasi. PHKA2 mappa sul cromosoma Xp22.2-p22.1, PHKB mappa sul cromosoma 16q12-q13, e PHKG2 mappa sul cromosoma 16p12.p11.

Quadri clinici specifici:

– Deficit della subunità alfa della fosforilasi chinasi detta anche Glicogenosi IX o glicogenosi legata al cromosoma X : forma classica (XLG tipo I) o variante (XLG tipo II) (MIM +306000)

La subunità alfa ha due isoforme: epatica e muscolare codificate da geni diversi, ma entrambi presenti sul cromosoma X (il gene PHKA1 per la subunità alfa delle fosforilasi chinasi muscolare ed il gene PHKA2 per la subunità alfa della fosforilasi chinasi epatica). La trasmissione è X-linked.

I sintomi comuni sono: epatomegalia, ritardo di crescita, ipotonia, ritardo di sviluppo motorio, ipertransaminasemia, lieve ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia, può esservi ipoglicemia chetotica a digiuno.

Splenomegalia, cirrosi epatica, facies "a bambola", osteoporosi, acidosi tubulare renale prossimale e problematiche neurologiche sono state descritte molto raramente. Il decorso clinico è benigno, con il passare degli anni le anomalie biochimiche si attenuano e scompaiono e la maggior parte dei pazienti adulti è asintomatica. Ci sono due forme di malattia epatica: la forma classica (XLG tipo I) e la variante (XLG tipo II). Quest'ultima è ugualmente caratterizzata da epatomegalia e ritardo di crescita ma, a differenza della forma classica, a livello del sangue periferico non si evidenzia il deficit enzimatico di fosforilasi chinasi.

- Deficit della subunità beta epatica e muscolare della fosforilasi chinasi (MIM #261750)
La patologia è dovuta a mutazioni del gene autosomico PHKB localizzato sul cromosoma 16 ed è trasmesso in maniera autosomica recessiva. La malattia è caratterizzata da importante epatomegalia associata a lieve interessamento muscolare. Vi può essere ipoglicemia dopo molte ore di digiuno o attività fisica e un lieve ritardo di crescita.
- Deficit della subunità gamma della fosforilasi chinasi (MIM +172471)
Ci sono due isoforme, codificate da geni diversi per le subunità gamma: la forma muscolare (gene PHKG1) e la forma testicolo/epatica (gene PHKG2). La forma autosomica recessiva epato-specifica, il cui gene PHKG2 è situato sul cromosoma 16p12.1, è caratterizzata da un aumentato rischio di cirrosi epatica.

Sindrome di Fanconi Bickel (MIM #227810)

La Sindrome di Fanconi-Bickel (FBS) è una rara malattia autosomica recessiva da accumulo di glicogeno, caratterizzata dall'accumulo epatico di glicogeno e grave disfunzione del tubulo renale prossimale dovuti ad anomalie del trasporto del glucosio e del galattosio. Un tempo annoverata fra le glicogenosi come GSD XI, è in realtà dovuta a deficit del trasportatore di glucosio GLUT2. La prevalenza non è nota, ma al momento sono stati descritti circa 200 casi. Le caratteristiche cliniche comprendono quelle della glicogenosi epatica e quelle della sindrome renale di Fanconi. La prognosi a lungo termine non è nota.

L'incidenza complessiva è tra 1:20.000 e 1:40.000 nati vivi.

2. Diagnosi

2.1 Sospettare la malattia

Per le GSD epatiche i segni più comuni sono elencati di seguito:

- epatomegalia
- ipoglicemia
- iperlattacidemia
- scarso accrescimento staturale-ponderale

Uno o più di questi elementi possono associarsi a: iperuricemia, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, ipotonia, ritardo puberale, malattia infiammatoria simil-Crohn, aftosi recidivanti, adenomatosi epatica, epatopatia, cirrosi epatica precoce, segni di compromissione renale (iperfiltrazione, microalbuminuria, proteinuria, insufficienza renale), cardiomiopatia, miopatia, osteoporosi, sindrome di Fanconi renale e cataratta. È possibile, in base al giudizio clinico, effettuare le indagini in merito a GSD anche per casi dubbi il cui quadro clinico non corrisponde del tutto ai segni e sintomi sopra elencati.

GSD I

Dal punto di vista clinico la GSD I è la forma più severa delle GSD epatiche.

I pazienti con GSD Ia e GSD Ib si presentano usualmente nel primo anno di vita. In alcuni casi la malattia può giungere all'osservazione clinica in età più avanzate (infanzia, adolescenza ed anche età adulta) per l'occorrenza di sintomi più sfumati da difetto enzimatico più lieve.

Il quadro clinico classico del paziente non trattato comprende:

- ipoglicemia non chetotica a 3 ore dall'ultimo pasto
- iperlattacidemia
- iperuricemia
- ipertrigliceridemia

- ipertransaminasemia
- epatomegalia
- ritardo di accrescimento staturo-ponderale
- ipotonia
- ritardo delle acquisizioni per ipotonia
- facies tonda e paffuta ("a bambola")
- ritardo puberale
- tendenza alle infezioni per neutropenia con deficit di chemiotassi (GSD tipo Ib)
- gengivo-stomatiti aftose recidivanti (GSD tipo Ib)

Complicanze tardive

Nei pazienti con GSD I sono state descritte diverse complicanze, tra queste l'adenomatosi epatica multipla, con rischio di emorragia acuta ed evoluzione tumorale maligna, l'osteoporosi precoce, disfunzione renale tubulare prossimale (sindrome di Fanconi dovuta a controllo metabolico subottimale), distale (ipercalciuria, ipocitraturia, difetto di acidificazione delle urine, nefrocalcosi, nefrolitiasi) e glomerulare (iperfiltrazione, microalbuminuria, proteinuria, insufficienza renale cronica), pancreatiti (dovute a ipertrigliceridemia), malattia gastro-enterica simil-Crohn dopo la terza infanzia (GSD tipo Ib). Altre complicanze che possono manifestarsi in età adulta sono: anemia cronica resistente alla terapia marziale (dovuta alla secrezione di hepcidina da parte degli adenomi epatici, un peptide che inibisce l'assorbimento del ferro e il recycling da parte dei macrofagi), ipertensione arteriosa renale, policistosi ovarica, ipotiroidismo (dovuto anche ad autoimmunità nella GSD Ib), osteoporosi e fratture patologiche, e in rari casi ipertensione polmonare (PAPs) dopo la seconda decade.

GSD III

La presentazione clinica è molto variabile. Nell'infanzia, la sintomatologia ipoglicemica a 3-8 ore dal pasto, l'epatomegalia e il rallentato accrescimento staturo-ponderale la rendono simile alla GSD I ma lattacidemia e uricemia sono normali. Vi è anche iperlipidemia e iperCPKemia. L'ipoglicemia è chetotica e più lieve rispetto alla GSD I perchè la gluconeogenesi non è alterata. L'epatomegalia e il ritardo di crescita tendono a scomparire con l'età. Tuttavia in età adulta vi può essere evoluzione in fibrosi epatica e cirrosi. Il 25% dei pazienti può sviluppare adenomi epatici con rara evoluzione di epatocarcinoma. La sintomatologia miopatica può comparire insieme ai sintomi epatici o essere successiva alla pubertà e consiste in debolezza muscolare progressiva a partenza dai muscoli prossimali con successivo interessamento anche dei muscoli distali che può esitare in ipotrofia muscolare distale. Nella maggior parte dei casi di GSD IIIa vi è anche una compromissione cardiaca con ipertrofia settale/ventricolare di vario grado.

GSD IV

La forma epatica classica è caratterizzata da ritardo di crescita, ipotonia, epatomegalia, con rapida evoluzione in cirrosi ed insufficienza epatica. La forma epatica non evolutiva si presenta con normale accrescimento staturo-ponderale, epatosplenomegalia, senza progressione verso la cirrosi e l'insufficienza di organo.

La prognosi dipende dall'esito del trapianto di fegato nella forma classica, che è a sua volta dipendente da dalla presenza del glicogeno anomalo nei tessuti extraepatici, in particolare nel tessuto cardiaco. I pazienti con la forma non evolutiva sopravvivono fino alla quarta decade.

GSD VI

Questo deficit si manifesta nei primi anni di vita con epatomegalia e ritardo di crescita. La prognosi è buona con miglioramento/remissione dei sintomi nell'età adulta e recupero del difetto staturale in pubertà. Il quadro clinico è caratterizzato da ipoglicemia lieve/moderata molto spesso asintomatica, lieve chetosi e iperlipidemia, ritardo di crescita staturo-ponderale, elevati livelli sierici di transaminasi, importante epatomegalia. Il decorso clinico è benigno e la maggior parte dei pazienti adulti è asintomatica.

GSD IX

Dal punto di vista clinico sono neonati a termine senza problemi al parto che nei primi mesi/anni di vita presentano ritardo di accrescimento staturo-ponderale, epatomegalia, ipotonia, talora ritardo di sviluppo motorio. Splenomegalia, cirrosi epatica, facies "a bambola", osteoporosi, acidosi tubulare renale prossimale e problematiche neurologiche sono state descritte nel difetto della subunità alfa e gamma. Il decorso clinico delle altre forme è benigno e la maggior parte dei pazienti adulti è asintomatica.

Sindrome di Fanconi -Bickel (deficit di GLUT2)

L'esordio avviene nei primissimi mesi di vita e si manifesta con ritardo di crescita, poliuria e rachitismo da perdite a livello dei tubuli prossimali. Il ritardo della crescita e l'epatosplenomegalia, sono evidenti a partire dalla prima infanzia. La pubertà è ritardata. L'osteopenia generalizzata può essere causa di fratture durante l'infanzia e può evolvere successivamente in osteoporosi. La disfunzione dei tubuli renali persiste nell'età adulta, anche se in molti casi non sembra evolvere in insufficienza renale.

2.2 Criteri diagnostici

Dati di laboratorio

GSD I

Esami di I° livello

- ipoglicemia da digiuno breve associata a iperlattacidemia
- acidosi metabolica
- iperuricemia
- ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia
- lieve ipertransaminasemia
- più tardivamente iperfiltrazione renale, microalbuminuria, proteinuria e successivamente progressiva riduzione del filtrato

Esami di II° livello (da eseguire solo nel Presidio di riferimento)

- glicogeno intraeritrocitario normale o poco elevato
- test da carico di glucosio o galattosio orale con 2 g/Kg fino ad un massimo di 75 g da assumere in 5-10 minuti: si evidenzia una marcata diminuzione del lattato
- dosaggio enzimatico: fino a qualche anno fa, le diagnosi di GSD Ia o Ib erano formulate sulla base dello studio dell'attività del glucosio-6-fosfatasi o del trasportatore del glucosio-6-fosfato eseguita su campioni biotici di fegato. Attualmente, la biopsia epatica è stata sostituita dalla meno invasiva analisi molecolare su leucociti

GSD III (forma epatica)

Esami di I° livello

- ipoglicemia chetotica a digiuno, iperlattacidemia post-prandiale (a differenza della GSD I dove l'iperlattacidemia si manifesta a digiuno), aumento delle transaminasi, aumento di LDH, CK, mioglobina, CKMb e dislipidemia.

Esami di II° livello (da eseguire solo nel Presidio di riferimento)

- test da carico di glucosio o galattosio orale: 2 g/Kg fino ad un massimo di 75 g da assumere in 5-10 minuti: si evidenzia un ulteriore aumento di lattato
- dosaggio glicogeno intraeritrocitario: si evidenzia un aumento del glicogeno
- dosaggio enzimatico: dosaggio dell'enzima amilo1,6 glucosidasi o enzima deramificante su sangue periferico (globuli rossi) e/o tessuto (epatico e/o muscolare)
- analisi del DNA su leucociti

GSD IV (forma epatica)

Esami di I° livello

- ipertransaminasemia, alterazione della funzionalità epatica e della coagulazione nella forma classica, ipertransaminasemia isolata nella forma non evolutiva
- ipoglicemia a digiuno (di rara osservazione)

Esami di II° livello (da eseguire solo nel Presidio di riferimento)

- dosaggio enzimatico enzima ramificante su epatociti, leucociti, eritrociti, e fibroblasti
- test da carico con glucosio, test al glucagone e glicogeno intraeritrocitario: normali nella maggior parte dei casi

GSD VI

Esami di I° livello

- ipoglicemia ipochetotica a 6-12 ore dal pasto
- ipertransaminasemia, ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia

Esami di II° livello (da eseguire solo nel Presidio di riferimento)

- test da carico di glucosio o galattosio orale: 2 g/Kg fino ad un massimo di 75 g da assumere in 5-10 minuti: si evidenzia aumento di lattato

- dosaggio glicogeno intraeritrocitario: normali valori glicogeno intraeritrocitario
- test al glucagone dopo 12 ore di digiuno: normale o ridotta risposta al test di stimolo
- dosaggio enzimatico: dosaggio fosforilasi su eritrociti o fibroblasti cutanei

GSD IX

Esami di I° livello

- ipoglicemia chetotica a 8-12 ore dal pasto
- ipertransaminasemia, ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia

Esami di II° livello (da eseguire solo nel Presidio di riferimento)

- test da carico di glucosio o galattosio orale: 2 g/Kg fino ad un massimo di 75 g da assumere in 5-10 minuti: si evidenzia aumento di lattato
- dosaggio glicogeno intraeritrocitario: aumentato
- dosaggio enzimatico: per i deficit di fosforilasi chinasi dovuti a deficit di subunità alfa forma classica (XLG tipo I), subunità beta e gamma, è possibile evidenziare il deficit enzimatico di fosforilasi chinasi a livello del sangue periferico, mentre nella forma XLG di tipo II o variante, l'attività enzimatica risulta normale su sangue periferico non si evidenzia, ma ridotto su tessuto epatico.

Sindrome di Fanconi-Bickel

Esami di I° livello

- esami di laboratorio che evidenziano la disfunzione del tubulo renale prossimale: glicosuria, proteinuria, aminoaciduria, fosfaturia, potassiuria, beta2microglobulina urinaria positiva, ipopotassiemia, ipofosfatemia, iperuricemia
- altre anomalie di laboratorio comprendono ipoglicemia chetotica a digiuno, e l'ipercolesterolemia
- esami di laboratorio relativi al metabolismo osseo: alterazione di fosfatasi alcalina, paratormone, osteocalcina, vitamina D, 1,25(OH), calcio e fosforo, calcio ionizzato
- Sono inoltre stati individuati diversi casi attraverso lo screening neonatale per aumentati livelli di galattosio nel sangue.

Esami strumentali

GSD I

La diagnosi è fondamentalmente clinica e biochimica. L'ecografia addominale accerta la presenza di epatomegalia e incremento dell'ecogenicità parenchimale.

Gli esami strumentali (ecografia, risonanza magnetica nucleare -RMN- epatica, densitometria ossea -DEXA, ecocardiogramma) sono molto utili nel follow-up.

GSD III (forma epatica)

La diagnosi è fondamentalmente clinica e biochimica. L'ecografia addominale accerta la presenza di epatomegalia e incremento dell'ecogenicità parenchimale.

L'ecocardiogramma accerta/esclude la presenza di cardiomiopatia ipertrofica.

Gli esami strumentali (ecografia, RMN epatica, DEXA, ecocardiogramma) sono molto utili nel follow-up.

GSD IV (forma epatica)

- Ecografia addome

- Ecocardiogramma, elettrocardiogramma (ECG)

GSD VI

La diagnosi è fondamentalmente clinica e biochimica. L'ecografia addominale accerta la presenza di epatomegalia e incremento dell'ecogenicità parenchimale.

GSD IX

La diagnosi è fondamentalmente clinica e biochimica. L'ecografia addominale accerta la presenza di epatomegalia e incremento dell'ecogenicità parenchimale. Gli esami strumentali sono molto utili nel follow-up.

Sindrome di Fanconi-Bickel

- Radiografia dello scheletro che evidenzia il rachitismo

- Ecografia dell'addome che evidenzia l'epatosplenomegalia
- DEXA che rileva osteopenia e osteoporosi

Elementi genetici/Biologia Molecolare

GSD I

Le GSD Ia e Ib sono malattie autosomiche recessive. Sia per la GSD Ia che per la GSD Ib sono stati identificati i geni malattia: gene della glucosio-6 fosfatasi sub-unità catalitica (G6PC) per la GSD Ia e gene della glucosio-6 fosfato traslocasi (G6PT) per la GSD Ib. È pertanto possibile effettuare l'analisi genetica su DNA da sangue periferico. Una volta identificate le mutazioni nel probando, si procede alla conferma dello stato di portatore sano dei genitori.

GSD III (forma epatica)

È una malattia autosomica recessiva. Il gene responsabile, le cui mutazioni causano la GSD III, è il gene AGL. È possibile effettuare l'analisi molecolare.

GSD IV (forma epatica)

La GSD IV è una malattia autosomica recessiva. Il gene GBE è stato mappato e pertanto è possibile effettuare l'analisi molecolare su sangue periferico.

GSD VI

Il gene malattia della GSD VI è il gene PYGL; è possibile effettuare l'analisi molecolare su sangue periferico. È una malattia autosomica recessiva ed alcune mutazioni permettono di avere una attività enzimatica residua con manifestazioni più lievi di malattia.

GSD IX

È possibile effettuare l'analisi molecolare su sangue periferico per i geni PHKA1, PHKA2, PHKB, PHKG1 e PHKG2.

Sindrome di Fanconi-Bickel

La sindrome di Fanconi-Bickel è autosomica recessiva ed è dovuta a mutazioni del gene GLUT2 (secondo la classificazione dei trasportatori di membrana SLC2A2) che codifica per un trasportatore di membrana per glucosio, galattosio e altri esosi. L'analisi molecolare è possibile su sangue periferico.

Diagnosi prenatale

È possibile eseguire la diagnosi prenatale mediante analisi del DNA prelevato da villi coriali o da amniociti per tutti tipi di GSD qualora la mutazione sia stata identificata nel probando.

Ulteriori elementi (non essenziali per la diagnosi)

GSD I

Vi può essere una riduzione della funzionalità piastrinica, con lieve aumento del rischio emorragico (spesso in assenza di piastrinopenia). Se non trattata, l'iperlipidemia può causare xantomi cutanei e pancreatiti. L'iperuricemia, se non trattata, può causare fenomeni goticosi a livello articolare nonché calcoli e calcificazioni renali.

GSD III (forma epatica)

Altre complicanze possono essere: osteoporosi, iperuricemia, ovaio policistico, acidosi tubulare renale, calcolosi renale, proteinuria. La biopsia epatica rivela la presenza di depositi di glicogeno, fibrosi periportale e cirrosi epatica. Può essere effettuata anche la determinazione dello spettro del glicogeno su tessuto (epatico o muscolare).

GSD IV (forma epatica)

Biopsia epatica per valutazione istologica: al microscopio ottico si evidenzia alterazione della citoarchitettura con fibrosi interstiziale diffusa e setti fibrosi che circondano aree micronodulari di parenchima. Gli epatociti hanno depositi PAS positivi due-tre volte maggiori rispetto al normale. Al microscopio elettronico si evidenziano depositi di aggregati simil-amilopectina.

Sindrome di Fanconi-Bickel

Nei pazienti che sono sottoposti ad indagini biotiche la biopsia renale rivela accumulo di glicogeno nelle cellule tubulari renali prossimali, la biopsia epatica rivela steatosi epatica e accumulo di glicogeno negli epatociti. Questo approccio non

è più utilizzato da quando è disponibile la meno invasiva analisi molecolare da sangue periferico. Si osserva anche un aumento dell'attività della biotinidasi nel siero. È stato proposto di utilizzare tale enzima come marker diagnostico per questa sindrome e per altre malattie da accumulo di glicogeno.

