

UN PALLONCINO PER SPERARE



## **LE GLICOGENOSI**

## **GUIDA PER I PAZIENTI E LE FAMIGLIE**

## **Le Glicogenosi. Guida per i pazienti e i familiari**

### **Introduzione**

Le Glicogenosi, come tutti gli errori congeniti del metabolismo, sono malattie rare e poco note anche alla classe medica. Le Glicogenosi sono inoltre un gruppo di malattie con aspetti clinici, prognostici e terapeutici diversificati che hanno dato origine a centri con competenze specifiche solo per alcune di esse.

Se hai appena saputo che tu o tuo figlio o un parente o un amico è affetto da Glicogenosi è probabile che sia la prima volta che senti questo nome e che non trovi facilmente le risposte a tutte le domande che ti si affacciano alla mente.

Gli attuali mezzi documentazione scientifica (stampa, Internet, etc) sono una fonte importante di informazioni che, non essendo personalizzate, possono tuttavia creare ansia e preoccupazione talvolta ingiustificate.

Questo opuscolo, nato da una lunga attività in questo settore del metabolismo, ha lo scopo di aiutare il paziente ed i familiari ad affrontare le Glicogenosi in collaborazione con il medico curante e gli specialisti.

L'Associazione Italiana Glicogenosi promuove la collaborazione e l'aggiornamento tra quanti si occupano di queste malattie e svolge un sostegno rilevante ai pazienti e ai familiari per soddisfare i diversi bisogni medici, culturali, sociali.

## **Che cos'è il glicogeno?**

Nell'organismo i carboidrati o zuccheri (fruttosio, saccarosio, amidi, etc) introdotti con gli alimenti sono trasformati in glucosio prima o dopo l'assorbimento intestinale.

Il glucosio, attraverso la circolazione sanguigna, raggiunge tutti gli organi per fornire energia soprattutto a livello del cervello e del muscolo. Il glucosio non utilizzato a questi fini viene immagazzinato nel fegato e, in minor grado, nel muscolo sotto forma di uno zucchero complesso chiamato glicogeno. Il glicogeno è costituito da molecole di glucosio unite fra loro in catene lineari e catene laterali in modo da dare l'immagine di un albero. Questo processo di sintesi del glicogeno avviene ad opera di un enzima chiamato glicogeno- sintetasi.

## **Meccanismi per il mantenimento di un normale valore del glucosio nel sangue (normoglicemia : 60-110 mg%).**

Durante l'intervallo tra i pasti o in condizioni di aumento delle richieste energetiche (attività fisica, stress, infezioni, febbre, etc) il glucosio viene liberato dal glicogeno. Questo processo metabolico chiamato "glicogenolisi", avviene ad opera di enzimi presenti nel fegato e nel muscolo.

Poiché' la riserva di glicogeno nel fegato e nel muscolo è modesta, la glicogenolisi può mantenere una glicemia superiore a 60 mg% per poche ore. Esaurite le riserve di glicogeno interviene un altro processo chiamato "neoglucogenesi" che consiste nell'attività di enzimi addetti alla produzione di glucosio dagli amminoacidi presenti nelle proteine dell'organismo (in particolare nei muscoli) e dai grassi presenti nel tessuto adiposo. La degradazione dei grassi libera glicerolo che è utilizzato per la produzione di glucosio e acidi grassi che in parte sono trasformati in corpi chetonici. La maggior parte dei tessuti utilizza gli acidi grassi e i corpi chetonici a scopo energetico al posto del glucosio per risparmiare quest'ultimo in favore del sistema nervoso. In condizioni critiche anche il cervello può attingere ai corpi chetonici ai fini energetici.

I meccanismi destinati al mantenimento della normoglicemia sono meno efficaci nei primi periodi della vita e si perfezionano con l'età. Il fabbisogno di glucosio si riduce con l'età fino a raggiungere i valori più bassi in età adulta.

## **Conseguenze delle alterazioni dei meccanismi di mantenimento della normoglicemia.**

Una alterazione dei complessi meccanismi coinvolti nel garantire la normoglicemia risulta in sintomi acuti e sintomi a distanza.

- Sintomi acuti: la riduzione del livello della glicemia al di sotto di 60 mg% (ipoglicemia) inizia a manifestarsi con sbadigli, sensazione di fame, debolezza muscolare, talvolta irrequietezza, sudorazione e prosegue con sopore fino alla perdita di coscienza, convulsioni e coma.
- Sintomi a distanza: si distinguono le conseguenze neurologiche di una transitoria mancanza di glucosio a livello del cervello (focolai epilettici) e le conseguenze delle alterazioni biochimiche secondarie al tentativo dell'organismo di bilanciare autonomamente l'ipoglicemia (soprattutto difetto di crescita).

## **Che cosa sono le Glicogenosi?**

La mancanza degli enzimi destinati alla glicogenolisi non permette la liberazione di glucosio dal glicogeno che pertanto si accumula nelle sedi in cui è fisiologicamente presente cioè fegato e muscolo.

A seconda del tipo di enzima interessato si hanno diversi tipi di glicogenosi. Si distinguono le **Glicogenosi epatiche** caratterizzate da un accumulo prevalentemente epatico e le **Glicogenosi muscolari** caratterizzate da accumulo prevalentemente muscolare.