2.3 Follow-up

Tabella 1. Elenco degli esami/visite da proporre al paziente durante il follow-up clinico

Esame/Procedura	Indicazioni
- GSD I Visita medica e controllo dietoterapia Esame obiettivo con particolare attenzione a valutazione dell'epatomegalia, peso, altezza, pressione arteriosa, presenza di afte, ragadi (se GSD Ib)	0-3 anni: ogni 3-6 mesi 4-18 anni: ogni 6-12 mesi
Monitoraggio continuo della glicemia per 72 ore (mediante holter glicemico)	0-3 mesi: ogni mese 3 mesi-3 anni: ogni 3-6 mesi 3-18 anni: ogni 6-12 mesi
Esami ematochimici: profilo glicemia/lattato, emocromo con formula, uricemia, colesterolo e trigliceridi, emogasanalisi venosa, tempo di Quick, funzionalità epatica e renale, indici nutrizionali, elettroliti, calcio e fosforo. Nella GSD Ib indici infiammatori (VES, PCR, elettroforesi proteine plasmatiche)	0-3 mesi: ogni mese 3 mesi-3 anni: ogni 2-3 mesi > 3 anni: ogni 3-6 mesi
Funzionalità tiroidea (e se alterata anticorpi anti TPO, anticorpi anti tireoglobulina), valutazione metabolismo calcio e fosforo, valutazione funzionalità ormonale, valutazione autoimmunità (soprattutto nelle GSD I b)	Secondo necessità
Alfa fetoproteina, antigene carcino-embriionario CEA	0-3 anni: ogni anno > 3 anni: ogni 6 mesi (ogni 3 mesi se adenomi)
Esami urinari Esame chimico fisico urinario e microalbuminuria	Ogni 6 mesi
Su campione urinario: microalbuminuria, calciuria, fosfaturia, uricuria, elettroliti urinari, citraturia, creatininuria, lattato urinario	< 4 anni ogni 12 mesi
Su urine 24h: proteinuria, clearance creatinina, calciuria, fosfaturia, citraturia, creatininuria, uricuria, elettroliti urinari	> 4 anni ogni 6 mesi, ma se proteinuria o terapia con ACE inibitori: ogni 3 mesi
Analisi molecolare	Alla diagnosi
Ecografia addome per valutare dimensioni epatiche, nodularità epatiche, dimensioni milza, eventuale calcolosi renale e nelle femmine puberi anche eventuale policistosi ovarica	< 3 anni: 1 volta all'anno >3 anni: ogni 6-12 mesi (in assenza di adenomi epatici) ogni 3 mesi (in presenza di adenomi)
RMN addome con mezzo di contrasto con diffusione, TC con mezzo di contrasto Ecografia ultima ansa (nella GSD I b), Esofagogastroduodenoscopia (EGDS) (nella GSD Ib), Colonscopia (nella GSD I b), Holter pressione arteriosa delle 24 ore, ECG da sforzo (per slatentizzare una eventuale coronaropatia), Ecocolordoppler tronchi sovra-aortici, Visita fisiatrica	Secondo necessità
ECG, Ecocardiogramma con valutazione PAPs	> 10 anni: ogni anno
DEXA	> 5 anni ogni 1-2 anni
Test di sviluppo psicomotorio	0-3 anni: 6-12 mesi 4-18 anni: 12 mesi
- GSD III (forma epatica) e GSD IX Anamnesi, esame obiettivo e controllo dietoterapia	0-3 mesi: ogni mese 3 mesi-3 anni: ogni 3-6 mesi 3-18 anni: ogni 6-12 mesi
Monitoraggio continuo della glicemia per 72 ore (mediante holter glicemico)	0-3 mesi: ogni mese 3 mesi-3 anni: ogni 3-6 mesi 3-18 anni: ogni 6-12 mesi
Alfa fetoproteina, antigene carcino-embriionario CEA	0-3 anni: ogni anno > 3 anni: ogni 6 mesi (ogni 3 mesi se adenomi)

Analisi molecolare	Alla diagnosi
Ecografia dell'addome	0-10 anni: 1 volta all'anno > 10 anni: ogni 6 mesi
Ecografia addome, RMN addome con mezzo di contrasto	Secondo necessità
Esofagogastroduodenoscopia (EGDS) per monitoraggio di eventuali varici esofagee	Ogni 2 anni se cirrosi epatica
ECG, ecocardiogramma, visita cardiologica	< 10 anni: ogni 3-6 mesi in base al quadro clinico > 10 anni: ogni 6-12 mesi in base al quadro clinico
Visita neurologica	Ogni 6-12 mesi
DEXA	> 5 anni: ogni 2-3 anni
- GSD IV	Da individualizzare secondo la necessità clinica
Visita medica ed esame obiettivo	
Creatinfosfochinasi (CPK), latticodeidrogenasi (LDH), Mioglobina, transaminasi, mioglobinuria, esame urine Emogasanalisi arteriosa	Da individualizzare secondo necessità clinica Almeno ogni 6-12 mesi (da individualizzare) Secondo necessità clinica
Visita fisiatrica, ecocardiogramma, ECG, RM muscolare, Elettromiografia (EMG), visita pneumologica e spirometria, visita neurologica	Da individualizzare secondo necessità clinica
- GSD VI	Ogni 6-12 mesi
Visita medica e controllo dietoterapia Esami ematochimici: colesterolo e trigliceridi, funzionalità epatica e renale, indici nutrizionali	
valutazione dell'epatomegalia, del peso e dell'altezza	0-5 anni: ogni 3-6 mesi > 5 anni: ogni 6-12 mesi
Monitoraggio continuo della glicemia per 72 ore (mediante holter glicemico)	0-5 anni: ogni 3-6 mesi > 5 anni: ogni 6-12 mesi
Analisi molecolare	Alla diagnosi
Ecografia dell'addome	Ogni 12 mesi
- Fanconi-Bickel	
Visita medica e controllo dietoterapia, Esame obiettivo con particolare attenzione alla valutazione dell'epatomegalia, del peso, dell'altezza, di segni di rachitismo	0-3 anni: ogni 2 mesi 3-20 anni: ogni 4 mesi > 20 anni: ogni 6 mesi
Monitoraggio continuo della glicemia per 72 ore (mediante holter glicemico)	0-10 anni: ogni 1-2 mesi > 10 anni: ogni 3 mesi
Esami ematochimici: profilo glicemia/lattato, elettroliti, fosfatemia, calcemia, paratormone, fosfatasi alcalina, vitamina D, uricemia, colesterolemia, transaminasi Esami urinari: esame chimico fisico urinario, elettroliti urinari, glicosuria, fosfaturia, microalbuminuria, proteinuria, aminoaciduria, chetonuria, beta2microglobulina urinaria	0-3 anni: ogni 2 mesi 3-20 anni: ogni 4 mesi > 20 anni: ogni 6 mesi
Analisi molecolare	Alla diagnosi
Ecografia dell'addome	Ogni anno
DEXA	>5 anni: ogni anno
Radiografia (Rx) scheletro o particolari distretti	Secondo necessità cliniche

Tabella 2. Elenco degli specialisti da coinvolgere

Tipo di GSD	Specialisti
GSD I	pediatra, dietista, nefrologo, radiologo, gastroenterologo, epatologo, cardiologo psicologo, endocrinologo, genetista, neuropsichiatra.
GSD III e GSD IX	pediatra, dietista, cardiologo, epatologo radiologo, psicologo, endocrinologo, genetista.
GSD IV e GSD VI	pediatra, dietista, epatologo, cardiologo, fisiatra, radiologo, psicologo, genetista,
Fanconi-Bickel	pediatra, nefrologo, radiologo, dietista, fisiatra, endocrinologo, ortopedico, psicologo, genetista

3. Terapia

GSD I

Terapia dietetica

Evitare ipoglicemia ed iperlattacidemia mediante pasti frequenti, nutrizione enterale notturna (NEN) con sondino nasogastrico o gastrostomia (da evitare nella GS tipo 1 b per il rischio di malattia cronica intestinale e infezioni locali) e integrazione orale con amido di mais crudo. Un adeguato compenso metabolico consente una crescita staturponderale adeguata e limita le complicanze a breve e lungo termine. La dieta deve essere suddivisa in pasti frequenti (ogni 3 ore), deve essere ad alto contenuto di carboidrati complessi in grado di coprire il teorico tasso di produzione endogena di glucosio e il fabbisogno calorico per età, priva di fruttosio, saccarosio e galattosio (poiché fruttosio, galattosio e glicerolo necessitano della G6Pasi per essere convertiti in glucosio pertanto esacerberebbero l'iperlattacidemia) e ipolipidica, addizionata di carboidrati complessi a basso indice glicemico (amido di mais crudo 0.25-1.5 g/kg) durante il giorno in associazione con NEN per più di 10 ore. In alternativa alla NEN può essere utilizzata la supplementazione notturna con amido di mais crudo ogni 4 ore. La dieta deve essere inoltre supplementata con calcio e vitamina B1. Nella GSD1b occorre considerare che la richiesta di glucosio giornaliero è maggiore del 25% rispetto al tasso teorico di produzione endogena di glucosio, a causa dell'infiammazione cronica.

La glicemia a digiuno deve essere mantenuta tra 70-90 mg/dl e ad 1 ora dal pasto inferiore o uguale a 120 mg/dl. Da evitare sorbitolo e maltitolo. Sostanze sintetiche a base di saccarina, ciclamato o aspartame e sostanze sintetiche a base di xilitolo sono consentite. Il lattato ematico dovrebbe essere mantenuto <1.5 mmol/l, il lattato urinario <0.06 mmol/mol creatinina ≤0.4-0.6 mmol/l, trigliceridi, acido urico e funzione epatica dovrebbero essere mantenuti nel range della norma.

In Appendice III è proposto uno schema dietetico differenziato per età del paziente.

Nutrizione Enterale Notturna (NEN)

La NEN prevede un apporto continuo di glucosio per mantenere la glicemia tra 80-90 mg/dl.

- Apporto: circa 1/3 del fabbisogno calorico giornaliero (corrispondente al fabbisogno durante il riposo notturno)
- Composizione: latte adattato delattosato o latte di soia senza saccarosio + miscela di maltodestrine
- Diluizione: da 0,7 Kcal/ml a 1 Kcal/ml
- Inizio: 1 h dopo l'ultimo pasto della giornata
- Fine 15 minuti prima di colazione

L'Amido di mais (o maizena) deve essere assunto esclusivamente crudo.

- Si assume circa 1 ora dopo l'inizio del pasto
- Deve essere crudo e sciolto in acqua o latte (non scaldato) in un rapporto amido:acqua = 1:2
- La quantità è in rapporto al peso corporeo e all'età (si veda schema sopra citato)
- Il suo apporto calorico deve essere compreso nel calcolo delle calorie giornaliere
- Si somministra sopra i 6 mesi di età poiché prima non è facilmente digerito, iniziando con basse dosi (0.25/kg)
- Nonostante ciò alcuni rari pazienti non lo tollerano e presentano sintomi gastro-enterici e da malassorbimento che in genere scompaiono dopo qualche giorno

È attualmente in commercio un amido di mais crudo modificato (nome commerciale Glycosade), che risulta più digeribile e sembra garantire una maggiore tolleranza al digiuno. Quest'ultimo dato è in corso di valutazione e potrebbe essere variabile da paziente a paziente.

In caso di emergenza ipoglicemica per:

- Maggior dispendio energetico (stress, infezioni)
- Ridotta assunzione di alimenti
- Ridotta assimilazione (vomito-diarrea)

occorre somministrare glucosio in soluzione per bocca o per sondino naso gastrico (SNG) (ad esempio: 5-10 ml al 33% secondo glicemia, età, peso). In caso di ospedalizzazione potrà essere iniziata una infusione di Glucosata al 10 % in base ai fabbisogni di glucosio/kg/minuto elencati nello schema soprastante e volti a mantenere la glicemia tra 80-90 mg/dl. Inutile e potenzialmente dannoso somministrare glucosio per via endovenosa in maggiori concentrazioni.

In caso di attività sportiva:

- se prima dell'attività la glicemia è > 90 mg/dl, assumere una dose extra (15-30 g) di carboidrati a lento assorbimento (pane, cracker, grissini) a metà attività.

- se prima dell'attività la glicemia è < 90 mg/dl, assumere una dose di 15 g di carboidrati a lento assorbimento (pane, cracker, grissini) prima dell'attività sportiva e 15-30 grammi a metà attività.

In caso di gravidanza e parto occorre:

- monitorare attentamente pasti e profilo glicemia/lattato
- a volte è necessario ritornare alla NEN
- al parto è necessaria un'infusione di glucosata al 10% per mantenere la euglicemia

Terapia medica

Secondo necessità possono essere somministrati ACE inibitori se persiste microalbuminuria per più di 3 mesi, allopurinolo in caso di iperuricemia, niacina e fibrati in caso di ipertrigliceridemia, vitamina D in caso di rachitismo, citrato per prevenire nefrocalcolosi e nefrolitiasi. G-CSF e vitamina E in caso di GSD1b (vedi tabella 3).

GSD III (forma epatica)

Terapia dietetica (indicazioni valide anche per i pazienti affetti da GSD IX):

La terapia è dietetica, atta a mantenere la euglicemia mediante pasti frequenti e con l'aggiunta di amido di mais crudo. I tempi di tolleranza al digiuno sono più lunghi rispetto alla GSD I, ma i pasti devono comunque essere piuttosto frequenti (almeno 4 con spuntino notturno integrato con amido di mais). Nella GSD III è consigliata altresì una dieta moderatamente iperproteica (3g/kg/die) dato che la gluconeogenesi funziona normalmente; tale dieta serve anche per preservare la massa muscolare. La composizione della dieta consigliata è: 15-20% di proteine, 20 - 25% di lipidi e 55 - 60% di carboidrati. Il fabbisogno calorico deve essere garantito in base all'età ed al peso ideale. Galattosio ed fruttosio possono essere assunti liberamente. Da limitare il consumo di carboidrati semplici come in tutte le glicogenosi perchè stimolano la secrezione insulinica. La somministrazione di amido di mais crudo deve essere limitata al fabbisogno minimo per prevenire l'ipoglicemia, in quanto il consumo in eccesso peggiora la miopatia. Solo pochi bambini necessitano della NEN per mantenere il controllo glicemico. Per le indicazioni riguardo ad amido di mais, NEN e terapia di emergenza si veda il paragrafo relativo alla GSD I.

GSD IV (forma epatica)

Non esiste trattamento specifico per la GSD IV; l'unico approccio terapeutico efficace è il trapianto di fegato nelle forme epatiche gravi.

Terapia dietetica: sono stati riportati parziali effetti terapeutici con terapia dietetica simile a quella della GSD I.

Terapia farmacologica: sintomatica

GSD VI

Terapia dietetica: la terapia è dietetica, atta a mantenere la euglicemia mediante pasti frequenti e con la somministrazione di maizena o amido di mais. Per la GSD VI, la dieta è generalmente praticata durante i primi anni di vita, ma nelle epoche successive può non essere più necessaria. Occorre comunque evitare il digiuno prolungato e favorire l'alimentazione in caso di infezioni intercorrenti.

Per le indicazioni riguardo ad amido di mais, nutrizione enterale e terapia di emergenza si veda il paragrafo relativo alla GSD I. Una dieta ricca di acidi grassi poli-insaturi è utile per prevenire l'iperlipidemia.

Terapia farmacologica: potrebbe essere necessaria una terapia per la iperlipidemia.

GSD IX

Terapia dietetica: per le indicazioni riguardo l'assunzione di amido di mais, la nutrizione enterale e la terapia di emergenza si veda il paragrafo relativo alla GSD I.

Terapia farmacologica: come nella GSD III. Si veda tabella 3.

Sindrome di Fanconi-Bickel

Terapia dietetica: la dieta è simile a quella per GSD I, normocalorica con pasti piccoli e frequenti, associata a somministrazione di maizena cruda. Il fruttosio può essere assunto liberamente. La dieta prevede una restrizione di galattosio. Come in tutti i tipi di GSD a ridotto contenuto di galattosio, il consumo di acque calciche costituisce una minima fonte di calcio in alternativa a latte e derivati.

Terapia farmacologica: il trattamento è sintomatico e prevede il compenso della sindrome renale attraverso il ricambio di acqua ed elettroliti. Per prevenire il rachitismo ipofosfatemico è essenziale la somministrazione di fosfato associato a

vitamina D. Il fosforo infatti è velocemente eliminato dal tubulo e, soprattutto nei primi anni di vita, deve essere il più possibile mantenuto a livelli ematici pre-somministrazione superiori a 3,5 mg/dl.

Tabella 3. Terapia medica

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la Terapia	Criteri per terminare la terapia
GSD Ia e GSD Ib - Allopurinolo	100-300 mg o più/die in base all'andamento	Iperuricemia	/
- Fibrati	/	Ipertrigliceridemia	/
- Statine	/	Ipercolesterolemia	/
- Calcio	1000 mg	Supplementazione per la restrizione di lattosio nella dietoterapia	/
- Vitamina D	/	Osteopenia/osteoporosi	/
- Bifosfonati	/	Osteopenia/osteoporosi	/
- Ramipril	In base al quadro renale e pressorio	Iperfiltrazione, microalbuminuria/proteinuria	Riduzione importante pressione arteriosa
- Eventuale terapia antiipertensiva combinata	/	Iperensione	/
GSD Ib - Filgastrim (G-CSF)*	3 gamma/Kg die Se si raggiunge l'obiettivo in 5-7 giorni mantenere la dose. Se mancata risposta in 5-7 giorni aumentare di 2 gamma/Kg die ogni 5-7 giorni fino a neutrofili > 1.0x10 ⁹ /L	Neutropenia grave (<500 mm ³). Infezioni o afte ricorrenti. L'obiettivo è di mantenere i valori di Neutrofili stabilmente >1.0x10 ⁹ /L e <5.0x10 ⁹ /L	In caso di Neutrofili >5.0x10 ⁹ /L, ridurre il dosaggio fino alla dose minima efficace
GSD Ib - Vitamina E	600 mg/die in prepubertà, 900 mg/die in pubertà	Neutropenia	/
GSD III - Allopurinolo	100-300 mg o più/die in base all'andamento	Iperuricemia	/
- Calcio	1000 mg	Supplementazione per la restrizione di lattosio nella dietoterapia	/
- Vitamina D	In base al paziente	Osteopenia/osteoporosi	/
- Bifosfonati	In base al paziente	Osteopenia/osteoporosi	/
- Beta bloccanti	In base al paziente	Cardiomiopatia ipertrofica	/
Fanconi-Bickel - Fosforo (esafosfina)	In genere per os secondo necessità e distribuito nell'arco della giornata al fine di garantire una adeguata fosforemia	Dalla diagnosi per prevenire il rachitismo	/
- Vitamina D	Secondo necessità	Dalla diagnosi per prevenire il rachitismo	/
- Calcio	In genere per os secondo necessità e distribuito nell'arco della giornata al fine di garantire un adeguato metabolismo calcio/fosforo	Dalla diagnosi per prevenire il rachitismo	/
Potassio citrato e potassio cloruro	In genere per os secondo necessità e	Dalla diagnosi valutando i valori degli	/

	distribuito nell'arco della giornata al fine di garantire una adeguata potassiemia	elettroliti plasmatici	
- Allopurinolo	Secondo necessità	In relazione all'uricemia	/

* Il G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating-Factor), fattore di crescita dei neutrofilo, stimola la proliferazione dei precursori mieloidi, promuove la differenziazione degli stessi a neutrofilo maturi e ne favorisce la loro sopravvivenza. Studi di fase I-III hanno dimostrato che la sua efficacia nell'aumentare il numero di neutrofilo correla con una riduzione del numero delle infezioni in pazienti con neutropenia congenita grave, neutropenia ciclica e neutropenia idiopatica grave. Nella glicogenosi Ib la modalità di somministrazione è più frequentemente continuativa indipendentemente da eventi infettivi, con somministrazione giornaliera o intermittente. In alcuni casi si somministra episodicamente quando si verificano eventi infettivi e/o in occasione di interventi chirurgici.