Si sottolinea il termine "prevalentemente" perchè la mancanza di un singolo enzima quasi sempre determina un accumulo sia epatico che muscolare con prevalenza in una o nell'altra sede da cui la classificazione.

Il primo difetto enzimatico individuato è stato il difetto dell'enzima glucosio-6-fosfatasi. Questa malattia è stata chiamata malattia di von Gierke dal nome dello studioso che l'ha identificata. A seguito dell'individuazione di altri difetti enzimatici è nata la classificazione numerica delle Glicogenosi. La malattia di von Gierke è diventata Glicogenosi 1 cui hanno fatto seguito gli altri numeri in base alle successive scoperte.

### **Glicogenosi epatiche**

- Glicogenosi I - difetto glucosio-6-fosfatasi
- Glicogenosi III - difetto amilo-1,6-glucosidasi (enzima deramificante)
- Glicogenosi IV - difetto 1,4-1,6 transglucosidasi (enzima ramificante)
- Glicogenosi VI - difetto fosforilasi
- Glicogenosi IX - difetto fosforilasi chinasi

### **Glicogenosi muscolari**

- Glicogenosi II - difetto  $\alpha$ -glucosidasi (maltasi acida)
- Glicogenosi V - difetto miofosforilasi
- Glicogenosi VII - difetto fosfofruttochinasi.

### **Le Glicogenosi sono malattie ereditarie.**

"Ereditario" significa che i genitori trasmettono ai figli una alterazione che non permette la sintesi di uno degli enzimi implicati nel metabolismo del glicogeno.

La sintesi di ciascuno degli enzimi avviene ad opera di geni presenti nei cromosomi racchiusi nel nucleo delle cellule. I geni sono costituiti da DNA.

Tutti gli esseri umani hanno 23 copie di cromosomi di cui 22 costituiti da cromosomi simili a due a due tra loro (autosomi) ed una costituita dai cromosomi sessuali differenti nei due sessi: due cromosomi X nelle femmine ed un cromosoma X ed uno Y nei maschi.

Noi ereditiamo una serie completa di cromosomi da ognuno dei genitori: 22 autosomi ed un cromosoma X dalla madre, 22 autosomi ed un cromosoma X o Y dal padre.

In base a ciò è evidente che per la sintesi di un enzima esiste un gene di origine materna ed un gene di origine paterna. Le due alternative del gene si chiamano alleli per cui, per la sintesi di ogni enzima, esistono un allele paterno ed un allele materno.

Se i due alleli sono uguali si parla di **omozigosi** di quel gene, se sono differenti di **eterozigosi** per quel gene.

Una alterazione della struttura del gene e' chiamata "**mutazione**" e puo' aver effetti dannosi nell'individuo. Le Glicogenosi sono la conseguenza di mutazioni che hanno colpito i geni che intervengono nel metabolismo del glicogeno. Con tecniche diverse, questi geni sono stati "mappati" ossia sono stati localizzati nei differenti cromosomi e sono stati "clonati" ossia se ne e' conosciuta la normale struttura. L'analisi della struttura del gene si chiama "**analisi molecolare**"

**Le Glicogenosi I,II,III,IV,V,VI,VII sono trasmesse con modalita' autosomica recessiva.**

Questo significa che i genitori eterozigoti per il gene mutato possono trasmettere il gene mutato ai figli. La coppia di eterozigoti per lo stesso gene ha il rischio del 25% di figli malati (omozigoti per il gene mutato) e 75% di figli sani di cui il 50% eterozigoti per il gene mutato e 25% omozigoti per il gene normale. (Figura 1\*)

**La Glicogenosi IX si trasmette con modalita' legata alla X.**

Questo significa che solo la madre e' portatrice della mutazione con il rischio del 50% di figli maschi malati. Le figlie femmine saranno portatrici come la madre oppure non portatrici (figura 1\*\*).

Le Glicogenosi hanno un'**incidenza** complessiva di 1 ogni 20-25.000 nati. Le Glicogenosi I e III sono le piu' frequenti tra le Glicogenosi epatiche. Rara e' la Glicogenosi IV. La Glicogenosi II, in particolare la forma infantile grave (Malattia di Pompe), e' la più comune tra le Glicogenosi muscolari.

## **Glicogenosi epatiche**

### ***Glicogenosi I***

La malattia e' dovuta al difetto dell'enzima glucosio-6-fosfatasi (G-6-fosfatasi) presente nel fegato e in piccole quantità nel rene, nella mucosa intestinale e nel pancreas.

La G-6-fosfatasi e' un enzima complesso costituito da una proteina enzimatica destinata alla liberazione del glucosio dal glicogeno con l'intervento di 4 differenti sistemi di trasporto (T1,T2  $\alpha$ ,T2 $\beta$ , GLUT7) dei componenti della reazione.

Si distingue una Glicogenosi 1a causata dal difetto della proteina enzimatica e una Glicogenosi 1 non-a causata dal difetto dei componenti di trasporto. Il termine Glicogenosi 1 non-a e' piu' corretto di quello usuale Glicogenosi 1b in quanto comprensivo di tutti i componenti di trasporto difficilmente distinguibili tra loro.