Tabella 4. Interventi chirurgici

Tipo di intervento	Indicazioni
GSD I - Trapianto epatico	Insufficienza epatica e/o neoplasia maligna epatica secondarie alla cirrosi, non controllo della malattia con ricorrenza di gravi ipoglicemie nonostante la dietoterapia e la terapia.
- Trapianto fegato-rene	Insufficienza renale. In questo caso oltre a curare l'aspetto renale, si cura anche il difetto enzimatico a livello epatico.
- Asportazione adenomi	Aumento dimensionale, lesione sospetta per malignità
- Asportazione di calcoli renali/frantumazione	Coliche renali
GSD III - Trapianto epatico	Insufficienza epatica e/o neoplasia maligna epatica secondarie alla cirrosi, non controllo della malattia con ricorrenza di gravi ipoglicemie nonostante la dietoterapia e la terapia; aumento dimensionale adenomi.
GSD IV - Trapianto epatico	Può essere proposto nelle forme gravi, senza interessamento cardiaco. In alcuni casi vi è progressione della malattia in altri organi, specie a livello cardiaco, in altri casi invece i depositi di glicogeno anomalo diminuiscono anche a livello del sistema nervoso, dei muscoli e del cuore.
- Trapianto cardiaco	Insufficienza cardiaca da cardiomiopatia ipertrofica
GSD IX - Trapianto epatico	Insufficienza epatica e/o neoplasia maligna epatica secondarie alla cirrosi, non controllo della malattia con ricorrenza di gravi ipoglicemie nonostante la dietoterapia e la terapia; aumento dimensionale adenomi.
Fanconi-Bickel - Trapianto renale	Insufficienza renale terminale

Forme prevalentemente muscolari

1. Inquadramento della malattia

GSD II (MIM #232300 e MIM # 300257)

La GSD II (malattia di Pompe - MIM #232300) è una malattia da accumulo lisosomiale dovuta al deficit di alfa-1,4-glucosidasi acida (o maltasi acida lisosomiale), che idrolizza il glicogeno in unità di glucosio e il cui deficit comporta un accumulo intra-lisosomiale di glicogeno. La frequenza della malattia è di circa 1 su 40.000 (suddivisa però in 1 su 138.000 per la forma infantile e 1 su 57.000 per la forma dell'adulto). Il gene (GAA) è localizzato sul cromosoma 17q23. L'eterogeneità clinica dipende dall'eterogeneità delle mutazioni, alcune delle quali sono più comuni. La trasmissione è autosomica recessiva. Nonostante il deficit enzimatico sia ubiquitario, è espresso solo a livello di alcuni organi (soprattutto muscolo cardiaco e muscolo scheletrico). A seconda dell'età di insorgenza e della severità clinica si distinguono la forma classica infantile e la forma tardiva o late onset.

La forma "classica" infantile è la più grave e si manifesta prima dei 3 mesi di vita con grave ipotonia, difficoltà alla suzione/deglutizione, macroglossia, cardiomiopatia ipertrofica, epatomegalia e insufficienza respiratoria, con necessità di ventilazione meccanica. In assenza di trattamento la malattia è fatale entro 1-2 anni di vita a causa di insufficienza cardio-respiratoria.

Le forme più tardive ad esordio giovanile e adulto hanno una espressione clinica più lieve, ma sono comunque caratterizzate da un indebolimento muscolare progressivo che può portare all'incapacità di deambulare e all'insufficienza respiratoria.

Le forme tardive solo raramente manifestano cardiomiopatia che invece rappresenta un sintomo costante e grave nelle forme precoci.

Esistono tuttavia una serie di fenotipi clinici "non classici" o "intermedi", espressione di un continuum fenotipico che varia dalle forme più gravi a quelle con decorso attenuato. Sono inoltre descritte osteoporosi e scoliosi secondarie alla miopatia, e alcuni casi di arteriopatia dilatativa e formazione di aneurismi cerebrali nella GSD II, sebbene al momento la reale incidenza di tali complicazioni vascolari sia sconosciuta. È riportata inoltre la presenza di ipoacusia neurosensoriale nelle forme infantili e, secondo dati recenti, anche nelle forme adulte.

La GSD IIb (o malattia di Danon o pseudo-Pompe) (MIM # 300257) è dovuta a deficit di LAMP-2, a trasmissione X-linked, coinvolge muscoli scheletrici e cuore ed esordisce dopo la prima decade di vita. A differenza della malattia di Pompe, i pazienti possono presentare ritardo mentale.

GSD III (forma epatomuscolare) (MIM #232400)

La GSD III è dovuta al deficit dell'enzima amilo1,6 glucosidasi o enzima deramificante. Tale deficit porta all'accumulo nel fegato di glicogeno con un'anomala conformazione (glicogeno con ramificazioni molto corte) lesiva per l'epatocita e che porta progressivamente ad una fibrosi periportale e spesso alla cirrosi epatica. La GSD III comprende circa 1/4 di tutte le GSD ed ha una incidenza in Europa di circa 1 su 83.000 - 100.000 nati (fanno eccezione le isole Faroe dove l'incidenza è di circa 1 su 3600 a causa di un "effetto fondatore"). È un deficit genetico a trasmissione autosomica recessiva. La GSD III comprende due principali sottotipi: la GSD IIIa che colpisce sia il fegato che il muscolo (85% dei casi) e la GSD IIIb che colpisce il solo fegato (15% dei casi). La variabilità fenotipica è dovuta alla differente espressione tissutale dell'enzima deficitario. Non è per il momento riportata una correlazione genotipo/fenotipo.

GSD IV (forma neuromuscolare o multisistemica) (MIM #232500)

La GSD IV (malattia di Andersen o amilopectinosi) è causata dal deficit di enzima ramificante (GBE), responsabile dell'accumulo di glicogeno a struttura anomala con poche o assenti ramificazioni, che richiama quella dell'amilopectina. La patogenesi del danno epatico non è ben chiara, ma si suppone che sia l'accumulo di glicogeno con struttura anomala a creare una reazione da corpo estraneo all'interno della cellula con conseguente rigonfiamento osmotico e morte cellulare. È una GSD rara e grave, a trasmissione autosomica recessiva e che coinvolge il fegato ed il muscolo e rappresenta circa lo 0.3% di tutte le GSD. Esistono varie forme di GSD di tipo IV. Tale eterogeneità clinica e tissutale potrebbe essere spiegata dalla presenza di mutazioni genetiche diverse che causano una differente espressione genica, tessuto-specifica, dei vari isoenzimi. Questa ipotesi, tuttavia, non spiega la differente espressione fenotipica in persone con lo stesso genotipo. È stato ipotizzato che la forma muscolare sia geneticamente eterogenea e che la malattia possa avere più di una eziologia biologica che contribuisce al medesimo fenotipo.

Nella GSD IV muscolare, altrimenti detta multisistemica, è stato fatto un tentativo di classificazione in 4 forme in base all'età di esordio dei sintomi:

- forma prenatale severa, caratterizzata da riduzione dei movimenti fetali, artrogriposi, ipoplasia polmonare, igroma cistico cervicale fetale, idrope fetale morte intrauterina; in questa forma non è descritto interessamento epatico.
- forma congenita neonatale caratterizzata da cardiomiopatia, iporefflessia, grave ipotonia Werdnig-Hoffmann-like e coinvolgimento neurologico dei centri respiratori. È stato descritto interessamento epatico non grave. L'attività enzimatica è assente nel tessuto muscolare, epatico, fibroblasti e leucociti. La morte sopraggiunge nella prima infanzia.
- forma infantile/giovanile che coinvolge il muscolo cardiaco e scheletrico con esordio variabile con intolleranza allo sforzo e/o insufficienza cardiaca; assente il coinvolgimento epatico.
- forma adulta che coinvolge principalmente il muscolo scheletrico (malattia dei poliglucosani) con un quadro clinico simile alla distrofia muscolare. Sono coinvolti anche il 1° e 2° motoneurone e in alcuni casi la malattia può presentarsi come sindrome piramidale, extrapiramidale, neuropatia periferica e deterioramento cognitivo.

GSD V (MIM #232600)

La GSD V (malattia di McArdle) è dovuta al deficit di fosforilasi muscolare. L'enzima cliva le alfa 1,4 glicosil unità, liberando G1P che viene utilizzato nella glicolisi anaerobica. I pazienti presentano una sindrome da intolleranza muscolare allo sforzo, mialgie, crampi, affaticamento e debolezza muscolare fino all'impotenza funzionale. Due tipi di esercizio scatenano le crisi miopatiche, anaerobio isometrico e aerobio intenso, mentre l'esercizio aerobio moderato è tollerato. Dopo l'esercizio, la metà dei pazienti presenta un aumento importante di creatin-chinasi (CK) e rhabdmiolisi con mioglobinuria (urine scure), che può esitare in insufficienza renale acuta, astenia e vomito. Tipico è il fenomeno del "second wind": dopo l'interruzione di un esercizio fisico per la comparsa di crampi e mialgie, i pazienti possono riprendere l'esercizio ad una intensità minore, dopo un breve riposo che comporta un aumento del trasporto di glucosio al muscolo per l'incremento del flusso sanguigno. Il fenotipo clinico è molto variabile e comprende forme infantili rapidamente fatali con ipotonia, debolezza muscolare generalizzata e insufficienza respiratoria progressiva e forme molto sfumate con debolezza muscolare e iperCPKemia. La trasmissione è autosomica recessiva, il gene PYGM mappa sul cromosoma 11q13.

GSD VII (MIM #232800)

La GSD VII (malattia di Tarui) è una rara malattia (circa 30 casi) che interessa principalmente i Giapponesi e gli Ebrei Ashkenazi. È dovuta al deficit dell'isoenzima muscolare della fosfofruttochinasi (PFKM sul cromosoma 12q13.3), enzima chiave della regolazione della glicolisi anaerobica, che comprende tre isoenzimi (presenti in muscolo, fegato e piastrine). I pazienti presentano intolleranza allo sforzo (stanchezza, debolezza muscolare, mialgie, crampi) più grave rispetto alla glicogenosi V, ma tipicamente non presentano il fenomeno del "second wind", essendo assente la glicolisi di cui la fosfofruttochinasi è un enzima cardine. I pazienti possono presentare vomito e mioglobinuria in corso di rhabdmiolisi. Poiché il metabolismo dell'eritrocita è strettamente dipendente della glicolisi, nella GSD VII si assiste ad una riduzione della capacità metabolica dell'eritrocita che presenta maggiore suscettibilità al danno. Ne risulta una emolisi compensata di basso grado (con aumento della bilirubina e dei reticolociti). È presente inoltre iperuricemia per la ridotta formazione di ATP dovuta all'alterazione della glicolisi. L'associazione di intolleranza allo sforzo e anemia emolitica è presente anche nel deficit di fosfoglicerato chinasi (gene PGK1 sul cromosoma Xq13), in cui può essere presente anche interessamento del sistema nervoso centrale. Della GSD VII esistono due varianti cliniche: una forma adulta che si manifesta con debolezza muscolare e iperCPKemia, e l'altra infantile che si manifesta con debolezza muscolare generalizzata e segni di coinvolgimento multisistemico (convulsioni, cecità corticale, opacità corneali, o cardiomiopatia).

GSD X, XI, XII, XIII

Le GSD X (deficit di fosfoglicerato mutasi - MIM #261670), XI (deficit di lattato deidrogenasi - MIM # 612933), XII (deficit di aldolasi - MIM #611881), XIII (deficit di enolasi - MIM #612932), sono malattie molto rare per le quali sono stati descritti pochi casi al mondo e pertanto non sono qui trattate in modo sistematico. La diagnosi e il trattamento clinico sono molto simili a quello delle altre glicogenosi muscolari.

L'incidenza complessiva è tra 1:20.000 e 1:40.000 nati vivi.

2. Diagnosi

2.1 Sospettare la malattia

Per le GSD muscolari i segni più comuni sono elencati di seguito:

- ipostenia muscolare
- aumento delle creatinichinasi (CK) plasmatiche e delle transaminasi (con LDH molto ridotto nella GSD XI)
- ridotta tolleranza allo sforzo fisico

Uno o più di questi elementi possono associarsi a: ipotonia muscolare, ipertrofia muscolare, cardiomiopatia ipertrofica, crampi e mialgie, mioglobinuria, insufficienza respiratoria di tipo prevalentemente restrittivo.

Sarà possibile, in base al giudizio clinico, effettuare le indagini in merito a GSD anche per casi dubbi il cui quadro clinico non corrisponde del tutto ai segni e sintomi sopra elencati.

GSD II

Nella forma infantile si osservano grave ipotonia, difficoltà alla suzione/deglutizione, cardiomiopatia ipertrofica ed epatomegalia; è tipica la macroglossia con tremori fini. Di fronte ad un neonato o ad un lattante "floppy" con cardiomiopatia deve sempre essere sospettata la malattia di Pompe e richiesto il dosaggio enzimatico della GAA.

Le forme tardive ad esordio giovanile e adulto sono in genere più lievi, comunque caratterizzate da un indebolimento muscolare progressivo.

GSD III

Sintomatologia ipoglicemica a 3-8 ore dal pasto; epatomegalia, rallentato accrescimento staturale-ponderale. Nell'infanzia vi è epatomegalia, a lungo termine può esservi cirrosi epatica ed in alcuni casi epatocarcinoma secondario alla cirrosi. I sintomi epatici possono attenuarsi dopo la pubertà.

I sintomi muscolari possono comparire insieme ai sintomi epatici o essere successivi alla pubertà. Vi è generalmente debolezza muscolare progressiva a partenza dai muscoli prossimali che si estende a quelli distali e può esitare in ipotrofia distale. Nella maggior parte dei casi di GSD IIIa vi è anche una compromissione cardiaca con ipertrofia settale/ventricolare di vario grado.

GSD IV (forma neuromuscolare o multisistemica)

- forma prenatale estremamente grave, con riduzione dei movimenti fetali, artrogriposi, ipoplasia polmonare e morte intrauterina con polidramnios, possibile igroma cistico cervicale fetale, idrope fetale; in questa forma non descritto interessamento epatico.
- forma congenita neonatale caratterizzata da cardiomiopatia, iporefflessia, gravissima ipotonia che ricorda la sindrome di Werdnig-Hoffmann (atrofia muscolare spinale - SMA di tipo I) e coinvolgimento neurologico. È stato descritto interessamento epatico non grave. L'attività enzimatica è assente nel tessuto muscolare, epatico, fibroblasti e leucociti. La morte sopraggiunge nella prima infanzia.
- forma infantile/giovanile coinvolgente il muscolo cardiaco e scheletrico ad età di esordio molto variabile con intolleranza allo sforzo e/o insufficienza cardiaca; assente il coinvolgimento epatico.
- forma adulta coinvolgente principalmente il muscolo scheletrico (malattia dei poliglucosani) con un quadro clinico simile alla distrofia muscolare. Sono coinvolti anche il 1° e 2° motoneurone e in alcuni casi la malattia può presentarsi come sindrome piramidale, extrapiramidale, neuropatia periferica e deterioramento cognitivo.

GSD V

Intolleranza muscolare allo sforzo, affaticamento e debolezza muscolare con mialgie, crampi e in casi gravi fino alla rabdomiolisi con mioglobinuria che può esitare in insufficienza renale acuta.

GSD VII

Intolleranza muscolare allo sforzo, stanchezza, vomito, debolezza muscolare, mialgie, crampi.

2.2 Criteri diagnostici

Dati di laboratorio

GSD II

Esami di I° livello

- Aumento CK, CK Mb, Mioglobinuria
- Ipertransaminasemia
- Aumento latticodeidrogenasi (LDH)

Esami di II° livello (da eseguire solo nel Presidio di riferimento)

- Dosaggio enzimatico: dosaggio alfa glucosidasi acida su fibroblasti cutanei (tessuto di elezione), leucociti e muscolo. Oggi esiste inoltre la possibilità di eseguire il dosaggio enzimatico su goccia di sangue essiccato (Dried Blood Spot, DBS). Il DBS può essere facilmente spedito al laboratorio di riferimento consentendo una maggior facilità e rapidità di diagnosi in neonati o bambini afferenti a strutture lontane dai laboratori specializzati. Il dosaggio in DBS si presta quindi ad uno screening selettivo da applicare a soggetti appartenenti a categorie a rischio per la malattia di Pompe, quali
 - 1) pazienti pediatrici e adulti affetti da cardiomiopatia ipertrofica;
 - 2) pazienti pediatrici ed adulti con segni clinici di miopatia;
 - 3) pazienti con riscontro occasionale di segni di citolisi muscolare (elevazione di CPK, AST,ALT,LDH).

In caso di valore dubbio è necessario effettuare il dosaggio su altro tessuto (leucociti o fibroblasti) e/o ricorrere alla conferma genetica.

Il dosaggio in DBS è, infine, potenzialmente applicabile a programmi di screening neonatale allargato.

Il livello di attività enzimatica residua nei fibroblasti in parte correla con la severità clinica, sebbene esistano numerose "atipie"

GSD III

Esami di I livello

- ipoglicemia chetotica a digiuno, iperlattacidemia post-prandiale, aumento delle transaminasi in assenza di alterazioni di altri test di funzionalità epatica, aumento di LDH, CK, mioglobina, CKMb e dislipidemia.

Esami di II livello (da eseguire solo nel Presidio di riferimento)

- test da carico di glucosio o galattosio orale: 2 g/Kg fino ad un massimo di 75 g da assumere in 5-10 minuti: si evidenzia un ulteriore aumento di lattato
- dosaggio glicogeno intraeritrocitario: si evidenzia un aumento del glicogeno
- dosaggio enzimatico: dosaggio dell'enzima amilo1,6 glucosidasi o enzima deramificante su sangue periferico (globuli rossi) e/o tessuto (epatico e/o muscolare).

GSD IV (forma neuromuscolare o multisistemica)

Esami di I livello

- Aumento CK, CK Mb, Mioglobinememia
- Ipertransaminasemia
- Aumento latticodeidrogenasi (LDH)

Esami di II livello (da eseguire solo nel Presidio di riferimento)

- Il dosaggio enzimatico dell'enzima ramificante può essere effettuato su fegato, muscolo, eritrociti, fibroblasti. Occorre ricordare però che il dosaggio enzimatico può non essere dirimente: in alcuni casi di GSD IV con forma epatica non progressiva si è rilevato un valore di attività residua enzimatica sovrapponibile a quella presente nei portatori sani.

GSD V

Esami di I livello

- Aumento CK, CK Mb, mioglobinememia in modo preponderante dopo esercizio fisico
- Mioglobinuria dopo esercizio fisico

Esami di II livello (da eseguire solo nel Presidio di riferimento)

- Test ischemico dell'avambraccio: mancato aumento di lattato
- Biopsia muscolare: accumulo di glicogeno e deficit di fosforilasi muscolare
- Analisi molecolare del gene PYGM (glicogeno fosforilasi muscolare)

GSD VII

Esami di I livello

- Bilirubina, aptoglobina, reticolociti (si associa una emolisi compensata con aumento di tali valori), acido urico, CK, transaminasi, mioglobina, mioglobinuria.

Esami di II livello (da eseguire solo nel Presidio di riferimento)

- Test ischemico dell'avambraccio: mancato aumento del lattato.
- Dosaggio enzimatico su muscolo e/o eritrociti.

Nota

In Appendice II è presentato l'elenco delle strutture dove effettuare i dosaggi enzimatici e le analisi di genetica molecolare.

Elementi strumentali

GSD II

- Radiografia (Rx) del torace
- Elettrocardiogramma (ECG), ecocardiogramma
- Elettromiografia (EMG)

GSD III

La diagnosi è fondamentalmente clinica e biochimica. L'ecografia epatica valuta la presenza di accumulo di glicogeno. L'ecocardiogramma accerta/esclude la presenza di cardiomiopatia ipertrofica. Gli esami strumentali (ecografia, RMN epatica, DEXA, ecocardiogramma) sono molto utili nel follow-up.

GSD IV (forma neuromuscolare o multisistemica)

- EMG
- ECG, ecocardiogramma
- Ecografia addome

GSD V, GSD VII

- EMG

Elementi genetici/biologia molecolare

GSD II

Il gene GAA dell'alfa glucosidasi acida è stato localizzato sul cromosoma 17q23. Alcune mutazioni sono più frequenti e per alcune di loro vi è una correlazione genotipo/fenotipo. Sono state identificate oltre 200 mutazioni patogenetiche e un gruppo di ricerca dell'Università Erasmus di Rotterdam ha compilato un elenco delle mutazioni note e della loro incidenza in diverse popolazioni e la correlazione con il fenotipo clinico. Tale elenco è consultabile online sul sito www.pompecenter.nl.

GSD III

È una malattia autosomica recessiva. Il gene, le cui mutazioni causano la GSD III è il gene AGL. È possibile effettuare l'analisi molecolare.

GSD IV

È una malattia autosomica recessiva. Il gene malattia sia per le forme muscolari che per quelle epatiche è il gene GBE che è stato mappato. È pertanto possibile effettuare l'analisi molecolare su sangue periferico. Una volta identificate le mutazioni nel probando è sempre bene, se possibile, procedere alla conferma dello stato di portatore sano dei genitori.

GSD V

La trasmissione ereditaria della GSD V è autosomica recessiva. Il gene PYGM (glicogeno fosforilasi muscolare) è stato localizzato sul cromosoma 11 (11q13), è stato clonato e sono state identificate varie mutazioni. La mutazione R49X è la più frequente nella popolazione caucasica.

GSD VII

La modalità di trasmissione è autosomica recessiva, sebbene siano stati riportati alcuni casi pseudodominanti in eterozigoti sintomatici. Il gene-malattia è il gene PFKM (fosfofruttochinasi muscolare) la cui analisi molecolare è disponibile.

Diagnosi prenatale

GSD II

La diagnosi prenatale è possibile sia mediante dosaggio dell'enzima alfa glucosidasi acida sulla biopsia del trofoblasto studiata con metodo diretto, sia mediante analisi del DNA estratto da villi coriali o amniociti una volta identificate le mutazioni nel caso indice.

L'esistenza di pseudodeficit, in rari casi, può complicare la diagnosi prenatale effettuata con il solo dosaggio enzimatico.

GSD IV

Identificando entrambe le mutazioni nel probando, è possibile procedere anche ad una eventuale diagnosi prenatale mediante DNA prelevato da villi coriali o da amniociti in occasione di ulteriori gravidanze della coppia. La metodica migliore per effettuare la diagnosi prenatale è l'analisi molecolare. Il dosaggio enzimatico fattibile su trofoblasto o sugli amniociti in coltura, può non essere dirimente: in alcuni casi di GSD IV (specie con forma epatica non progressiva) si è rilevato un valore di attività residua enzimatica sovrapponibile a quella presente nei portatori sani.

GSD V

La diagnosi prenatale è in teoria possibile mediante analisi del DNA estratto da villi coriali o amniociti una volta identificate le mutazioni nel caso indice. Per questo tipo di GSD, la diagnosi prenatale non è richiesta spesso poiché in genere la qualità di vita è buona/discreta fino all'età adulta e non vi è compromissione del sistema nervoso centrale.

GSD VII

La diagnosi prenatale è possibile mediante analisi del DNA estratto da villi coriali o amniociti una volta identificate le mutazioni nel caso indice.

Ulteriori elementi (non essenziali per la diagnosi)

GSD II

- Spirometria, misurazione delle pressioni respiratore massime alla bocca
- Risonanza magnetica nucleare (RMN) muscolare
- Biopsia muscolare per valutare l'aspetto istologico e per il dosaggio enzimatico

GSD III

Altre possibili complicanze possono essere: l'osteoporosi, l'iperuricemia, l'ovaio policistico, l'acidosi tubulare renale, la calcolosi renale, la proteinuria.

Qualora si effettuasse, la biopsia epatica può rivelare la presenza di depositi di glicogeno, fibrosi periportale e elementi istologici imputabili alla cirrosi epatica. Potrà essere effettuata anche la determinazione dello spettro del glicogeno su tessuto (epatico o muscolare).

GSD IV (forma neuromuscolare o multisistemica)

Nel caso sia effettuata, la biopsia epatica o muscolare, del nervo e delle ghiandole sudoripare evidenzia alla microscopia ottica materiale birifrangente PAS positivo diastasi resistente o parzialmente resistente e, al microscopio elettronico depositi di aggregati fibrillari simil-amilopectina.

GSD V

Biopsia muscolare: accumulo di glicogeno e deficit di fosforilasi muscolare o miofosforilasi.

GSD VII

Biopsia muscolare: dimostrazione istologica di accumulo di glicogeno a struttura anomala e del deficit enzimatico.

2.3 Follow-up

Tabella 5. Elenco degli esami/visite da proporre al paziente durante il follow-up clinico

Esame/Procedura	Indicazioni
- GSD II	
Visita medica ed esame obiettivo	Da individualizzare secondo necessità clinica
Esami ematochimici: CK, LDH, CKMb, Mioglobina, transaminasi, anticorpi anti-alfa glucosidasi Emogasanalisi arteriosa	Almeno ogni 6-12 mesi se in terapia enzimatica sostitutiva Da individualizzare secondo necessità ed almeno ogni 12 mesi se deficit spirometrici
Rx torace	Ogni 12 mesi o secondo necessità clinica
Ecocardiogramma, ECG	Ogni 3 mesi nelle forme infantili fino a 1-2 anni di vita, poi ogni anno Ogni 2 anni nelle forme giovanili e dell'adulto
Visita neurologica con valutazione mediante scale di forza muscolare	Ogni 3 mesi nelle forme infantili fino a 1-2 anni di vita, poi ogni anno Ogni 6-12 mesi nelle forme giovanili e dell'adulto
Valutazione fisiatrica	0-3 anni: ogni 3-6 mesi > 3 anni: ogni 6-12 mesi
Valutazione della deglutizione e dello stato nutrizionale	Ogni 3-6 mesi nelle forme infantili Ogni 2-3 anni nelle forme giovanili e adulte o secondo necessità
EMG	Basale pre-terapia, poi secondo necessità
Saturimetria e polisonnografia	Ogni 3-6 mesi nelle forme infantili
Spirometria e valutazione delle pressioni polmonari	Ogni 6 mesi nelle forme giovanili e dell'adulto
Audiometria	Ogni 2-3 anni nella forma infantile e nella forma adulta
Test del cammino	Ogni 6 mesi nelle forme giovanili e dell'adulto
RMN muscolare	Basale pre-terapia, poi ogni 2-3 anni nelle forme giovanili-adulte
RX rachide per valutazione scoliosi RX altri segmenti scheletrici	Secondo necessità Secondo necessità
- GSD III	
Anamnesi, esame obiettivo e controllo dietoterapia	0-3 anni: ogni 2 mesi 3-20 anni: ogni 3 mesi > 20 anni: ogni 6 mesi
Monitoraggio continuo della glicemia per 72 ore (mediante holter glicemico)	0-20 anni: ogni 1-2 mesi > 20 anni: ogni 3 mesi
Esami ematochimici: emocromo con formula, uricemia, colesterolo e trigliceridi, emogasanalisi venosa, profilo glicemia/lattato, insulina su 1-2 pasti, prove emogeniche, funzionalità epatica e renale, indici nutrizionali, elettroliti, calcio e fosforo, alfa fetoproteine, CEA	0-3 anni: ogni 2 mesi 3-20 anni: ogni 3 mesi > 20 anni: ogni 6 mesi
Analisi molecolare	Alla diagnosi
Ecografia dell'addome	0-10 anni: 1 volta all'anno > 10 anni: ogni 6 mesi
RMN addome con mezzo di contrasto, TC addome con mezzo di contrasto, valutazione pneumologica e spirometrica	Secondo necessità
Esofagogastroduodenoscopia (EGDS) per monitoraggio di eventuali varici esofagee	Ogni 2 anni se cirrosi epatica
ECG, ecocardiogramma, visita cardiologica	< 10 anni: ogni 3-6 mesi in base al quadro clinico > 10 anni: ogni 6-12 mesi ed in base al quadro clinico
Visita neurologica	Ogni 6-12 mesi
DEXA	> 5 anni: ogni 2-3 anni
- GSD IV	
Visita medica ed esame obiettivo	Da individualizzare secondo la necessità clinica
creatinfosfochinasi (CPK), lattatodeidrogenasi (LDH), mioglobina, transaminasi. Mioglobinuria, esame urine. Emogasanalisi arteriosa	Da individualizzare secondo necessità clinica Almeno ogni 6-12 mesi Da individualizzare secondo necessità clinica

Visita fisiatrica, ecocardiogramma, ECG, RM muscolare, Elettromiografia (EMG), visita pneumologica e spirometria, visita neurologica, Ecocardiogramma, ECG, RM muscolare, EMG, Rx rachide e altri segmenti scheletrici	Da individualizzare secondo necessità clinica
- GSD V e GSD VII Visita medica ed esame obiettivo	Da individualizzare secondo necessità clinica
Esami ematochimici: CK, LDH, CKMb, mioglobina, transaminasi Mioglobinuria, esame urine	Da individualizzare secondo necessità clinica Almeno ogni 6-12 mesi
Emogasanalisi arteriosa	Da individualizzare secondo necessità clinica
Visita fisiatrica, visita pneumologica e spirometria, visita neurologica	Da individualizzare secondo necessità clinica
Ecocardiogramma, ECG, RM muscolare, EMG	Da individualizzare secondo necessità clinica

Tabella 6. Elenco degli specialisti da coinvolgere

Tipo di GSD	Specialisti
GSD II	pediatra, cardiologo, pneumologo, neurologo fisiatra, dietista, ortopedico, radiologo, genetista, psicologo.
GSD III	pediatra, neurologo, dietista, endocrinologo, radiologo, psicologo, epatologo, genetista, cardiologo.
GSD IV	pediatra, neurologo, cardiologo, fisiatra, radiologo, psicologo, epatologo, genetista, dietista.
GSD V e GSD VII	pediatra, neurologo, fisiatra, dietista, nefrologo nell'emergenza

Transizione all'età adulta

Il paziente necessita di un team multidisciplinare che includa competenze diverse e figure professionali prevalenti a seconda dell'età e dell'interessamento d'organo.

3. Terapia

GSD II

Terapia dietetica

Sono stati proposti trattamenti dietetici iperproteici associati ad attività fisica, ma senza ottenere risultati significativi.

Terapia farmacologica

Oltre al trattamento sintomatico, dal 2006 è disponibile anche in Italia la terapia enzimatica sostitutiva (TES), con infusione endovenosa dell'enzima ricombinante alfa-1,4 glucosidasi acida, rhGAA (MYOZYME®). Tale terapia ha modificato radicalmente la storia naturale della Pompe classica infantile essendosi dimostrata efficace nell'aumentare la sopravvivenza, specialmente la sopravvivenza libera da ventilatore e migliorare la funzione cardiaca. Meno evidenti e più controversi sono gli effetti sul muscolo scheletrico: si ipotizza che la ridotta espressione del recettore di membrana provochi minore uptake enzimatico nel muscolo scheletrico. È inoltre verosimile che l'enzima ricombinante non sia in grado di intervenire laddove si è instaurato un danno cellulare irreversibile correlato con l'autofagia. Minori dati sono riportati riguardo alla TES nelle forma adulte, con risultati incoraggianti nei casi in cui la terapia è intrapresa precocemente.

Rispetto alla somministrazione, la dose consigliata è pari a 20 mg/kg/dose ogni 15 gg. La TES può essere effettuata in una struttura ospedaliera della ASL di appartenenza del paziente o, per scelta del paziente, presso il Centro di Riferimento Regionale. Il piano terapeutico deve comprendere una dettagliata relazione sull'indicazione clinica della terapia, il peso del paziente, la dose del farmaco con relativa modalità di somministrazione. Il Centro di Riferimento ha il compito di effettuare i controlli periodici necessari per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza della TES. Nel caso in cui il paziente decida di eseguire la TES presso il presidio ospedaliero della ASL di appartenenza, all'interno della struttura dovrà essere istituito il Centro infusore, che garantirà al paziente le infusioni della TES.

Sono possibili reazioni da Ipersensibilità/Reazioni anafilattiche associate all'infusione (IAR).

La maggior parte dei pazienti sviluppano anticorpi rivolti contro l'enzima ricombinante, il cui titolo correla inversamente

con la risposta terapeutica ed è un elemento prognostico sfavorevole. È consigliabile eseguire il dosaggio degli anticorpi anti-rhGAA periodicamente e prima dell'inizio della TES. Tale indagine è attualmente eseguita solo presso i laboratori della Genzyme Corporation situati in Olanda. Il Centro di Riferimento Regionale è responsabile dell'invio dei campioni presso tali laboratori per il dosaggio anticorpale.

A causa dei limitati effetti della TES sul muscolo scheletrico sono attualmente in studio terapie alternative orali basate su molecole con funzione di chaperone.

GSD III

Terapia dietetica

La terapia è in primis dietetica, atta a mantenere la euglicemia mediante pasti frequenti e con la somministrazione di amido di mais crudo. I tempi di tolleranza al digiuno sono più lunghi rispetto alla GSD I, ma i pasti devono comunque essere piuttosto frequenti (almeno 4 con spuntino notturno integrato con amido di mais). Nella GSD III è consigliata altresì una dieta moderatamente iperproteica dato che la gluconeogenesi funziona normalmente; tale dieta serve anche per preservare la massa muscolare. La composizione della dieta consigliata è: 20% di proteine, 20 - 25% di lipidi e 55 - 60% di carboidrati. Le Kcal devono essere adeguate in base all'età ed al peso ideale. Il galattosio ed il fruttosio si possono assumere liberamente. Da limitare gli zuccheri semplici come in tutte le glicogenosi.

Obiettivi della terapia dietetica:

Evitare ipoglicemia ed iperlattacidemia mediante pasti frequenti, nutrizione enterale notturna (NEN) con sondino nasogastrico e integrazione orale di amido di mais crudo. Ciò permetterà una crescita staturale-ponderale adeguata e di limitare le conseguenti complicanze a breve lungo termine. La composizione della dieta prevede 65-70% carboidrati, 10-15% proteine e 20% lipidi. Le calorie devono essere somministrate in base all'età ed al peso ideale. Le glicemie preprandiali devono essere mantenute tra 70-90 mg/dl e quelle ad 1 ora dal pasto inferiori o uguali a 120 mg/dl.

Sostanze sintetiche a base di saccarina, ciclamato o aspartame sono consentite, come anche le sostanze a base di xilitolo.

In Appendice III è proposto uno schema dietetico differenziato per età del paziente.

Nutrizione Enterale Notturna (NEN)

La NEN prevede un apporto continuo di glucosio per mantenere la glicemia tra 80-90 mg/dl.

- Apporto: circa 1/3 del fabbisogno calorico giornaliero (corrispondente al fabbisogno durante il riposo notturno)
- Composizione: latte adattato delattosato o latte di soia senza saccarosio + miscela di maltodestrine
- Diluizione: da 0,7 Kcal/ml a 1 Kcal/ml
- Inizio: 1 h dopo l'ultimo pasto della giornata
- Fine: 15-30 minuti prima di colazione

L'Amido di mais (o maizena) deve essere assunto esclusivamente CRUDO:

- Si assume circa 1 ora dopo l'inizio del pasto
- Deve essere crudo e sciolto in acqua o latte (non scaldato) in un rapporto amido:acqua = 1:2
- La quantità è in rapporto col peso corporeo e l'età (si veda schema sopra citato)
- Il suo apporto calorico deve essere compreso nel calcolo delle calorie giornaliere
- Si somministra sopra l'anno di età poiché prima non è facilmente digerito
- Si inizia con piccole dosi che vengono aumentate gradualmente (si veda schema sopra citato)
- Nonostante in alcuni pazienti provocano sintomi gastro-enterici e da malassorbimento.

È attualmente in commercio un amido di mais crudo modificato (nome commerciale Glycosade), che potrebbe essere più digeribile e garantire una maggiore tolleranza al digiuno. Quest'ultimo dato è in corso di valutazione e potrebbe essere variabile da paziente a paziente.

In caso di emergenza ipoglicemica per:

- Maggior dispendio energetico
- Ridotta assunzione di alimenti
- Ridotta assimilazione (vomito-diarrea)

occorre somministrare glucosio in soluzione per bocca o per sondino naso gastrico (SNG) (ad esempio: 5-10 ml al 33% secondo glicemia, età, peso). In caso di ospedalizzazione potrà essere iniziata una infusione di Soluzione Glucosata al 10 % in base ai fabbisogni di glucosio/kg/minuto elencati nello schema soprastante allo scopo di mantenere una glicemia tra 80-90 mg/dl. Inutile e potenzialmente dannoso somministrare glucosio per via endovenosa in maggiori concentrazioni.

In caso di attività sportiva:

- se prima dell'attività la glicemia è > 90 mg/dl, assumere una dose extra (15-30 g) di carboidrati a lento assorbimento (pane, cracker, grissini) a metà attività.
- se prima dell'attività la glicemia è < 90 mg/dl, assumere una dose di 15 g di carboidrati a lento assorbimento (pane, cracker, grissini) prima dell'attività sportiva e 15-30 grammi a metà attività.

In caso di gravidanza e parto occorre:

- monitorare attentamente pasti e profilo glicemia/lattato
- a volte è necessario ritornare alla NE continuata notturna
- al parto è necessaria un'infusione di glucosata al 10% per mantenere la euglicemia

GSD IV

Terapia dietetica non indicata.

Terapia farmacologica sintomatica.

GSD V

Terapia dietetica

La dieta iperproteica non sembra in grado di migliorarne l'evoluzione. Il trattamento di solito proposto consiste in un allenamento fisico controllato, finalizzato a sviluppare le capacità ossidative mitocondriali muscolari, associato ad una dieta a base di glucidi, che deve essere programmata in rapporto all'esercizio. L'ingestione di sucrosio prima dell'attività fisica migliora la tolleranza allo sforzo per il fatto che il sucrosio è rapidamente scisso in glucosio e fruttosio, entrambi passano il blocco enzimatico e contribuiscono alla glicolisi. Eventuale terapia di emergenza in caso di raddomiolisi.

GSD VII

Il trattamento consiste nell'evitare sforzi muscolari intensi.

Terapia dietetica

Da evitare sucrosio e pasti ricchi in carboidrati perchè riducono acidi grassi liberi e corpi chetonici, fonti energetiche alternative per il muscolo, e peggiorano l'intolleranza allo sforzo.