#### Quadro clinico

Il difetto della G-6-fosfatasi non consente di liberare il glucosio dal glicogeno ne' la produzione di glucosio da altre fonti (neoglucogenesi). La tolleranza al digiuno e' variabile a seconda dei soggetti e dell'età (e' accentuata nei primi anni di vita e migliora successivamente). Il soggetto affetto si abitua a tollerare l'ipoglicemia per cui può essere asintomatico anche in presenza di valori di glicemia molto bassi (20-40 mg%)

Il glicogeno non utilizzato si accumula nel fegato (epatomegalia) e nei reni (nefromegalia). Gli altri sintomi clinici, in particolare il difetto di crescita, sono conseguenti modificazioni metaboliche che l'organismo mette in atto nel tentativo di controllare autonomamente l'ipoglicemia.

Nella Glicogenosi 1 non-a il quadro clinico suddetto si associa a riduzione del numero (neutropenia) e della funzione dei globuli bianchi neutrofili che espongono a infezioni batteriche frequenti.

### Diagnosi

Il quadro clinico e le alterazioni metaboliche ( ipoglicemia, acidosi, aumento di acido lattico, acido urico, colesterolo e trigliceridi) sono molto suggestive della diagnosi che deve essere confermata dal dosaggio enzimatico sul tessuto epatico prelevato con agobiopsia.

Per distinguere tra G-6-fosfatasi tipo 1a e tipo 1 non-a è necessario eseguire il dosaggio enzimatico sul tessuto epatico non congelato cioè appena prelevato e sul tessuto epatico congelato. L'agobiopsia deve pertanto essere eseguita in un centro dove esiste la possibilità dell'analisi enzimatica immediata. L'esame istologico del tessuto epatico non è diagnostico.

Mentre nella Glicogenosi 1a la G-6-fosfatasi è assente o quasi sia sul tessuto epatico appena prelevato sia su quello congelato, nella Glicogenosi 1 non-a è invece presente nel tessuto epatico fresco e assente o quasi nel tessuto congelato.

L'analisi molecolare offre la possibilità di una diagnosi non invasiva in una elevata percentuale di pazienti. È infatti possibile dimostrare su un prelievo di sangue la mutazione del gene responsabile del difetto enzimatico senza ricorrere alla biopsia epatica.

Nelle famiglie in cui è stata dimostrata la mutazione nel paziente è possibile la diagnosi degli eterozigoti e la diagnosi prenatale finora preclusa dalla necessità di dover ricorrere alla biopsia del fegato dei soggetti a rischio di eterozigosi o del feto.

### Complicanze

#### *- Crescita.*

La nutrizione enterale notturna e l'uso di amido di mais crudo hanno molto migliorato la crescita dei pazienti.

Rimane tuttavia un piccolo gruppo di pazienti che non risponde al trattamento dietetico anche se eseguito correttamente. Sviluppo puberale spesso ritardato.

#### *- Iperlipidemia*

I trigliceridi ed il colesterolo sono aumentati. L'iperlipidemia può determinare xantomi (macchie giallastre rilevate sulla cute), deposito a livello della retina documentabile con l'esame del fondo oculare, pancreatite (dolore addominale acuto), calcoli colecistici.

In base all'attuale esperienza non si può affermare un sicuro rapporto tra iperlipidemia e rischio di aterosclerosi precoce.

#### *- Anemia*

È frequente specialmente oltre l'infanzia. Può richiedere trasfusioni.

#### *- Osteoporosi (riduzione della densità ossea)*

È frequente ma le fratture sono rare.

#### *- Adenoma epatico*

Tumore benigno la cui incidenza aumenta con l'età. Si evidenzia dall'ecografia del fegato come immagini singole o plurime ad ecogenità diversa da quella del tessuto epatico.

Non esiste una sicura correlazione tra controllo metabolico e comparsa dell'adenoma. La trasformazione maligna è rara. Può andare incontro ad emorragie gravi.

#### *- Renali*

Comprendono calcoli, depositi di calcio nel tessuto (nefrocalcinosi), deposito di acido urico nel tessuto (nefropatia uratica), danno del tubulo renale con perdita di aminoacidi, glucosio (Sindrome Fanconi), insufficienza renale cronica nella 3°-4° decade.

La microalbuminuria e la proteinuria sono i segni precoci del danno renale.

*Cisti ovariche;* donne adulte.

Nelle Glicogenosi 1 non-a si aggiungono le seguenti complicanze:

- *infezioni* (respiratorie, cutanee, urinarie, intestinali)
- *malattia infiammatoria cronica intestinale* (sangue nelle feci anche non visibile o documentabile con esame di laboratorio, diarrea cronica, arrossamento o ulcere anali)
- *splenomegalia* (fattore prognostico sfavorevole)

### Terapia

*Dietetica*: è l'unico presidio efficace per un'evoluzione favorevole della malattia. Lo scopo della terapia dietetica è quello di rendere disponibile una quantità di glucosio sufficiente alle esigenze metaboliche dell'organismo per evitare sintomi acuti (ipoglicemia manifesta) e limitare le alterazioni biochimiche secondarie all'ipoglicemia che sono responsabili della scarsa crescita e delle complicanze.