Tabella 6. Terapia medica

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia
GSD II		
- Allopurinolo	100-300 mg o più/die	In base all'andamento Iperuricemia
- Fibrati	In base al paziente	Ipertrigliceridemia
- Calcio	1000 mg	Supplementazione per la restrizione di lattosio nella dietoterapia
- Vitamina D	In base al paziente	Osteopenia/osteoporosi
- Bifosfonati	In base al paziente	Cardiomiopatia ipertrofica
- Beta bloccanti	In base al paziente	

Nota: qualunque farmaco sia necessario per la sopravvivenza e/o il miglioramento della qualità di vita del paziente.

Tabella 8. Interventi chirurgici

Tipo di intervento	Indicazioni
GSD II	
- Allungamento tendineo	Secondario ad eventuale atrofia muscolare
- Eventuale posizionamento port-a-cath	Se difficoltà di accesso venoso per la terapia enzimatica sostitutiva
- Eventuale intervento per correzione scoliosi del rachide	Grave scoliosi
- Tracheostomia	Insufficienza respiratoria
- Gastrostomia endoscopica percutanea (PEG)	Grave disfagia
GSD III	
- Trapianto epatico	Insufficienza epatica e/o neoplasia maligna epatica secondarie alla cirrosi, non controllo della malattia con ricorrenza di gravi ipoglicemie nonostante la dietoterapia e la terapia.
- Trapianto cardiaco	Insufficienza cardiaca da cardiomiopatia ipertrofica

GSD IV (forma neuromuscolare o multisistemica) - Trapianto epatico	Può essere proposto nelle forme anche con interessamento epatico. In alcuni casi vi è progressione della malattia in altri organi, specie a livello cardiaco, in altri casi invece i depositi di glicogeno anomalo diminuiscono anche a livello di sistema nervoso centrale, muscoli e cuore.
- Trapianto di cuore	Insufficienza cardiaca da cardiomiopatia ipertrofica
GSD V - Fasciotomia	In caso di grave rabdomiolisi

Glicogenosi 0 (deficit di glicogeno sintetasi)

1. Inquadramento della malattia

Il deficit di glicogeno-sintetasi o glicogenosi tipo 0 (GSD 0) non è una glicogenosi propriamente detta, in quanto il deficit enzimatico dell'enzima glicogeno-sintetasi comporta una diminuzione delle riserve di glicogeno a livello epatico, e non un suo accumulo. È un deficit genetico molto raro a trasmissione autosomica recessiva, dovuta a mutazioni del gene GYS2, localizzato sul cromosoma 12p12.2. I sintomi clinici sono dovuti alla ipoglicemia che si manifesta a digiuno e comprendono pallore, letargia, nausea, vomito e talvolta convulsioni generalmente al mattino prima di colazione dopo il digiuno notturno, associati a chetonuria ed in assenza di iperlattacidemia e di iperalaninemia. Viceversa dopo il pasto, l'incapacità di convertire glucosio in glicogeno provoca iperglicemia e iperlattacidemia post-prandiali. Il deficit di glicogeno-sintetasi conferisce un fenotipo eterogeneo pertanto alcuni pazienti possono avere sintomi molto lievi. Le manifestazioni iniziali possono essere subdole e i bambini possono giungere all'osservazione medica per bassa statura, failure to thrive e iperlipidemia. L'iperglicemia post-prandiale e la chetonuria a digiuno possono essere confusi con segni di diabete all'esordio. La maggior parte dei bambini ha uno sviluppo cognitivo normale, ma in alcuni casi può derivare un ritardo psicomotorio (conseguenza di numerosi episodi di ipoglicemia). Il fegato presenta dimensioni normali poichè il difetto enzimatico non comporta accumulo di glicogeno nel fegato, benchè la steatosi sia frequente a causa dell'iperlipidemia. Nel difetto di glicogeno-sintetasi, la gluconeogenesi e la beta ossidazione degli acidi grassi funzionano normalmente e ciò spiega il decorso clinico più lieve rispetto alle altre GSD epatiche. Tuttavia, dopo digiuno prolungato, la chetonemia e gli alti livelli di acidi grassi liberi inibiscono il rilascio di alanina dai tessuti muscolari portando ad una riduzione dei precursori della gluconeogenesi e ad un peggioramento dell'ipoglicemia. L'abbondante chetonemia che si sviluppa in corso di digiuno è utilizzata come fonte energetica alternativa per il cervello e può spiegare perchè il ritardo psicomotorio è descritto solo nel 22% dei pazienti. La tolleranza al digiuno aumenta con l'età e gli adolescenti possono tollerare fino a 18 ore di digiuno. Le complicanze più frequenti sono bassa statura e osteopenia dovuta all'acidosi lattica cronica qualora non trattata. L'acidosi metabolica lieve dovuta all'iperlattacidemia post-prandiale può spiegare anche il modesto ritardo di crescita.

Le complicanze a lungo termine caratteristiche delle altre forme di glicogenosi, quali adenoma epatico, cirrosi, disfunzione renale e anomalie muscolari non sono descritte nella glicogenosi 0.

Deficit di glicogeno-sintetasi muscolare specifica (MIM #611556)

Sono stati descritti pochi casi isolati di deficit di glicogeno-sintetasi muscolare, dovuta a mutazioni del gene GYS1. Tali pazienti sono deceduti per morte improvvisa, anche in età infantile, o affetti da cardiomiopatia ipertrofica e miopatia. La diagnosi enzimatica è possibile sui fibroblasti coltivati e l'analisi molecolare del gene GYS1 è disponibile. Non vi è terapia specifica, ma solo palliativa come per le altre glicogenosi muscolari.

2. Diagnosi

2.1 Criteri diagnostici

Elemento diagnostico fondamentale e che differenzia la Glicogenosi 0 dalle altre glicogenosi epatiche è l'assenza di epatomegalia poichè il glicogeno non viene sintetizzato e di conseguenza non viene accumulato.

Esami di laboratorio

Esami di 1° livello

- Glicemia, lattato, chetonemia/chetonuria: mostrano ipoglicemia chetotica e normolattacidemia a digiuno, iperglicemia e iperlattacidemia post-prandiali.

Esami di 2° livello (da eseguire solo nel Presidio di Rete)

- Test da carico di glucosio orale con 1.75 g/Kg fino ad un massimo di 75 g da assumere in 5-10 minuti: provoca iperglicemia e iperlattacidemia
- dosaggio enzimatico
- analisi genetica

Esami strumentali

Ecografia addome: assenza di epatomegalia e di iperecogenicità.

Ulteriori elementi (non essenziali per la diagnosi)

Qualora necessario, la biopsia epatica dimostra livelli di glicogeno assenti o molto ridotti nel tessuto epatico e la riduzione della attività enzimatica della glicogenosi sintetasi-2 (enzima non espresso nel muscolo, negli eritrociti, nei leucociti o nei fibroblasti). Attualmente la biopsia epatica è stata sostituita dalla meno invasiva analisi molecolare. In pochi casi con analisi genetica negativa per mutazioni di GYS2, la conferma diagnostica è stata ottenuta attraverso biopsia epatica e analisi enzimatica.

2.2 Diagnosi differenziale

- Iperinsulinismo congenito (non chetonuria nè iperlattacidemia)
- GSD I (epatomegalia, iperlattacidemia a digiuno, non post-prandiale)
- Intolleranza ereditaria al fruttosio (ipoglicemia a digiuno e post-prandiale dopo assunzione di fruttosio, eventualmente associata a ipofosforemia post-prandiale).

2.3 Follow-up

Tabella 9. Elenco degli esami/visite da proporre al paziente per il follow-up clinico

Esame/procedura	Indicazioni
Visita medica e controllo dietoterapia, esame obiettivo	0-3 mesi: ogni mese 3 mesi-3 anni: ogni 3-6 mesi 3-18 anni: ogni 6-12 mesi
Monitoraggio continuo della glicemia per 72 ore (mediante holter glicemico)	0-3 mesi: ogni mese 3 mesi-3 anni: ogni 3-6 mesi 3-18 anni: ogni 6-12 mesi
Esami ematochimici: profilo glicemia/lattato, emocromo con formula, uricemia, colesterolo e trigliceridi, emogasanalisi, prove emogeniche, funzionalità epatica e renale, indici nutrizionali, elettroliti, calcio e fosforo, esami urinari.	0-3 mesi: ogni mese 3 mesi-3 anni: ogni 3-6 mesi 3-18 anni: ogni 6-12 mesi
Analisi molecolare	Alla diagnosi
Test di sviluppo psicomotorio	0-3 anni: ogni 6-12 mesi 4-18 anni: ogni 12 mesi
ECG, ecocardiogramma	Secondo necessità
Valutazione del metabolismo fosfo-calcico e DEXA, ecografia addome, visita fisiatrica	Secondo necessità

Elenco degli specialisti del team multidisciplinare

Pediatra, dietista, cardiologo, radiologo, psicologo, endocrinologo, neuropsichiatra, genetista.

Transizione all'età adulta

Il paziente necessita di un team multidisciplinare che includa competenze diverse e figure professionali prevalenti a seconda dell'età e dell'interessamento d'organo.

Esami genetici

La modalità di trasmissione è autosomica recessiva. L'analisi molecolare del gene GYS2 è disponibile in diversi paesi europei: Germania, Francia, Paesi Bassi, Gran Bretagna, Portogallo.

Esami biochimici

Studi biochimici sono possibile in diversi paesi europei: Italia (Padova), Francia, Germania, Spagna, Paesi Bassi, Lituania.

Diagnosi prenatale

La diagnosi prenatale è possibile mediante analisi del DNA estratto da villi coriali o amniociti una volta identificate le mutazioni nel caso indice e confermate allo stato di eterozigosi nei genitori. Nel caso in cui venga posta diagnosi prenatale di glicogenosi 0, è importante sottolineare ai genitori il fatto che la malattia è trattabile con la dietoterapia e non presenta le complicanze renali ed epatiche descritte nella glicogenosi tipo I (GSD I).

3. Terapia

Terapie mediche

Nella forma epatica di glicogenosi 0 il trattamento è sintomatico e consiste nella prevenzione dell'ipoglicemia attraverso una dieta ad elevato contenuto di carboidrati complessi e proteine (per avere una maggior disponibilità di precursori della gluconeogenesi), pasti frequenti e nei lattanti pasti a tarda sera, supplementazione con amido di mais crudo alla sera (1-1.5 g/Kg) o alimentazione enterale notturna con sondino naso-gastrico.

Nella forma muscolare di glicogenosi 0 ci si avvale di terapia farmacologica specifica in caso di cardiopatia ipertrofica.

Piano riabilitativo

In alcuni tipi di GSD, in particolare quelle muscolari, è prevista una psicomotricità/fisioterapia riabilitativa (è previsto anche il piano terapeutico riabilitativo per malattia rara analogo al piano terapeutico per i farmaci). In alcuni casi con grave cardiopatia può essere necessario richiedere una riabilitazione cardiologica (rarissimi casi di GSD 0 muscolare). Qualora vi sia indicazione, lo specialista fisiatra del Presidio di riferimento potrà stilare anche il piano terapeutico riabilitativo da consegnare alla ASL di appartenenza, che preveda fisioterapia continuativa sul territorio, nonché eventuali ausili per la marcia, prodotti antidecubito, etc.

Nota

Vaccinazioni

Nelle glicogenosi epatiche e muscolari il calendario vaccinale è il medesimo di ogni altro cittadino, senza indicazioni diverse rispetto alle usuali, né particolari controindicazioni. Per le glicogenosi muscolari con problematiche respiratorie e cardiache sono consigliate anche le vaccinazioni facoltative: antipneumococcica, anti-influenzale etc.

INTOLLERANZA EREDITARIA AL FRUTTOSIO

L'intolleranza ereditaria al fruttosio (IEF) è una malattia autosomica recessiva causata da mutazioni dell'enzima fruttosio-1,6-difosfato aldolasi (aldolasi B, ALDO-B), che comporta un accumulo di fruttosio-1-fosfato nel fegato, nel rene e nel piccolo intestino. L'aldolasi B catalizza la scissione di fruttosio-1-fosfato in diidrossiacetone fosfato e D-gliceraldeide nella via glicolitica e la reazione inversa nella via gluconeogenetica. L'enzima è espresso prevalentemente a livello di fegato, rene e piccolo intestino. Il gene che codifica per la aldolasi B è localizzato nella regione 9q22.3. Nei pazienti affetti da IEF il deficit dell'attività dell'aldolasi B rende impossibile la metabolizzazione del fruttosio, che di conseguenza si accumula nel fegato, nel piccolo intestino e nei reni. Il fruttosio accumulato nel fegato interferisce con l'attività di numerosi altri metaboliti epatici inibendo la trasformazione del glicogeno e la sintesi del glucosio. Per questo motivo un paziente affetto da IEF può andare incontro ad un grave e talvolta letale episodio di ipoglicemia in seguito alla ingestione di fruttosio o alla sua somministrazione per via endovenosa.

Questo PDTA si rivolge a tutti i pazienti con segni e sintomi sospetti per IEF (vedi sotto) nati nella regione Lazio o provenienti da altre Regioni. Associata a questo è anche la necessità di counselling genetico per i familiari del paziente. In considerazione della eterogeneità dell'età di esordio, la diagnosi di IEF può riguardare una popolazione di individui di età variabile dal lattante all'adulto

1. Inquadramento della malattia

La IEF si manifesta generalmente nella prima infanzia al momento dello svezzamento quando nella dieta del neonato vengono introdotti per la prima volta alimenti contenenti fruttosio, saccarosio o sorbitolo, presenti in gran quantità in frutta, verdura e nei preparati alimentari industriali. In questa fase la diagnosi precoce è molto importante. Nei bambini affetti da IEF, una prolungata ingestione di fruttosio può determinare un rapido peggioramento delle condizioni cliniche generali con un rapido coinvolgimento di fegato e reni che in alcuni casi può risultare fatale. I bambini in genere sviluppano una avversione naturale per tutti i cibi che contengono fruttosio: dolci, bevande zuccherate, frutta, verdura, ecc. Molti genitori, inconsapevoli che il rifiuto sia correlato alla IEF, tendono a forzare il bambino alla ingestione di tali cibi, e questo rende tale patologia pericolosa in età pediatrica.

Nei primi mesi di vita i sintomi che si presentano più frequentemente sono vomito, diarrea, rifiuto della alimentazione e ritardo di crescita. Altri sintomi sono ipoglicemia, shock e danno epatico. Con una assunzione prolungata di fruttosio gli episodi di ipoglicemia diventano più frequenti e il danno epatico e renale progredisce. I pazienti possono quindi presentare anemia, epatomegalia, emorragie intestinali, crisi convulsive e shock. I dati di laboratorio mostrano un quadro di danno epatico e renale con alterazione del metabolismo intermedio: si rilevano, infatti, livelli ematici ridotti di proteine totali, fattori della coagulazione, fosforo, glucosio, potassio, pH, bicarbonato, ed un aumento di transaminasi, bilirubina, acido urico, acido lattico. Si rileva inoltre anemia e trombocitopenia. I sintomi regrediscono con l'eliminazione del fruttosio dalla dieta.

Se la malattia non è diagnosticata nei primi mesi di vita, gli episodi acuti divengono più rari poiché il bambino sviluppa un'avversione agli alimenti ed alle bevande contenenti fruttosio. In tali casi la diagnosi è posta in età scolare ed il quadro clinico è caratterizzato da distensione addominale, epatomegalia e ritardo di crescita. Altri pazienti che seguono spontaneamente una dieta povera di fruttosio, sono diagnosticati per caso in età adulta. Non sempre la IEF si manifesta come malattia ad esordio acuto nell'epoca neonatale. Questo dipende dall'attività enzimatica residua dell'aldolasi B. Accanto alle forme gravi a manifestarne precoce, in cui l'attività enzimatica è assente o molto ridotta, ci sono forme ad esordio più tardivo e con caratteristiche cliniche molto più sfumate ed insidiose, che sono caratterizzate da un'attività enzimatica solo parzialmente ridotta. In questi casi spesso la diagnosi avviene in età adulta. Anche se generalmente gli adulti non diagnosticati hanno una spiccata avversione per i cibi contenenti fruttosio, la sua esclusione completa dalla dieta è spesso molto difficile. La continua ed inconsapevole ingestione di fruttosio contenuto in preparati industriali ed in molti alimenti è causa di continua sofferenza epatica e può, nel tempo, essere causa di problemi epatici, renali ed intestinali gravi. Molti pazienti adulti affetti da IEF sviluppano una sindrome da intossicazione cronica di fruttosio, caratterizzata da epatomegalia, steatosi epatica e tubulopatia renale.

La malattia ha un prevalenza stimata di 1: 20000 in Europa e mostra distribuzione panetnica.

2. Diagnosi

2.1 Sospettare la malattia

Tabella 10. Segni e sintomi sospetti per Intolleranza Ereditaria al Fruttosio

Crescita	Scarso incremento ponderale Bassa statura Malnutrizione
Alterazioni del metabolismo intermedio	Ipoglicemia Acidosi metabolica Acidosi lattica
Apparato gastrointestinale	Vomito ciclico Avversione ai dolci e alla frutta Epatomegalia Cirrosi Sanguinamento gastrointestinale
Cute	Ittero
Sistema nervoso	Convulsioni da ipoglicemia Coma Letargia Ritardo mentale (se non trattata)
Rene	Acidosi tubulare prossimale
Laboratorio	Deficit di Fruttosio-1,6, bifosfato aldolasi B Iperbilirubinemia Iperuricemia Iperuricosuria Glicosuria Aminoaciduria transitoria Ipofofatemia Fosfaturia Aminoaciduria transitoria Ipofofatemia Bicarbonaturia PH urinario elevato Aumento delle transaminasi Riduzione della sintesi epatica di proteine (albumina, fattori della coagulazione)

La diagnosi può essere sospettata sulla base della storia alimentare e del quadro clinico, correlando semplicemente i sintomi mostrati dal bambino con l'ingestione di cibi contenenti fruttosio, saccarosio o sorbitolo. Negli adulti può anche essere effettuata tramite l'esame della storia alimentare del paziente. Infatti questa mostrerà una avversione verso tutti i dolci e i cibi contenenti fruttosio, saccarosio e sorbitolo, con una scarsa presenza di frutta, verdura e dolci nella dieta. Il miglioramento del quadro clinico ottenuto con la eliminazione delle fonti di fruttosio, saccarosio e sorbitolo dalla dieta può essere un ulteriore elemento a favore della diagnosi.

L'esecuzione di due esami biochimici rinforza il sospetto diagnostico di una IEF.

- La cromatografia di screening degli zuccheri urinari: permette, nei soggetti affetti, di documentare presenza di sostanze riducenti nelle urine; tale test ha alta sensibilità ma bassa specificità
- L'isolettrofocusing della transferrina su siero o sangue adsorbito su cartoncino (lo stesso usato per lo screening neonatale): mostra un'alterazione delle specie glicosilate della transferrina; tale test ha alta sensibilità ma bassa specificità.

È inoltre possibile effettuare un test di tolleranza al fruttosio: il fruttosio viene iniettato per via endovenosa controllata, alla dose di 200 mg/kg di peso corporeo, in una soluzione al 20% in due minuti. Vengono quindi prelevati campioni di sangue a 0, (2), 5, 10, 15, 30, 45, 60 e 90 minuti per la determinazione dei livelli di glucosio e fosfato. Nei soggetti sani, il glucosio nel sangue aumenta del 0-40%, con minima o nessuna variazione dei livelli di fosfato. Nella IEF, il glucosio e il fosfato diminuiscono in 10-20 minuti. Tale test è potenzialmente molto pericoloso in quanto può indurre ipoglicemia

severa, convulsioni e coma. La scelta della sua esecuzione è di esclusiva competenza di un centro di riferimento per le Malattie Metaboliche, con monitoraggio accurato della glicemia e dopo posizionamento di un accesso venoso per la gestione dei casi. Con l'avvento delle tecniche di diagnosi molecolare è oggi fortemente sconsigliata l'esecuzione del test.

È sconsigliata l'esecuzione di un test di carico orale di fruttosio, in quanto meno affidabile e riproducibile.

2.2 Criteri diagnostici

Una volta sospettata una IEF, il medico può confermare la diagnosi con uno dei seguenti esami diagnostici:

- analisi dell'attività enzimatica dell'aldolasi B
- analisi molecolare del gene dell' aldolasi B

L'analisi dell'attività enzimatica dell'aldolasi B consiste nell'analizzare l'attività di tale enzima su campioni di tessuto di biopsia epatica. Questo test è invasivo e presenta un certo rischio.

L'analisi molecolare del gene dell'aldolasi B consiste nell'effettuare un prelievo di un campione di sangue dal quale viene poi estratto il DNA del paziente. Vengono quindi ricercate le maggiori mutazioni conosciute del gene dell'aldolasi B responsabili della intolleranza ereditaria al fruttosio. Due mutazioni: p.A150P, p.A175D sono prevalenti in Italia, mentre mutazioni quali: MDdelta4, N335K e delta-6 e x6 sono meno frequenti. Il test è considerato attendibile all'80-90% poiché non tutte le mutazioni sono state attualmente individuate. Questo significa che se il test risulta positivo il paziente è sicuramente affetto da IEF, mentre se risulta negativo potrebbe ricadere nel 10-20% di falsi negativi. In questo caos, se il quadro clinico fa comunque fortemente sospettare una IEF, deve essere effettuata analisi dell'attività enzimatica dell'aldolasi B, che è invece attendibile al 100%.

2.3 Follow-up

Elenco degli esami/visite da proporre al paziente durante il follow-up clinico:

- a) Controllo pediatrico con esame obiettivo generale completo (con rilevazione dei parametri auxologici) ogni 3 mesi nel primo anno di vita e successivamente ogni 6-12 mesi fino ai 14 anni, quindi annuale
- b) Controllo dietetico-nutrizionale contestuale alle valutazioni pediatriche (consulto multidisciplinare)
- c) Esami di laboratorio: emocromo, funzionalità epatica, funzione renale, acido urico, prove di coagulazione, isoforme della transferrina
- d) Ecografia addome completo ogni 6-12 mesi
- e) Valutazione della qualità della vita dei pazienti (eventuale utilizzo dei questionari CHQPF50 e/o PEDSQR per i bambini ed SF36 per gli adulti)

Elenco degli specialisti da coinvolgere:

- pediatra (sospetto diagnostico, gestione terapia)
- nutrizionista (counseling dietetico)
- internista (sospetto diagnostico nei pazienti adulti, gestione terapia)
- biologo molecolare (conferma genetica della malattia)
- genetista (counseling familiare)

Indicazioni: A seconda dell'attività di malattia e delle complicazioni

3. Terapia

La terapia consiste nell'eliminazione dalla dieta di tutte le fonti di fruttosio, saccarosio e sorbitolo. Il fruttosio è contenuto praticamente in tutta la frutta, ma è presente anche in molti alimenti e soprattutto sotto varie forme in diversi prodotti dietetici industriali o farmaci. Importante è anche evitare il digiuno prolungato, soprattutto nei periodi di stress. Di seguito è riportata la lista degli alimenti permessi (tabella 11) e di quelli non consentiti (tabella 12).

Tabella 11. Alimenti permessi nell'intolleranza ereditaria al fruttosio

VERDURE	Patate, lattughe, spinaci, bietola, sedano, agretti, asparagi, broccoletti, cicoria, funghi porcini, lenticchie, olive greche, olio di Gaeta, rughetta
CARNE	Tutte le qualità, purché non precotte, precucinate, conservate
PESCE	Tutte le qualità, fresco, congelato, eccetto il pesce panato dall'industria
UOVA	tutte
CEREALI	Pasta, iso, pasta all'uovo fatta in casa, grano, mais, segale, orzo, avena tapioca, cracker, fette biscottate
BEVANDE	Caffè, tè, acqua minerale
SPEZIE	Sale, pepe
FRUTTA	Succo di limone
GRASSI	Olio di oliva extra vergine, olio di semi, olio di mais, burro, margarina, lardo, strutto
LATTE	Vaccino, latte di capra, latte di soia, latte adattato contenente solo lattosio
FORMAGGI	Tutte le qualità, esclusi quelli preparati con aggiunta di zucchero, frutta o miele
ZUCCHERI	Destrosio, dextropur, glucosio, maltosio, saccarina, lattosio, maltodestrine
ALIMENTI PER L'INFANZIA	Crema di riso Miluris, liofilizzato di agnello Mellin

Tabella 12. Alimenti non consentiti nell'intolleranza ereditaria al fruttosio

Carne	Salsicce, wurstel e preparati industriali che contengono zucchero.
Pesce	Preparati industriali a base di pesce tipo polpa di granchio (surimi), polpette ecc. se contengono zucchero.
Affettati	Prosciutto cotto, bresaola e insaccati con zucchero.
Pane	Panini all'olio, crackers e altro pane contenente zucchero.
Frutta	Tutta la frutta anche quella secca e quella candita, i prodotti a base di frutta ed estratti da essa, succhi di frutta ecc.
Spezie	Basilico in polvere, rosmarino in polvere, prezzemolo, preparati per arrosto.
Uova	Nessuna
Latte e derivati	Derivati del latte con zucchero o frutta aggiunti
Cereali	Mais, farina di mais, polenta, molti prodotti commerciali che contengono zucchero aggiunto
Zuccheri e dolcificanti	Saccarosio (lo zucchero "classico"), fruttosio, levulosio, sorbitolo
Patate	Patate dolci
Vegetali	Pomodori, carote, mais, barbabietole, cicorie, indivia, vegetali in scatola con zucchero aggiunto.
Pasta e minestre	Pasta pronta o con vegetali proibiti aggiunti, minestre con brodo preparato con vegetali proibiti
Condimenti	Maionese (se contiene zucchero), mostarda ketchup, limone, salsa di pomodoro, pomodoro fresco e tutti i sughi pronti.
Dolci	Tutti i dolci e i gelati contenenti zucchero
Altri	Vino, birra, coca-cola, succhi di frutta, marmellate, conserve, sciroppi, miele, frutta sciroppata, soft-drinks comuni, alcolici e superalcolici che contengono zucchero.
Medicinali	Medicinali che contengono saccarosio, fruttosio, sorbitolo. Attenzione soprattutto agli sciroppi e ai granulati
DA NON ASSUMERE ASSOLUTAMENTE	Fruttosio, saccarosio, sorbitolo, xilitolo, caramello, maltitolo, mannitolo, isomalto, E150-E965-E241-E420-E967

I bambini affetti da IEF nei primi anni di vita iniziano a proteggere se stessi eliminando dalla dieta alcuni alimenti. Tale dieta, sebbene sufficientemente ristretta da prevenire i sintomi da intolleranza non impedisce il danno epatico ed il rallentamento della crescita. Per questo motivo, dopo la diagnosi, non ci si può basare sull'avversione del paziente nei confronti di alcuni alimenti, ma deve essere prescritta una dieta.

Prognosi

Iniziata la terapia dietetica il decorso clinico è caratterizzato da uno sviluppo intellettivo adeguato all'età e dalla normalizzazione della crescita staturale. I bambini piccoli spesso continuano ad avere epatomegalia per mesi ed anni nonostante una terapia adeguata. La ragione di tale andamento non è chiara ma può essere correlata con un grado di intolleranza particolarmente elevato a fonti nascoste di fruttosio e saccarosio. Con il trattamento dietetico, la prognosi è ottima, con normale crescita, sviluppo intellettivo e aspettativa di vita.

GALATTOSEMIA

1. Inquadramento della malattia

1.1 Definizione

Sotto il termine di galattosemia viene compreso un gruppo di malattie metaboliche genetiche rare, caratterizzate da difetti a carico del metabolismo del galattosio, che comportano una serie di sintomi variabili, che comprendono una malattia grave potenzialmente fatale (galattosemia classica), una forma lieve rara (deficit di galattochinasi) con cataratta, e una forma molto rara di gravità variabile (deficit di galattosio epimerasi), simile alla forma grave della galattosemia classica.

La principale via metabolica del galattosio è nota come via di Leloir ed è rappresentata da una serie di reazioni catalizzate da 3 enzimi:

- 1) galattochinasi (GALK)
- 2) galattosio-1- fosfato uridiltransferasi (GALT)
- 3) uridindifosfato galattosio- 4- epimerasi (GALE)

Le conseguenze biochimiche dei difetti genetici del metabolismo del galattosio sono rappresentate dall'aumento di galattosio e dei suoi metaboliti nei tessuti e nei fluidi corporei. Il quadro clinico della forma classica è rappresentato in epoca neonatale da una epatopatia con segni di severa insufficienza epatocellulare (ittero, ipoglicemia, coagulopatia, ipoalbuminemia) in alcuni casi associato a gravi crisi neurometaboliche e da severe complicanze a lungo termine. Sono state anche descritte forme con minore impegno clinico, fino a quadri oligosintomatici e con normale sviluppo.

I neonati in genere assumono oltre il 20% del fabbisogno calorico sotto forma di lattosio, un disaccaride formato da una molecola di glucosio e una di galattosio. In assenza dell'enzima galattosil-transferasi i pazienti non sono in grado di metabolizzare il galattosio-1-fosfato, l'accumulo del quale è il principale determinante del danno epatico, renale, e cerebrale. Il danno può colpire in utero i feti affetti di madri eterozigoti mediante il passaggio transplacentare del galattosio che origina dalla dieta delle madri o mediante produzione endogena di galattosio da parte del feto stesso.

1.2 Epidemiologia

L'incidenza della galattosemia classica o galattosemia di tipo I (OMIM # 230400) è compresa tra 1/23.000 e 1/44.000 (Bosch, 2006). In Italia l'incidenza complessiva della forma classica di galattosemia è risultata essere di 1:50.000 nelle aree in cui si effettua lo screening neonatale (Dionisi-Vici 2002). La seconda forma di galattosemia (galattosemia di tipo II) da deficit dell'enzima GALK (OMIM 230200) ha una incidenza stimata di 1/40.000-1/50.000. La terza forma di galattosemia (galattosemia di tipo III) causata da deficit dell'enzima GALE (OMIM 230350) ha un'incidenza che varia da 1/6.700 a circa 1/60.000 a seconda della popolazione (Alano e Coll. 1998); questa forma ha prognosi più benigna.

2. Diagnosi

2.1 Sospettare la malattia

In alcune regioni d'Italia si effettua lo screening neonatale per la galattosemia, analogamente a quanto previsto per fenilchetonuria, ipotiroidismo congenito e fibrosi cistica, con l'obiettivo di una diagnosi precoce volta a ridurre le complicanze della malattia.

Lo screening si basa sul dosaggio nello spot di sangue seccato di uno dei seguenti markers:

- galattosio
- galattosio + galattosio-1-fosfato
- Attività enzimatica GALT

In considerazione dell'intervallo di screening, nei casi gravi di galattosemia la diagnosi da screening può arrivare più tardi rispetto all'esordio clinico della malattia; occorre quindi che il Neonatologo mantenga sempre il sospetto clinico e non attenda, in caso di un quadro clinico in epoca neonatale compatibile con la galattosemia, il risultato delle screening attivando una autonoma procedura diagnostica.

2.2 Criteri diagnostici

I capisaldi della diagnosi della galattosemia sono i seguenti :

- 1) sospetto clinico sulla base di segni e sintomi;
- 2) accertamento biochimico mediante dosaggio dei metaboliti e dell'attività enzimatica;
- 3) conferma genetico-molecolare mediante individuazione delle mutazioni genetiche tramite sequenziamento genico diretto.

Segni e Sintomi clinici più comuni

- suzione ipovalida, scarso accrescimento
- vomito e diarrea
- ittero
- cataratta bilaterale
- letargia ed ipotonia
- epatomegalia
- encefalopatia
- pseudotumor cerebri
- sanguinamento eccessivo

Anomalie di laboratorio

- Disfunzione epatica
 - Aumento della bilirubina non coniugata o mista
 - Alterazione della funzionalità epatica
 - Alterazione delle prove di coagulazione
 - Aumento di aminoacidi plasmatici (in particolare fenilalanina, tirosina, metionina)
- Disfunzione tubulare renale
 - Acidosi metabolica
 - Galattosuria (dopo assunzione di cibi contenenti galattosio o lattosio) e glicosuria
 - Albuminuria
 - Aminoaciduria
- Alterazione del metabolismo dei carboidrati
 - Aumento galattosio plasmatico
 - Aumento del galattosio-1-fosfato intraeritrocitario
 - Aumento del galattitolo nel sangue e nelle urine
 - Anemia emolitica
 - Setticemia (particolarmente da Escherichia coli)

Accertamenti biochimici

- dosaggio del galattosio, del galattosio 1 fosfato e degli esosi totali

I test biochimici maggiormente utilizzati per lo screening neonatale sullo spot di sangue essiccato su carta sono:

- 1) il test microbiologico (Paigen et al J Lab Clin M 1982;99:895-907) per la determinazione di Galattosio + Gal-1P, non automatizzabile e suscettibile di interferenza da parte degli antibiotici;
- 2) determinazione del Gal + Gal-1P mediante fosfatasi alcalina e galattosio deidrogenasi (Orfanos AP et al Clin. Biochem. 1986;19:225-228);
- 3) determinazione degli esosi monofosfato totali (HMP) nello spot di sangue mediante spettrometria di massa tandem (Jensen UG et al Clin Chem 2001;47:1364-1372).

- dosaggio degli enzimi carenti

- GALT: due sono i metodi più comunemente utilizzati: il primo misura la capacità di un emolizzato di consumare uno dei substrati (UDPG) in presenza di galattosio-1-P, il secondo è un saggio fluorimetrico. La presenza della variante Duarte complica le determinazioni enzimatiche negli eterozigoti composti per alleli galattosemici classici e dell'allele Duarte. Valori di riferimento: tra 15 e 20 U/gHb; omozigoti per la variante Duarte ed eterozigoti per la variante classica tra 7.5 e 10 U/gHb; eterozigoti per la variante Duarte 12-16 U/gHb; doppi eterozigoti 2-6 U/gHb; omozigoti per la variante classica nessuna attività misurabile.
- GALK: la metodica più affidabile è quella radioisotopica descritta da Schutgens e Coll., 1978. Il metodo radioisotopico impiega galattosio [1- ^{14}C] e pertanto va eseguito solo presso strutture autorizzate. L'attività enzimatica dipende dal numero di reticolociti presenti nel campione ed è quindi più elevata alla nascita (circa tre volte) (Magnani e Coll., 1982) normalizzandosi al terzo anno di vita. Pertanto, con l'eccezione di campioni che presentano assenza totale di attività enzimatica, tutti gli altri vanno riferiti a controlli di età comparabile se si vogliono identificare possibili varianti e/o soggetti eterozigoti. Valori di riferimento 12.62 ± 2.64 mU/gHb (media \pm SD in 570 individui con età compresa tra 3 e 80 anni). Km per il galattosio 113 ± 11 μM ; Km per MgATP2- 320 ± 50 μM (Hum Hered. 1982;32(4):274-9.)
- GALE: la determinazione dell'attività enzimatica nei lisati eritrocitari è eseguita con metodica spettrofotometrica, i valori sono però al limite della sensibilità e pertanto è difficile distinguere con accuratezza i soggetti eterozigoti. Il dosaggio permette di discriminare tra omozigoti affetti e soggetti normali che dimostrano valori compresi tra 0.2 e 0.3 U/gHb.

Conferma genetico-molecolare attraverso studio delle mutazioni dei geni GALT, GALK1 e GALE

I geni GALT, GALK1 e GALE (localizzati rispettivamente sui chr. 9p13, 17q24, 1p36) codificano per i tre enzimi essenziali nel metabolismo del galattosio (vedi appendice I).

2.3 Follow-up

Elenco degli esami/visite da proporre al paziente durante il follow-up clinico

- Controllo pediatrico con esame obiettivo generale completo (con rilevazione dei parametri auxologici) ogni 3 mesi nel primo anno di vita e successivamente ogni 6-12 mesi fino ai 14 anni, quindi annuale
- Controllo dietetico-nutrizionale contestuale alle valutazioni pediatriche (consulto multidisciplinare)
- esami ematici di routine per funzionalità epatica, renale, e monitoraggio dei livelli di galattosio-1-fosfato come segue:
 - ✓ < 1 anno, ogni tre mesi;
 - ✓ 1-14 anni, ogni 6 mesi;
 - ✓ 14 anni, ogni anno.
- periodica valutazione dello sviluppo psicomotorio e del linguaggio utilizzando batterie di test adeguate all'età
- periodica valutazione della qualità della vita dei pazienti (eventuale utilizzo dei questionari CHQPF50 e/o PEDSQR per i bambini ed SF36 per gli adulti)
- DEXA età > 5 anni ogni 1-2 anni
- valutazione oftalmologica per esclusione di cataratta al momento della diagnosi e quindi ogni 6 mesi fino ai 3 anni di età, e successivamente una volta all'anno
- dosaggio nelle pazienti di FSH, LH e estradiolo ogni 6 mesi e quindi a 10 e 12 anni (proseguendo se necessario con controlli annuali)
- Riferire il paziente ad un endocrinologo pediatrico all'età di 10 anni. Eventuale inizio di trattamento ormonale sostitutivo dai 12 anni (o dai 13 se la ragazza ha bassa statura). I controlli ambulatoriali dovrebbero essere

effettuati ogni quattro mesi durante i primi due anni di trattamento ormonale e successivamente ogni sei mesi, monitorando:

- ✓ Sviluppo fisico e crescita, pressione sanguigna
- ✓ L'età ossea ogni anno nei primi anni dall'inizio del trattamento
- ✓ Ecografia pelvica (per le dimensioni uterine) all'inizio del trattamento e dopo due e quattro anni

Elenco degli specialisti da coinvolgere

- pediatra (sospetto diagnostico, gestione terapia)
- nutrizionista (counseling dietetico)
- internista (sospetto diagnostico nei pazienti adulti, gestione terapia)
- neurologo (sospetto diagnostico, gestione crisi neurologiche acute)
- biologo molecolare (conferma genetica della malattia)
- genetista (counseling familiare)
- psicologo (gestione delle problematiche connesse alla diagnosi di patologia rara e all'accettazione della dieta, valutazione qualità della vita, somministrazione di test psicometrici)
- endocrinologo (screening per comparsa insufficienza ovarica)
- oculista

3. Terapia

La terapia è dietetica e consiste nell'eliminazione dalla dieta del galattosio. La restrizione dietetica è sufficiente ad evitare il difetto di accrescimento e i danni epatici e renali dovuti alla malattia. La diagnosi precoce ha consentito di migliorare notevolmente la prognosi a lungo termine, che tuttavia lascia incertezze in quanto probabilmente influenzata da fattori epigenetici ed ambientali. Di particolare rilevanza è il riscontro anche nei soggetti trattati fin dalla nascita, di quadri variabili di ritardo dello sviluppo psicomotorio, con QI nel range 70-90, disprassia verbale, tremori e atassia che iniziano nell'adolescenza. Rilevante è anche l'incidenza nelle femmine di insufficienza ovarica che si presenta come pubertà ritardata e amenorrea. È stata anche riportata una ridotta massa ossea. Il problema dei casi con insorgenza neonatale di un quadro neurometabolico acuto e grave, appare ancora di difficile soluzione a causa della brevità dell'intervallo utile per la diagnosi e l'inizio di una terapia efficace in quanto è richiesto un complesso processo basato su interventi clinici e diagnostici (screening mirati, algoritmi dedicati) non dissimile da quello per la diagnosi di altre cause responsabili di scompenso metabolico in epoca neonatale.