I principi generali per raggiungere questo scopo riguardano la composizione della razione alimentare e le modalità di somministrazione.

a) Composizione della razione alimentare.

- Apporto calorico adeguato all'età ripartito in 65-70% carboidrati, 12-15% proteine, 18-20% lipidi. In età scolare e in età adulta occorre tenere presente l'eventuale attività sportiva ed il tipo di impegno lavorativo.
- Riduzione dell'apporto di lattosio (usare latte privo di lattosio, formaggi stagionati) e di saccarosio (limitare la frutta e alcune verdure particolarmente ricche di saccarosio quali carote, pomodoro, cavolfiore, zucchine, melanzane, peperoni, fagiolini, finocchi, zucca, cipolle). Dal lattosio e saccarosio derivano zuccheri che, non essendo trasformati in glucosio, aumentano la concentrazione di acido lattico nel latte.
- Uso di carboidrati ad assorbimento lento (maizena) o semilento (pasta e riso poco cotti, patate fritte, pane integrale, legumi) Limitazione di carboidrati ad assorbimento rapido (pane bianco, patate bollite, fette biscottate, grissini, cornflakes).
- Uso di grassi di origine vegetale (olio di oliva e di soya)

La **maizena** somministrata in acqua o latte freddi dopo un pasto libera lentamente il glucosio che viene assorbito garantendo una normoglicemia per circa 6 ore. La liberazione del glucosio dalla maizena avviene ad opera di un enzima (amilasi, prodotta dal pancreas) soggetto ad una maturazione dopo la nascita con il raggiungimento di una normale attività verso circa la fine del primo anno di vita. Per tale motivo la somministrazione di maizena può essere iniziata oltre gli 8-10 mesi con dosi basse che vanno progressivamente aumentate fino a raggiungere lentamente la dose ottimale di 1-1.5 g/kg/dose. Se la maturazione dell'amilasi è incompleta e la maizena non è degradata, oltre a non risultare dell'efficacia prevista determinano distensione dell'addome, dolore e diarrea.

La quota calorica fornita dalla maizena deve essere compresa nelle calorie totali giornaliere fornite dai carboidrati per non aumentare l'apporto glucidico che, oltre a risultare in eccesso ponderale, può determinare un aumento della produzione di insulina che ne riduce l'efficacia.

b) Modalità di somministrazione.

- Pasti ravvicinati durante le 24 ore
- Supplementazione di alcuni pasti con amido di mais
- Pasti ravvicinati durante il giorno e nutrizione enterale continua notturna tramite sondino naso-gastrico.

I suddetti principi nutrizionali basati sulle conoscenze fisiopatologiche della malattia sono integrati con le caratteristiche biochimiche e le abitudini di ciascun paziente e con le condizioni socio-economiche della famiglia per raggiungere un regime dietetico che ne limiti al massimo i disagi emotivi e psicologici. Solo una dieta personalizzata in base all'esigenze del paziente e della famiglia può assicurare l'accettazione indispensabile per il controllo della malattia.

Le tabelle 1 e 2 riportano due schemi generali per la terapia dietetica con o senza uso del sondino nasogastrico.

Premesso che il controllo della malattia sembra migliore con l'uso del sondino nasogastrico, almeno per i primi anni di vita, non esistono controindicazioni al programma dietetico che prevede l'uso della maizena quando non sussistono le condizioni per una corretta esecuzione della nutrizione notturna.

### *Farmacologica*

- Allopurinolo (Zyloric) associato o meno ad alcalinizzanti delle urine (bicarbonato di sodio) per ridurre l'iperuricemia.
- Calcio e vitamina D: sono usati soprattutto in condizioni di osteoporosi.
- Preparati multivitaminici: dovrebbero essere usati sempre a causa della limitazione della frutta e degli ortaggi.
- Ferro: nella condizione di riduzione del valore dell'emoglobina.
- Antiipertensivi tipo ACE inibitori: l'effetto antiproteinurico (riduzione dell'eliminazione di proteine nelle urine) degli ACE inibitori sembra prevenire o ritardare le complicanze renali.
- Inibitori della sintesi del colesterolo; non efficaci per l'iperlipidemia.
- Olio di pesce: sembra migliorare l'iperlipidemia.
- Glucomannano (Dicoplus): l'assunzione prima del pasto rallenta l'assorbimento intestinale del glucosio e riduce la colesterolemia.
- GCSF (fattore di crescita dei granulociti neutrofili) nella glicogenosi 1 non-a, in concomitanza con infezioni gravi o malattia infiammatoria intestinale. L'efficacia sembra limitata al periodo

della somministrazione. Gli effetti collaterali sono trascurabili ad eccezione della splenomegalia (soprattutto se questa era precedente)

### Controlli periodici

In linea generale i controlli sono più ravvicinati all'inizio della malattia e nei pazienti più giovani. Nei pazienti in età scolare e con un consolidato rapporto con la famiglia sono sufficienti controlli semestrali.

Il controllo comporta: valutazione clinica, glicemia prima dei pasti, lattacidemia,  $\alpha$ -fetoproteina, profilo lipidico, indici nutrizionali, funzionalità epatica e renale (in particolare la microalbuminuria), eco epatica e renale.

Il monitoraggio dei pazienti con adenomi epatici giudicati "critici" per numero o dimensioni o velocità di crescita, richiede ecografia e dosaggio  $\alpha$ -fetoproteina trimestrali e angio-RM semestrale.

### Controllo metabolico domiciliare.

La disponibilità di strumenti per la misurazione semplice e rapida della glicemia ha introdotto il controllo glicemico domiciliare. E' consigliabile non esagerare con i controlli glicemici per non disturbare il paziente e per evitare valori che non siano utili ad un efficace giudizio metabolico.

La determinazione della glicemia dovrebbe essere eseguita nell'arco di 24 ore prima di ogni pasto e prima dell'inizio e al termine della enterale notturna nei casi in cui sia in uso il sondino nasogastrico. I valori ottenuti devono essere riportati in un quaderno unitamente alla composizione del pasto corrispondente. Questo controllo può essere eseguito 1-2 volte alla settimana, al momento della diagnosi e quando vengono fatte modifiche dietetiche e può essere distanziato (1 volta ogni 1-2 mesi) quando esiste un buon controllo metabolico e nei pazienti di età maggiore.

Il controllo glicemico può essere utile dopo un'attività sportiva per valutare l'adeguatezza della dieta e programmare, eventualmente, un supplemento dietetico.

In occasione della diagnosi di glicogenosi sono consigliabili controlli più frequenti per abituare il paziente e/o i familiari a riconoscere sintomi clinici premonitori di ipoglicemia. Quando sono evidenti i primi sintomi ipoglicemici non è necessario ricorrere alla misurazione della glicemia ma è indispensabile mettere subito in atto le misure per evitare sintomi ipoglicemici più gravi. Se non si interviene rapidamente con alimenti contenenti carboidrati a rapido assorbimento (biscotti, caramelle, pane), la riduzione della glicemia progredisce risultando in sintomi che inducono panico e difficoltà a prendere decisioni adeguate a correggere l'emergenza ipoglicemica.

### **Glicogenosi III**

La malattia è dovuta al difetto dell'enzima amilo-1,6-glucosidasi chiamato anche enzima deramificante in quanto libera il glucosio dalle catene laterali del glicogeno.

A differenza delle glicogenosi 1 è funzionante la neoglucogenesi ossia la produzione endogena di glucosio da aminoacidi e lipidi per cui l'ipoglicemia è presente solo nei primi anni di vita quando il fabbisogno di glucosio è maggiore ed è pressochè assente nell'età successive.

Il difetto dell'enzima deramificante può essere presente nel fegato e nei muscoli oppure solo nel fegato per cui si distingue una glicogenosi III-a caratterizzata da difetto enzimatico nel fegato e nel muscolo e una glicogenosi III-b caratterizzata da difetto enzimatico limitato al muscolo.

La maggior parte dei pazienti è affetta da tipo III-a con interessamento epatico e muscolare. Mentre l'epatomegalia e l'ipoglicemia a digiuno si riducono con l'età, i sintomi muscolari (debolezza, difficoltà a salire le scale e a correre) sono lievi nell'infanzia e progrediscono oltre l'adolescenza fino a compromettere notevolmente le possibilità motorie in età adulta. E' frequente anche un interessamento cardiaco con raramente una alterazione della funzione. Rara è l'evoluzione cirrotica della epatopatia.

I pazienti presentano aumento di colesterolo, trigliceridi e transaminasi che, nei soggetti affetti dal tipo III-b, si associa ad aumento di altre attività enzimatiche di origine muscolare (creatinofosfochinasi, latticodeidrogenasi, aldolasi).

#### *Diagnosi*

Il difetto si evidenzia nelle cellule del sangue, nel fegato e nel muscolo. I globuli rossi presentano anche un aumento del contenuto di glicogeno.

L'analisi del gene deputato alla sintesi dell'enzima ramificante, situato nel cromosoma 1, permette la distinzione tra tipo III-a e tipo III-b in quanto esistono mutazioni specifiche per i due tipi. Il dosaggio enzimatico consente la diagnosi degli eterozigoti e la diagnosi prenatale. Per i familiari di un paziente nel quale sia stata dimostrata la mutazione del gene responsabile della malattia, l'analisi molecolare offre la distinzione tra tipo III-a e III-b che hanno una differente prognosi.

Terapia; il programma dietetico è il seguente:

- Prevenzione dell'ipoglicemia limitata ai primi anni di vita con supplementazione di maizena dopo il pasto notturno.
  - Nessuna restrizione di fruttosio e galattosio in quanto è bene funzionante la neoglucogenesi.
  - Aumento apporto di proteine che rappresentano la fonte per la neoglucogenesi per cui l'apporto calorico risulta il seguente: glucidi 60%, proteine 20-25%, lipidi 15-20%.
- Non esistono al momento attuale dati conclusivi relativamente all'efficacia di un elevato apporto proteico per prevenire o migliorare l'interessamento muscolare.

### **Glicogenosi IV**

Il difetto dell'amilo-1,4-1,6-tranglucosidasi o enzima ramificante determina l'accumulo generalizzato di glicogeno con struttura anomala in quanto manca delle catene laterali. L'accumulo di glicogeno anomalo nel fegato induce un danno progressivo fino alla cirrosi. L'ipoglicemia compare in genere nelle fasi terminali della cirrosi come espressione della insufficienza degli epatociti.