4. Implementazione del PDTA

4.1 Modalità di ingresso al percorso

Gli appuntamenti per la prima visita possono essere prenotati tramite il CUP dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù telefonando al numero 0668181 con richiesta per "Ambulatorio di Patologia Metabolica".

In alternativa può essere contattata direttamente la Segreteria del Centro di Riferimento (CDR) situato presso il reparto di Patologia Metabolica dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, telefonando allo 0668592275 (lun-ven dalle ore 9.00 alle 12.00) e/o scrivendo all'indirizzo email segreteria.atmetabolica@opbg.net o ad uno degli indirizzi email posti in calce al PDTA. Sulla base dei sintomi riferiti il medico deciderà il percorso di accesso più adeguato (ambulatorio, day hospital o ricovero ordinario). La valutazione ambulatoriale è orientata, tramite i dati anamnestici, a stabilire il piano di approfondimento/conferma diagnostica tramite DH o ricovero ordinario per esecuzione di esami biochimici e strumentali specifici e consulti multidisciplinari. Questa parte è sviluppata dettagliatamente nel PDTA. Sia la valutazione ambulatoriale che di DH si concludono con una relazione per il MMG e per il paziente.

4.2 Aspetti assistenziali

Glicogenosi

- Nella Regione Lazio il centro di riferimento per la presa in carico dei pazienti pediatrici con Glicogenosi è l'Unità Operativa Complessa di Patologia Metabolica del Dipartimento di Medicina Pediatrica dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.
- La diagnosi genetica non è effettuabile nella Regione Lazio per cui tale studio deve essere eseguito presso altri centri.

- Esenzione da utilizzare nel processo diagnostico: 99

In caso vi fosse un sospetto diagnostico per glicogenosi sulla base dei criteri menzionati nel presente documento, le indagini diagnostiche potranno essere effettuate utilizzando il codice di esenzione R99 che corrisponde al codice di sospetta malattia rara.

- Esenzione dopo l'accertamento della diagnosi: codice CG060 da utilizzare per il certificato di malattia rara e per il piano terapeutico annuale.

Tale codice serve al malato per avere gratuitamente esami utili nel follow-up clinico, biochimico e strumentale e per i farmaci relativi alla patologia di base elencati nel piano terapeutico di ogni paziente.

- Fornitura gratuita prodotti dietetici

La fornitura di latti speciali e amido di mais deve essere gratuita in base alla prescrizione dietetica annuale.

- Proventi Legge 104/1992

Sulla base della gravità della patologia potrà altresì essere richiesta la possibilità di usufruire dei diritti previsti dalla Legge 104/1992 per il paziente o per suoi genitori (se paziente minorenne).

- Indennità integrative

Per alcuni tipi di glicogenosi epatiche la complessità della dietoterapia è tale da giustificare una indennità integrativa per i genitori le cui cure parentali sono indispensabili per garantire al figlio una buona prognosi ed evitare il più possibile una futura invalidità per le complicanze di una malattia trascurata.

- Invalidità

Sulla base della gravità della patologia potrà altresì essere valutata la presenza di invalidità.

- Apparecchiature e ausili

Nelle GSD muscolari possono essere necessari ausili per la deambulazione, presidi antidecubito, carrozzine. La maggior parte dei pazienti con GSD II arriva a necessitare di ventilazione assistita non invasiva. In caso di tosse ipoalveolare o assente è inoltre necessario utilizzare presidi che aiutino ad espellere le secrezioni bronchiali. Alcuni pazienti necessitano di PEG. In caso di necessità di supporto ventilatorio, il medico prescrittore (pneumologo) compilerà tutta la certificazione da consegnare alla ASL per avere tutte le apparecchiature necessarie (CPAP domiciliare o altra ventilazione non invasiva).

Per alcuni tipi di GSD epatiche è necessario un monitoraggio periodico delle glicemie da dito, dovrà pertanto essere prevista la fornitura gratuita di apparecchio per la misurazione da dito della glicemia, lancette pungidito e strisce reattive. Molti pazienti pediatrici affetti da glicogenosi epatica e quasi tutti i pazienti con glicogenosi I necessitano di apparecchiature (pompa da infusione, sacche, sondini etc), per la nutrizione enterale notturna, e in caso di malattia, anche diurna.

Piano riabilitativo

In alcuni tipi di GSD, in particolare quelle muscolari, è prevista una psicomotricità/fisioterapia riabilitativa (è previsto anche il piano terapeutico riabilitativo per malattia rara analogo al piano terapeutico per i farmaci). E' possibile in alcuni casi con grave cardiopatia la necessità di una riabilitazione cardiologica. Nelle glicogenosi muscolari potrebbe rendersi necessaria la fisioterapia respiratoria. Se vi è indicazione lo specialista fisiatra del Presidio di riferimento potrà stilare anche il piano terapeutico riabilitativo da portare alla ASL di appartenenza per poter effettuare la fisioterapia in modo continuativo presso una struttura vicina al domicilio, oltre a prescrivere eventuali ausili per la marcia, antidecubito, etc.

Intolleranza Ereditaria al Fruttosio

Nella Regione Lazio il centro di riferimento per la presa in carico dei pazienti pediatrici con IEF è l'Unità Operativa Complessa di Patologia Metabolica del Dipartimento di Medicina Pediatrica dell' Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma (responsabile Dott. Carlo Dionisi-Vici: carlo.dionisivici@opbg.net)

La diagnosi genetica non è effettuabile nella Regione Lazio per cui tale studio deve essere eseguito presso altri centri quali ad esempio:

- Dipartimento Assistenziale di Medicina di Laboratorio CEINGE Biotecnologie Avanzate, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Campania (responsabili Prof. Giuseppe Calcagno: calcagno@ceinge.unina.it; e Prof. Francesco Salvatore: salvatore@unina.it);
- U.O.C.D. Laboratorio di Genetica Medica, Dipartimento dei Servizi Diagnostici, Presidio Ospedaliero "Madonna delle Grazie" - Azienda Sanitaria di Matera, Basilicata (ASM) (Responsabile Dr. Domenico dell'Edera: aedra@libero.it);
- U.S.D. Diagnostica Molecolare Infettivologica, dipartimento dei Servizi diagnostici, Azienda Ospedaliera San Paolo, responsabili Dr. Maria Luisa Biondi: marialuisa.biondi@ao-sanpaolo.it Prof. Gian Vico Melzi D'Eril: gianvico.melzideril@ao-sanpaolo.it);
- Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie, Clinica di Neurologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer (responsabili dr. Maria Alice Donati: m.donati@meyer.it, Dr.ssa Elisabetta Pasquini: e.pasquini@meyer.it).

Sulla base della gravità della patologia o dei suoi esiti, potrà eventualmente essere richiesta la possibilità di usufruire dei diritti previsti dalla legge 104/1992 per il paziente o per suoi i genitori (se paziente minorenni).

Esenzione da utilizzare nel processo diagnostico: R99

Galattosemia

Nella Regione Lazio il centro di riferimento per la presa in carico dei pazienti pediatrici con galattosemia è l'Unità Operativa Complessa di Patologia Metabolica del Dipartimento di Medicina Pediatrica dell' Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma (responsabile Dott. Carlo Dionisi-Vici: carlo.dionisivici@opbg.net)

I centri di riferimento per lo screening neonatale sono:

1. Il Laboratorio Centrale C.R.I. (Croce Rossa Italiana) (responsabile Dr.ssa Alessandra Lelli: laboratorio.lc@tin.it);
 2. Il Laboratorio di Screening Neonatale presso il Policlinico Umberto I, Roma;
 3. La U.O.C. Laboratorio di Genetica Medica, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata (responsabili Dr Mario Bengala: mario.bengala@ptvonline.it , Prof. Giuseppe Novelli: novelli@med.uniroma2.it);
- Sulla base della gravità della patologia o dei suoi esiti, potrà eventualmente essere richiesta la possibilità di usufruire dei diritti previsti dalla legge 104/1992 per il paziente o per suoi i genitori (se paziente minorenni).
 - Esenzione da utilizzare nel processo diagnostico: R99

5. Le associazioni

Glicogenosi

Associazione Italiana Glicogenosi

Sito ufficiale: www.aig-aig.it

Intolleranza Ereditaria al Fruttosio

Associazione Intolleranza al fruttosio (AIF): <http://www.aifrut.it/>.

Galattosemia

Per la galattosemia non vi sono associazioni specifiche dei pazienti.

Elenco siti Internet Consultabili e Associazioni

- Galactosemia Support Group: 31 Cotysmore - Sutton Coldfield - West Midlands B75 6BJ - United Kingdom. Phone: (+44) 0121 378 5143
- Adult Metabolic Transition Project: depts.washington.edu/transmet/gal.html
- Association for Neuro-Metabolic Disorders (ANMD): PO Box 0202/L3220 - 1500 Medical Center Drive - Ann Arbor MI 48109-0202. Phone: 313-763-4697. Fax: 313-764-7502
- Children Living with Inherited Metabolic Diseases (CLIMB): Climb Building - 176 Nantwich Road - Crewe CW2 6BG - United Kingdom. Phone: (+44) 0870 7700 326. Fax: (+44) 0870 7700 327. Email: steve@climb.org.uk
<http://www.alspac.bris.ac.uk/galtdb/>
- AIMMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie ONLUS: info@aimmme.org
- COMETA ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie ONLUS: info@cometaasmme.org

Appendice I**Classificazione delle glicogenosi (da Smit GPA et al, 2006)**

TIPO	ENZIMA DEFICITARIO	EREDITARIETA'	TESSUTO COINVOLTO
Glicogenosi Ia Glicogenosi Ib	Glucosio-6-fosfato fosfatasi (G6Pasi) Trasportatore della glucosio-6-fosfato fosfatasi (G6PT)	Autosomica recessiva	Epatico
Glicogenosi II	alfa-glucosidasi acida o maltasi acida	Autosomica recessiva	Muscolare
Glicogenosi III	Amilo 1,6 glucosidasi o enzima deramificante	Autosomica recessiva	Epatico e muscolare
Glicogenosi IV	Amilo 1,6-1,4 transglucosidasi o enzima ramificante	Autosomica recessiva	Epatico e/o muscolare
Glicogenosi V	Miofosforilasi	Autosomica recessiva	Muscolare
Glicogenosi VI	Glicogeno fosforilasi epatica	Autosomica recessiva	Epatico
Glicogenosi VII	Fosfofruttochinasi	Autosomica recessiva	Muscolare
Glicogenosi per deficit di fosforilasi chinasi (VIII e IX)	Subunità della fosforilasi chinasi: subunità alfa subunità beta subunità gamma	X-linked (XL) Autosomica recessiva Autosomica recessiva	Epatico e muscolare Epatico e muscolare Epatico
Glicogenosi X	Deficit di fosfoglicerato mutasi	Autosomica recessiva	Muscolare
Glicogenosi XI	Deficit di lattato deidrogenasi	Autosomica recessiva	Muscolare
Fanconi-Bickel	Deficit trasportatore GLUT2	Autosomica recessiva	Epatico e renale
Glicogenosi XII	Deficit di aldolasi A	Autosomica recessiva	Muscolare
Glicogenosi XIII	Deficit di beta enolasi	Autosomica recessiva	Muscolare

Appendice II

Centri di riferimento regionali e centri extraregionali ai quali il nostro centro si rivolge per la diagnosi biochimica (dosaggio enzimatico su fibroblasti, leucociti, globuli rossi, tessuto muscolare ed epatico):

GSD II

Laboratorio di Malattie Neuromuscolari e Neurodegenerative, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Piazza S. Onofrio 4-00165-Roma

Responsabile del Laboratorio: Dott. Enrico Bertini; Telefono 0668592102-2104.

GSD V, VII

- Laboratorio di Biochimica e Genetica c/o Dipartimento di Scienze Neurologiche
Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico

Via Francesco Sforza, 35 -20122- Milano

Responsabile del Laboratorio: Prof. G. P. Comi; Tel. 02-55033807, 02-55033817

- Laboratorio di Genetica delle Malattie Neurodegenerative e Metaboliche

Istituto Neurologico Carlo Besta, Via Celoria, 11 -20100- Milano

Responsabili di Laboratorio: Dr. M. Rimoldi, Dr. F. Taroni; Tel. 02-23942203/2256/2257; Fax 022664236

E-mail: mrimoldi@istituto-besta.it

Analisi molecolare

GSD II

Laboratorio malattie Rare, Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare, Azienda Ospedaliero-Universitaria Santa Maria della Misericordia, Piazzale Santa Maria della Misericordia, 15-33100-Udine

Coordinatore del Laboratorio: Dott.ssa Andrea Dardis tel 0432554472 E-mail: dardis.andrea@aoud.sanita.fvg.it

GSD III, IV, V, VI, VII, VIII, IX (A1, A2, B, G2), X, XI, XII, XIII

Possono essere effettuate presso la Fondazione Stella Maris , IRCSS, Dipartimento Clinico di Neuroscienze e dell'età evolutiva, UOC Medicina Molecolare, Malattie Neurodegenerative e Neuromuscolari, Via dei Giacinti 2, 56128, Calambrone, Pisa.

Responsabile del Laboratorio: Dott Filippo Sartorelli; Telefono 050 886111

Appendice III**Alimentazione suggerita**

ETA'	PASTI DIURNI	NUTRIZIONE ENTERALE NOTTURNA (NEN)	ORE DIGIUNO	GLUCOSIO /Kg/min	AMIDO DI MAIS CRUDO
0-12 mesi	Latte materno o formule delattosate + maltodestrine. Dai 6 mesi crema di riso o multi cereali.	12 h (35-50% delle kcal/die) Pasti ogni 3 h	2-3	7-9	No fino ai 6 mesi Dose iniziale: 0,25 g/kg
1-3 anni	3 pasti + 2 spuntini con carboidrati complessi	12 h (35% delle kcal/die) Pasti ogni 4 h	4	6-8	1-1,5 g/kg
3-6 anni	3 pasti + 2 spuntini con carboidrati complessi	12 h di NEN (35% delle kcal/die) Amido di mais ogni 4-6 h	4-6	6-7	1,5-2 g/kg
6-12 anni	3 pasti + 2 spuntini con carboidrati complessi	10 h di NEN (30% delle kcal/die) Amido di mais ogni 6 h	6	5-6	1,5-2 g/kg
Adolescenti	3 pasti + 2 spuntini con carboidrati complessi	10 h di NEN (30% delle kcal/die) Amido di mais ogni 6 h	6	5	1,5-2 g/kg
Adulti	3 pasti + 2 spuntini con carboidrati complessi	8-10 h di NEN (25-30% delle kcal/die) Amido di mais ogni 6-8 h	6	3-4	1,5-2 g/kg

Appendice IV

Genetica della Galattosemia

Ereditarietà

La galattosemia è ereditata come carattere autosomico recessivo da due genitori entrambi eterozigoti (portatori sani) per una mutazione nei geni interessati, che possono trasmetterla al 25% dei figli indipendentemente dal loro sesso. Tutti i pazienti sono omozigoti (possiedono due copie del gene mutato).

Il gene che codifica per il galattoso-1-fosfato uridil transferasi [GALT] è localizzato sul cromosoma 9p13. L'enzima è un dimero costituito da 379 aa. Sono note più di 150 mutazioni di cui la maggior parte rare (la Q188R è la più frequente nella popolazione di origine Europea, la S135L è quasi esclusiva delle popolazioni africane). Per un elenco dettagliato delle mutazioni vedi GALT database dell'Università di Bristol: <http://www.alspac.bris.ac.uk/galtdb/>.

Nei pazienti galattosemici con normale attività dell'enzima GALT, ma presenza di cataratta e concentrazioni aumentate di galattilolo, il difetto primitivo riguarda il gene GALK e quindi il suo prodotto galattochinasi. Il riscontro della ridotta attività enzimatica della galattochinasi è diagnostica, e comunque può essere necessario il riscontro di mutazioni nel gene GALK, responsabili della galattosemia tipo II (Kolosha e Coll. 2000, Hunter e Coll. 2001). Il gene GALK è localizzato sul cromosoma 17p24 è costituito da 8 esoni e codifica per la galattochinasi, il primo enzima nel pathway del galattoso, un monomero di 392 aa. I principali metaboliti accumulati sono il galattosio e il galattilolo. La cataratta è normalmente l'unica manifestazione clinica presente unitamente a pseudotumori cerebrali come rara complicanza a localizzazione bilaterale e rilevate già nelle prime settimane di vita. Gli omozigoti per la mutazione P28T presentano cataratta infantile (Giros e Coll. 2003). La variante Philadelphia (GALKP), relativamente comune nei neri, si associa ad una ridotta attività enzimatica negli eritrociti ma non nei globuli bianchi (Soni e Coll 1988). Numerose mutazioni sono state descritte nella letteratura prevalentemente risultanti da delezioni e mutazioni nonsense. Alcune di queste mutazioni sono state espresse come proteine ricombinanti confermando la causa diretta della galattosemia (Sangiuolo e Coll. 2004). I bambini affetti da galattosemia di tipo II, possono a volte essere del tutto asintomatici. La terapia è dietetica. Soggetti galattosemici, con normale attività della GALT ma che presentano problemi epatici, sordità neurosensoriale, difetti di accrescimento ed elevati livelli ematici di galattoso-1-fosfato, spesso presentano mutazioni del gene UDP-galactose 4-epimerase (GALE) che sono responsabili della galattosemia tipo III (Segal & Berry 1995). La diagnosi è enzimatica ed è confermata dalla ricerca di mutazioni del gene GALE. Il gene GALE, che codifica per l'enzima uridin difosfo galattoso 4 epimerasi [GALE] è costituito di 11 esoni ed è mappato sul cromosoma 1p36. L'enzima è un dimero di 348 aa. Sebbene più rare delle altre forme di galattosemia, ad oggi sono state descritte diverse mutazioni del gene GALE.

Non sono noti altri fenotipi da mutazioni dei geni GALT, GALK, e GALE.

Consulenza Genetica e Diagnosi Prenatale

La trasmissione della malattia è di tipo autosomico recessivo. Nei genitori eterozigoti c'è un rischio pari al 25% di trasmettere la malattia alla prole. L'incidenza riportata per la galattosemia giustifica l'approfondimento diagnostico-molecolare nei casi in cui il sospetto clinico e il successivo dosaggio enzimatico abbiano dato esito positivo nel probando. In tali casi è necessario procedere mediante apposita consulenza genetica alla ricostruzione dell'albero genealogico al fine di caratterizzare i portatori e nell'ambito di una coppia informare circa la possibilità di fornire una diagnosi prenatale mediante dosaggio enzimatico e, in epoca più precoce, mediante analisi molecolare su DNA fetale. Nell'ambito di uno stesso gruppo familiare che possa in qualche modo rappresentare un isolato genetico, è necessario procedere mediante Test a cascata per l'individuazione di possibili ulteriori portatori una volta identificato e caratterizzato il caso indice.