Esistono rare varianti caratterizzate da miopia durante la vita endouterina con contratture articolari alla nascita o epatopatie non progressive ad esordio in età adulta o da coinvolgimento limitato del sistema nervoso.

Diagnosi

Il difetto enzimatico è dimostrabile nei globuli bianchi, nella coltura di fibroblasti cutanei e nei tessuti.

E' possibile l'analisi delle mutazioni a livello del gene deputato alla sintesi dell'enzima situato sul cromosoma 3.

Sono possibili la diagnosi degli eterozigoti e la diagnosi prenatale.

Terapia

Un accurato programma nutrizionale con ricorso anche alla enterale notturna, può ritardare l'insufficienza epatica candidata comunque alla sostituzione dell'organo.

In considerazione della natura multisistemica della malattia, non è ancora sicuro il successo a lungo termine del trapianto epatico.

### **Glicogenosi VI**

Il difetto della fosforilasi epatica, il cui gene è situato nel cromosoma 14, è una condizione benigna e spesso non riconosciuta.

L'epatomegalia e le alterazioni metaboliche (ipoglicemia, aumento transaminasi, ipercolesterolemia) sono modeste e in genere scompaiono dopo la pubertà. La diagnosi richiede il dosaggio dell'enzima sul tessuto epatico.

Non esiste l'indicazione alla diagnosi degli eterozigoti e a quella prenatale.

### **Glicogenosi IX**

Il difetto della fosforilasichinasi il cui gene è situato sul cromosoma x, è una glicogenosi epatica a decorso favorevole.

I maschi affetti presentano durante l'età infantile addome globoso, ritardo di crescita, aumento di colesterolo, transaminasi e trigliceridi, acetone a digiuno e modesta ipoglicemia. Queste alterazioni scompaiono con l'età e gli adulti sono asintomatici.

Esistono rare varianti di glicogenosi con difetto enzimatico anche nel muscolo (glicogenosi IX.b) e con difetto enzimatico limitato al muscolo scheletrico o cardiaco (glicogenosi IX-c)

Diagnosi

Il difetto enzimatico può essere dimostrato sui globuli bianchi e sul tessuto epatico. La diagnosi delle portatrici non è affidabile. Il decorso favorevole della malattia non comporta indicazione alla diagnosi prenatale.

#### Terapia

I provvedimenti dietetici sono limitati ai primi anni di vita con l'introduzione di un pasto notturno eventualmente supplementato con maizena. In età successive è sufficiente rispettare gli orari dei pasti.

## **Glicogenosi muscolari**

### ***Glicogenosi II***

La malattia è dovuta al difetto della  $\alpha$ -glucosidasi o maltasi acida il cui gene è situato sul cromosoma 17.

La  $\alpha$ -glucosidasi è un enzima contenuto in corpuscoli chiamati lisosomi situati nel citoplasma delle cellule. I lisosomi provvedono alla trasformazione delle sostanze complesse in sostanze semplici che sono eliminate oppure riutilizzate per la sintesi di altre sostanze. Il glicogeno penetrato nei lisosomi non può essere degradato a glucosio per cui si accumula risultando in un danno della cellula.

Nella forma più grave della glicogenosi II, nota con il termine di malattia di Pompe, l'accumulo intralisosomiale di glicogeno è generalizzato. Nel corso del primo anno di vita i pazienti presentano ipotonia muscolare e ingrandimento del cuore. Il decorso è rapidamente progressivo e la morte interviene in genere entro il primo anno per insufficienza cardiaca.

Esistono altre glicogenosi II caratterizzate da un accumulo di glicogeno limitato alla muscolatura scheletrica chiamate glicogenosi "tardo-infantile" o "giovanile" o "adulta" a seconda dell'età di inizio dei sintomi. Queste forme muscolari hanno un decorso lentamente progressivo e raramente si accompagnano ad interessamento cardiaco.

#### Diagnosi

Il difetto della  $\alpha$ -glucosidasi si dimostra nei linfociti isolati da un prelievo di sangue, nella coltura dei fibroblasti cutanei e nella biopsia muscolare.

L'analisi del gene della  $\alpha$ -glucosidasi ha evidenziato, in un limitato numero di pazienti, le mutazioni responsabili della malattia. Poiché è noto che alcune mutazioni corrispondono a specifici tipi clinici (correlazione genotipo-fenotipo) l'analisi molecolare può fornire informazioni utili alla consulenza genetica dei genitori e dei pazienti.

La diagnosi degli eterozigoti e la diagnosi prenatale sono possibili.

#### Terapia

Non esiste al momento attuale una terapia efficace. Non ha ricevuto una sicura validazione la terapia dietetica basata su un aumento della quota proteica. La terapia di supporto della sintomatologia respiratoria può migliorare la qualità di vita soprattutto nel caso di adulti affetti.

I risultati della terapia genica sperimentale (somministrazione di  $\alpha$ -glucosidasi umana prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante oppure introduzione di adenovirus modificati in modo da indurre in vivo la produzione della  $\alpha$ -glucosidasi) sono stati molto soddisfacenti.

Sono attualmente in corso rigorosi protocolli clinici nei pazienti per la valutazione dell'efficacia di queste tecniche sperimentate in modelli animali con risultati molto promettenti.

## **Glicogenosi V**

Il difetto della fosforilasi muscolare (malattia di Mc Ardle) blocca la glicogenolisi muscolare portando ad un accumulo di glicogeno nelle fibre muscolari che rende il muscolo incapace di far fronte alla richiesta energetica per uno sforzo intenso e di breve durata.

In corrispondenza di un esercizio muscolare acuto il paziente presenta crampi, dolore muscolare e mioglobinuria (urine scure per la presenza di mioglobina, proteina liberata dal muscolo). Il quadro clinico è variabile da paziente a paziente con alcuni casi pressochè asintomatici ed altri caratterizzati da una importante debolezza muscolare.

### Diagnosi

Il dosaggio enzimatico si evidenzia sulla biopsia del tessuto muscolare. Il gene destinato alla sintesi della fosforilasi è situato sul cromosoma 11. E' possibile l'analisi muscolare del gene per la documentazione delle mutazioni responsabili del difetto enzimatico.

La diagnosi degli eterozigoti è possibile per i famigliari di un paziente nel quale sia stata dimostrata la mutazione responsabile del difetto enzimatico. In questo caso è sufficiente un prelievo di sangue per l'analisi molecolare. La natura benigna della malattia non comporta l'indicazione della diagnosi prenatale.

### Terapia

Non sembra necessario ricorrere a manipolazioni dietetiche per aumentare le prestazioni muscolari dal momento che l'astensione dagli sforzi fisici, soprattutto quelli intensi e acuti, è sufficiente al controllo della sintomatologia.

## **Glicogenosi VII**

Il difetto della fosfofruttochinasi muscolare il cui gene è situato nel cromosoma 1, è caratterizzato, come la glicogenosi V, da crampi muscolari e mioglobinuria (urine scure) in occasione di sforzo muscolare. Tuttavia nella maggior parte dei pazienti con difetto di fosfofruttochinasi i sintomi sono più intensi, possono essere associati a nausea e vomito e spesso sono particolarmente evidenti dopo un pasto ricco di carboidrati.

Sono frequenti un modesto grado di aumento della bilinemia che determina una lieve sfumatura giallastra delle sclere a causa di una contemporanea aumentata distruzione dei globuli rossi e una iperuricemia.

### Diagnosi

Il difetto enzimatico può essere dimostrato oltrechè nel muscolo anche nelle cellule del sangue e nella coltura dei fibroblasti cutanei.

E' possibile la diagnosi degli eterozigoti. La natura benigna della malattia non comporta l'indicazione della diagnosi prenatale.

### Terapia

E' sufficiente l'astensione da un rigoroso esercizio fisico per evitare gli attacchi.

**Tabella 1:**

Glicogenosi **1a** e **1 non-a**:  
 schema dietetico con enterale notturna.

| <b>Età</b>    | <b>Apporto glucosio mg/Kg/min.*</b> | <b>Calorie</b> | <b>Sondino nasogastrico **</b> | <b>Maizena</b>             | <b>Pasti</b>   |
|---------------|-------------------------------------|----------------|--------------------------------|----------------------------|--|
| 0-8 mesi      | 7-9                                 | 600-800        | -                              | -                          | Frequenti (ogni 2-3 ore)<br>Latte senza lattosio + crema di riso |
| 8 mesi-3 anni | 7                                   | 800-1300       | 35% calorie in 12 ore          | -                          | 3 pasti<br>2 merende   |
| 3-6 anni      | 6-7                                 | 1300-1600      | 35% calorie in 12 ore          | colazione                  | 3 pasti<br>2 merende   |
| 6-14 anni     | 5-6                                 | 1600-2300      | 30% calorie in 10 ore          | colazione e pranzo         | 3 pasti<br>2 merende   |
| 14-16 anni    | 4-5                                 | 2300-2500      | 30% calorie in 8 ore           | colazione e pranzo         | 3 pasti<br>2 merende   |
| Adulti        | 3-4                                 | 2400-2600      | -                              | colazione e pasto notturno | 3 pasti<br>2 merende<br>1 notturno (ore 22-23)                   |

\* L'apporto in glucosio deve essere maggiore durante la giornata rispetto alla notte ad eccezione dei primi 8 mesi in cui questa differenza non è necessaria.

\*\* La soluzione da infondere è rappresentata da latte senza lattosio o da latte senza lattosio e polimeri di glucosio (Policose) o esclusivamente da polimeri di glucosio. L'infusione deve iniziare circa 90' dopo la cena e la colazione deve avvenire al termine dell'infusione.