Consulenza Genetica

- I genitori di un paziente galattosemico sono eterozigoti obbligati
- Gli eterozigoti sono asintomatici
- I fratelli di un paziente galattosemico (probando) hanno 2/3 di probabilità di essere eterozigoti come i genitori
- I genitori di un paziente galattosemico, eterozigote composto per la variante Duarte, (genotipo D/G) devono effettuare il test molecolare perché potrebbero presentare un genotipo D/G e G/N rispettivamente, e avere un figlio con galattosemia classica (G/G)
- Le femmine omozigoti (affette) di galattosemia presentano un aumentato rischio di menopausa precoce, ma tuttavia non hanno significativa riduzione della fertilità. Pertanto non viene oggi consigliato il test genetico nelle infertilità femminile.

- È possibile stabilire lo stato di eterozigote per qualunque individuo attraverso il dosaggio enzimatico effettuabile sui globuli rossi o con il test molecolare.
- La diagnosi prenatale di galattosemia è possibile mediante analisi molecolare su DNA estratto da villi coriali alla Xa settimana di gravidanza oppure dalle cellule di liquido amniotico fin dalla XVa. È opportuno conoscere le mutazioni presenti nella famiglia considerata a rischio per galattosemia. La diagnosi molecolare può essere talvolta coadiuvata dal test enzimatico ma non sostituibile da questo.
- Esistono problemi etici per la diagnosi prenatale di galattosemia considerata la gravità della malattia e la possibilità di terapia. Tuttavia, questa può considerarsi una opzione nei casi familiari gravi (Bresolin et al., 1993) con interessamento muscolare.

Mutazioni più comuni

Gene GALT

La più comune mutazione in Europa è la Q188R (sostituzione di una arginina con una glicina in posizione 188 della sequenza codificante dell'esone 6). Allo stato omozigote questa mutazione determina un'assenza completa dell'attività enzimatica con un aumentato rischio di difetti nell'ovulazione per le femmine e disturbi del linguaggio. (Waggoner e Coll 1990, Elsas e Coll 1995, Robertson & Singh 2000). Nella popolazione bianca il 70% degli alleli sono rappresentati dalle mutazioni Q188R e K285N, mutazioni missenso associate a quadri clinici gravi. Negli Afroamericani il 62% degli alleli sono rappresentati dalla S135L, mutazione responsabile di un quadro clinico lieve. Le mutazioni più frequenti riportate sono oltre la Q188R; la K285N, la S135L e la N314D, di queste solo la S135L è un sito CpG ipermutabile. La variante Duarte è un allele che determina una instabilità dell'enzima GALT, allo stato omozigote possiedono circa il 5-20% dell'attività enzimatica necessaria a metabolizzare il galattosio, senza presentare segni o sintomi della malattia.

Eterozigoti composti: Lo stato di eterozigosi composta per la mutazione Q188R del gene GALT si associa sempre ad una prognosi migliore rispetto alla condizione di omozigosi per la stessa mutazione (Elsas e Coll 1995). Eterozigoti composti per tale variante hanno una prognosi buona e non richiedono terapia dietetica (Lai e Coll 1998). La mutazione S135L è prevalente in Africa. La K285N è prevalente nel sud della Germania, Austria e Croazia.

Tecniche di analisi genetica molecolare: Un primo livello di analisi è offerto dalla individuazione di alcune mutazioni "target" (Q188R, S135L, K285N, L195P, Y209C, F171S) mediante dei pannelli utilizzati per il test di conferma molecolare (Elsas & Lai 1998).

Se le mutazioni non sono rilevate dal pannello e il test biochimico conferma il sospetto diagnostico si procede alla analisi di sequenza del gene al fine di individuare mutazioni più rare.

Bibliografia

1. Özen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol* 2007; 13(18): 2541-2553.
2. Melis D, Pivonello R, Parenti G, Della Casa R, Salerno M, Lombardi G, et al. Increased prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with glycogen storage disease type I. *J Pediatr* 2007; 150(3):300-5.
3. Case LE, Kishnani PS. Physical therapy management of Pompe disease. *Genet Med* 2006; 8(5): 318-27.
4. Melis D, Parenti G, Gatti R, Casa RD, Parini R, Riva E, et al. Efficacy of ACE-inhibitor therapy on renal disease in glycogen storage disease type 1: a multicentre retrospective study. *Clin Endocrinol* 2005; 63(1): 19-25.
5. Melis D, Della Casa R, Parini R, Rigoldi M, Cacciapuoti C, Marcolongo P et al. Vitamin E supplementation improves neutropenia and reduces the frequency of infections in patients with glycogen storage disease type 1b. *Eur J Pediatr*. 2009 Sep;168(9):1069-74.
6. Donadieu J, Leblanc T, Bader Meunier B, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y and French Severe Chronic Neutropenia Study Group. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patient with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica* 2005; 90(1): 2-3.
7. Carlsson G, Ahlin A, Dahllof G, Elinder G, Henter JI, Palmblad J. Efficacy and safety of two different rG-CSF preparation in the treatment of patients with severe congenital neutropenia. *Br J Haematol* 2004; 126(1): 127-32.
8. Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Peter G, et al. Guidelines for management of glycogen storage disease type I - European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I) *Eur J Pediatr* 2002; 161: S112-S119.
9. Visser G, Rake JP, Labrune P, Leonard JV, Moses S, Ullrich K, et al. Consensus guidelines and management of glycogen storage disease type Ib - European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. *Eur J Pediatr* 2002; 161: S120-S123.
10. Santer R, Steinmann B, Schaub J: Fanconi-Bickel syndrome - a congenital defect of facilitative glucose transport. *Curr Mol Med* 2002; 2(2): 213-27.
11. Shimon W, Moses S, Parvari R. The variable presentations of Glycogen Storage Disease Type IV: a review of clinical, enzymatic and molecular studies. *Curr Mol Med* 2002; 2: 177-188.
12. Visser G, Rake JP, Kokke FTM, Nikkels PGJ, Sauer PJJ, Smit GPA. Intestinal function in glycogen storage disease type I. *J Inher Metab Dis* 2002; 25: 261-267.
13. Rake JP, ten Berge AM, Visser G, Verlind E, Klary E, Niezen-Koning, et al. Glycogen storage disease type Ia: recent experience with mutation analysis, a summary of mutations reported in the literature and a newly developed diagnostic flowchart. *Eur J Pediatr* 2000; 159(5): 322-30.
14. Shen J, Liu HM, McConkie-Rosell A, Chen YT. Prenatal diagnosis of glycogen storage disease type IV using PCR-based DNA mutation analysis. *Prenat Diagn*. 1999 Sep;19(9):837-9.
15. Santer R, Schneppenheim R, Suter D, Schaub J, Steinmann B. Fanconi-Bickel syndrome: the original patient and his natural history, steps leading to the primary defect, and a review of the literature. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 783-797.
16. Santer R, Schneppenheim R, Dombrowski A, Götze H, Steinmann B, Schaub J. Mutations in GLUT2, the gene for the liver-type glucose transporter, in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Nat Genet* 1997; 17:324-326.
17. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, Nakanishi AM, Hammond WP, Kurtzberg J, et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony – stimulating factor (Filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* 1993; 81(10): 2496-502.
18. Brown BI, Brown DH: Branching enzyme activity of cultured amniocytes and chorionic villi: prenatal testing for type IV glycogen storage disease. *Am J Hum Genet* 1989; 44(3): 378-81.

19. Fernandes J, Leonard JV, Moses SW, Odièvre M, di Rocco M, Schaub J. Glycogen storage disease: recommendations for treatment. *Eur J Pediatr* 1988; 147(3): 226-228.
20. Dagli A, Sentner CP, Weinstein DA Glycogen Storage Disease Type III. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* 1993-2010
21. Dagli AI, Weinstein DA. Glycogen Storage Disease Type VI. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews*; 1993-2009
22. Bali DS, Chen YT, Goldstein JL. Glycogen Storage Disease Type I. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews*. 1993-2006
23. Smit GPA, Rake JP, Akman HO, Di Mauro S. The glycogen storage diseases and related disorders. In: Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH eds. *Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment*. 4th edition Springer 2006.
24. Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS. *Pediatric Endocrinology and Inborn Error of Metabolism*. 1st edition Mc Graw Hill 2009
25. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, Crowley JF, Downs S, Howell RR, Kravitz RM, Mackey J, Marsden D, Martins AM, Millington DS, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2006 May;8(5):267-88.
26. Kishnani PS, Beckemeyer AA, Mendelsohn NJ. The new era of Pompe disease: advances in the detection, understanding of the phenotypic spectrum, pathophysiology, and management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012 Feb 15;160(1):1-7.
27. Banugaria SG, Prater SN, Ng YK, Kobori JA, Finkel RS, Ladda RL, Chen YT, Rosenberg AS, Kishnani PS. The impact of antibodies on clinical outcomes in diseases treated with therapeutic protein: lessons learned from infantile Pompe disease. *Genet Med*. 2011 Aug;13(8):729-36.
28. Ravaglia S, Danesino C, Moglia A, Costa A, Cena H, Maccarini L, et al. Changes in nutritional status and body composition during enzyme replacement therapy in adult-onset type II glycogenosis. *Eur J Neurol*. 2010 Jul; 17 (7):957-62
29. Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, Kornblum C, Eger K, Wessig C, et al. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *Neurol*. 2010 Jan; 257:91-7
30. Al-Lozi MT, Amato AA, Barohn RJ, Cupler EJ, Kishnani PS, Leshner RT, Mozaffar T. Diagnostic criteria for late onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve* 2009; 40(1): 149-160.
31. Kumamoto S, Katafuchi T, Nakamura K, Endo F, Oda E, Okuyama T. High frequency of acid alphasglucosidase pseudodeficiency complicates newborn screening for glycogen storage disease type II in the Japanese population. *Mol Genet Metab* 2009; 97(3): 190-5.
32. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, et al. Early treatment with alphasglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res* 2009; 66(3): 329-35.
33. Laforêt P, Petiot P, Nicolino M, Orlikowski D, Caillaud C, Pellegrini N, et al. Dilative arteriopathy and basilar artery dolichoectasia complicating late-onset Pompe disease. *Neurology* 2008; 70(22): 2063-6.
34. van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet* 2008; 372(9646): 1342-53.
35. Bembi B, Cerini E, Danesino C, Donati MA, Gasperini S, Morandi L, Musumeci O, Parenti G, Ravaglia S, Seidita F, Toscano A, Vianello A. Management and treatment of glycogenosis type II. *Neurology* 2008; 71(23 Suppl 2):S12-36.

36. Cameron JM, Levandovskiy V, MacKay N, Utgikar R, Ackerley C, Chiasson D, et al. Identification of a novel mutation in GYS1 (muscle-specific glycogen synthase) resulting in sudden cardiac death, that is diagnosable from skin fibroblasts. *Mol Genet Metab* 2009; 98(4): 378-82.
37. Özen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol* 2007; 13(18): 2541-2553.
38. Smit GPA, Rake JP, Akman HO, Di Mauro S. The glycogen storage diseases and related disorders. In: Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH eds. *Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment*. 4th edition Springer 2006.
39. Kollberg G, Tulinius M, Gilljam T, Ostman-Smith I, Forsander G, Jotorp P, et al. Cardiomyopathy and exercise intolerance in muscle glycogen storage disease 0. *N Engl J Med* 2007; 357: 1507-1514
40. Ali, M.; Rellos, P.; Cox, T. M. Hereditary fructose intolerance. *J. Med. Genet.* 35: 353-365, 1998
41. Comblath, M.; Rosenthal, I. M.; Reisner, S.H.; Wybregt, S.H.; Crane, R. K. Hereditary fructose intolerance. *New Eng. J Med.* 269: 1271-1278, 1963
42. Cross, N. C. P.; de Franchis, R.; Sebastio, G.; Dazzo, C.; Tolan, D. R.; Gregori, C.; Odievre, M.; Vidailhet, M.; Romano, V.; Mascali, G.; Romano, C.; Musumeci, S.; Steinmann, B.; Gitzelmann, R.; Cox, T. M. Molecular analysis of aldolase B genes in hereditary fructose intolerance. *Lancet* 335: 306-309, 1990
43. Mock, D. M.; Perman, J. A.; Thaler, M. M.; Morris, R. C., Jr. Chronic fructose intoxication after infancy in children with hereditary fructose intolerance: a cause of growth retardation. *New Eng. J. Med.* 309: 764-770, 1983
44. Oberhaensli, R. D.; Rajagopalan, B.; Taylor, D. J.; Radda, G. K.; Collins, J. E.; Leonard, J. V.; Schwarz, H.; Herschkowitz, N. Study of hereditary fructose intolerance by use of ³¹P magnetic resonance spectroscopy. *Lancet II*: 931-934, 1987
45. Odievre, M.; Gentil, C. I.; Gautier, M.; Alagille, D. Hereditary fructose intolerance in childhood: diagnosis, management, and course in 55 patients. *Am. J. Dis. Child.* 132: 605-608, 1978.
46. Paoletta, G.; Santamaria, R.; Buono, P.; Salvatore, F. Mapping of a restriction fragment length polymorphism within the human aldolase B gene. *Hum. Genet.* 77:115-117, 1987.
47. Paoletta, G.; Santamaria, R.; Buono, P.; Salvatore, F. Human aldolase B cDNA detects a Pvu II RFLP in healthy individuals. *Nucleic Acids Res.* 14: 5568, 1986
48. Perheentupa, J.; Pitkanen, E. Symptomless hereditary fructose intolerance. (Letter) *Lancet I*: 1358-1359, 1962
49. Santamaria R, Scarano MI, Esposito G, Chiandetti L, Izzo P, Salvatore F. The molecular basis of hereditary fructose intolerance in Italian children. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993 Oct;31(10):675-8
50. Santamaria, R.; Vitagliano, L.; Tamasi, S.; Izzo, P.; Zancan, L.; Zagari, A.; Salvatore, E. Novel six-nucleotide deletion in the hepatic fructose-1,6-bisphosphate aldolase gene in a patient with hereditary fructose intolerance and enzyme structure-function implications. *Eur. J. Hum. Genet.* 7: 409-414, 1999
51. Sebastio, G.; de Franchis, R.; Strisciuglio, P.; Andria, G.; Dionisi Vici, C.; Sabetta, G.; Gatti, R.; Cross, N. C. P.; Cox, T. M. Aldolase B mutations in Italian families affected by hereditary fructose intolerance. *J. Med. Genet.* 28: 241-243, 1991
52. Moraitou M, Dimitriou E, Mavridou I, Michelakakis H, Georgouli H, Ploski R, Pollak A. Transferrin isoelectric focusing and plasma lysosomal enzyme activities in the diagnosis and follow-up of hereditary fructose intolerance. *Clin Chim Acta.* 2012
53. Alano A, Almashanu S, Chinsky JM, Costeas P, Blitzer MG, Wulfsberg EA, Cowan TM. Molecular characterization of a unique patient with epimerase-deficiency galactosaemia. *J Inher Metab Dis.* 1998 Jun;21(4):341-50.
54. Berry GT, Nissim I, Lin Z, Mazur AT, Gibson JB, Segal S. Endogenous synthesis of galactose in normal men and patients with hereditary galactosaemia. *Lancet.* 1995 Oct 21;346(8982):1073-4.
55. Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. *J Inher Metab Dis.* 2006 Aug;29(4):516-25.

56. Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, Caruso U, Sabetta G, Uziel G, Abeni D. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *J Pediatr.* 2002;140:321-7
57. Elsas LJ 2nd, Langley S, Paulk EM, Hjelm LN, Dembure PP. A molecular approach to galactosemia. *Eur J Pediatr.* 1995;154(7 Suppl 2):S21-7.
58. Elsas LJ 2nd, Lai K. The molecular biology of galactosemia. *Genet Med.* 1998 Nov-Dec;1(1):40-8.
59. Giros M, Boveda MD, Vazquez de la Cruz A, Lazaro P, Gata A, Solar Boga A, Briones P Mutation P28T in gene GK1 as the cause of a familial galactokinase deficiency *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2003 Feb;78(2):111-4
60. Gitzelmann R, Poley JR, Prader A. Partial galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency due to a variant enzyme. *Helv Paediatr Acta.* 1967 Jul;22(3):252-7.
61. Lai K, Langley SD, Dembure PP, Hjelm LN, Elsas LJ 2nd. Duarte allele impairs biostability of galactose-1-phosphate uridylyltransferase in human lymphoblasts. *Hum Mutat.* 1998;11(1):28-38.
62. Holton, J. B.; Walter, J. H.; Tyfield, L. A. : Galactosemia. In: Scriver, C. R.; Beaudet, A. L.; Sly, W. S.; Valle, D. (eds.) : *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* Vol. II. New York: McGraw-Hill (7th ed.) 2001. Pp. 1553-1587.
63. Hunter M, Angelicheva D, Levy HL, Pueschel SM, Kalaydjieva L. Novel mutations in the GALK1 gene in patients with galactokinase deficiency. *Hum Mutat.* 2001;17(1):77-8
64. Kolosha V, Anoaia E, de Cespedes C, Gitzelmann R, Shih L, Casco T, Saborio M, Trejos R, Buist N, Tedesco T, Skach W, Mitelmann O, Ledee D, Huang K, Stambolian D. Novel mutations in 13 probands with galactokinase deficiency. *Hum Mutat.* 2000;15(5):447-53.
65. Magnani M, Cucchiari L, Stocchi V, Dacha M, Fornaini G. Adult and fetal galactokinases in human red blood cells. *Mech Ageing Dev.* 1982 Mar;18(3):215-23
66. Openo KK, Schulz JM, Vargas CA, Orton CS, Epstein MP, Schnur RE, Scaglia F, Berry GT, Gottesman GS, Ficicioglu C, Slonim AE, Schroer RJ, Yu C, Rangel VE, Keenan J, Lamance K, Fridovich-Keil JL. Epimerase-deficiency galactosemia is not a binary condition. *Am J Hum Genet.* 2006 Jan;78(1):89-102.
67. Robertson A, Singh RH, Guerrero NV, Hundley M, Elsas LJ. Outcomes analysis of verbal dyspraxia in classic galactosemia. *Genet Med.* 2000 Mar-Apr;2(2):142-8.
68. Sangiuolo F, Magnani M, Stambolian D, Novelli G. Biochemical characterization of two GALK1 mutations in patients with galactokinase deficiency. *Hum Mutat.* 2004 Apr;23(4):396.
69. Saudubray JM, Nassogne MC, de Lonlay P, Touati G. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: an overview. *Semin Neonatol.* 2002 Feb;7(1):3-15. Review.
70. Shield JP, Wadsworth EJ, MacDonald A, Stephenson A, Tyfield L, Holton JB, Marlow N. The relationship of genotype to cognitive outcome in galactosaemia. *Arch Dis Child.* 2000 Sep;83(3):248-50.
71. Schutgens RB, Berntssen WJ, Pool L. An improved quantitative assay of galactose-1-phosphate uridylyltransferase activity in erythrocytes based on the determination of glucose 1-phosphate generation. *Clin Chim Acta.* 1978 Jun 15;86(3):301-5.
72. Soni T, Brivet M, Moatti N, Lemonnier A. The Philadelphia variant of galactokinase in human erythrocytes: physicochemical and catalytic properties. *Clin Chim Acta.* 1988 Jun 30;175(1):97-106.
73. Waggoner DD, Buist NR, Donnell GN. Long-term prognosis in galactosaemia: results of a survey of 350 cases *J Inherit Metab Dis.* 1990;13(6):802-18
74. Walter JH, Collins JE, Leonard JV. Recommendations for the management of galactosaemia. UK Galactosaemia Steering Group. *Arch Dis Child.* 1999 Jan;80(1):93-6.