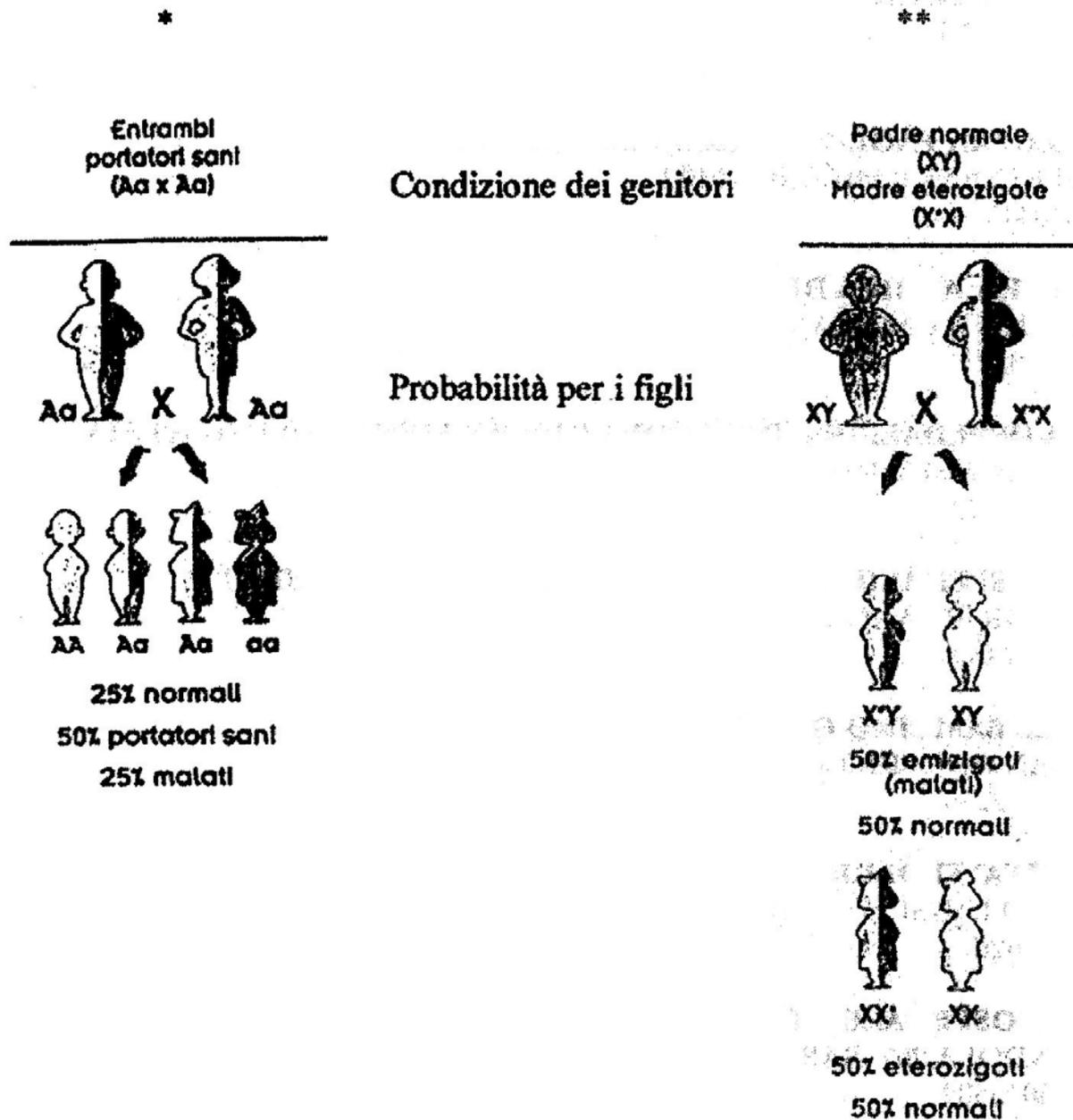
**Tabella 2:**

Schema dietetico per le Glicogenosi **1a** e **1 non-a**:  
 Schema dietetico senza enterale notturna

| <b>Età</b>      | <b>Apporto glucosio<br/>mg/Kg/min.<br/>*</b> | <b>Calorie</b> | <b>Maizena</b>   | <b>Pasti</b>  |
|-----------------|--|----------------|--|---|
| 0-8 mesi        | 7-9  | 600-800        | -  | Frequenti (ogni 2-3 ore) Latte senza lattosio + crema di riso |
| 8 mesi - 3 anni | 6-7  | 800-1300       | 0,5g/Kg dopo un pasto, aumentare lentamente fino a 1-1.5 g/Kg; procedere in questo modo per il secondo, terzo e quarto pasto | 3 pasti<br>2 merende<br>1 pasto notturno                      |
| 3 - 6 anni      | 5-6  | 1300-1600      | 1-1.5 g/Kg a colazione, pranzo, cena, pasto notturno   | come sopra  |
| 6 -14 anni      | 4-5  | 1600-2300      | come sopra   | come sopra  |
| Adulti          | 3-4  | 2300-2600      | 1.5 g/Kg/ colazione e pasto notturno   | come sopra  |

\* L'apporto di glucosio deve essere maggiore durante la giornata rispetto alla notte ad eccezione dei primi 8 mesi in cui questa differenza non è necessaria.

## Figura 1: Ereditarietà delle glicogenosi



\* Probabilità di ricorrenza nelle glicogenosi ad ereditarietà recessiva.

A: gene normale a: gene difettoso

AA: omozigote sano; Aa: eterozigote o portatore sano; aa: omozigote malato

\*\* Probabilità di ricorrenza nella glicogenosi ed ereditarietà legata alla X

11 cromosoma X portatore del gene difettoso a evidenziato con un asterisco.