



Step Forward in Pompe Disease 7th European Symposium

21st – 22nd November 2014 Turin, Italy

In qualità di rappresentanti di AIG (Associazione Italiana Glicogenosi) abbiamo partecipato al Convegno “*Step Forward in Pompe Disease 7th European Symposium*” che si è svolto a Torino nei giorni 21, 22 novembre 2014.

Questo “*Convegno Internazionale*”, di impronta medico scientifico, ha creato una valida piattaforma di lavoro per fare il punto della situazione sulla gestione della Malattia di Pompe.

L'evento ha riunito, oltre ai medici, la comunità scientifica che lavora e si interessa alla cura dei pazienti affetti da questa rara patologia.

Il programma della manifestazione ha illustrato diversi argomenti sulla Malattia di Pompe, comprendente sia la forma infantile che quella ad esordio tardivo. Diversi argomenti sono stati approfonditi, tra questi: i metodi ottimali per migliorare la gestione della malattia, le risonanze magnetiche ai muscoli, i fattori immunologici, la tempestiva identificazione, le linee guida aggiornate riguardanti l'inizio della terapia e una visione delle esperienze riguardo la cura con l'enzima alfa-glucosidasi acida. Inoltre sono stati considerati alcuni aspetti ancora in via di sviluppo riguardanti gli screening neonatali, la rilevanza delle variazioni genetiche e la terapia genetica.

Riportiamo alcuni interventi di queste due giornate:

Tra i primi interventi la **Prof.ssa Mongini** e il **Prof. Young** hanno parlato della diagnosi e identificazione tempestiva della malattia ad esordio tardivo attraverso i segnali e sintomi riguardanti i muscoli scheletrici e respiratori poiché il tempo che intercorre tra il riconoscere i sintomi della Pompe, essendo questi ancora non specificati, e l'inizio della terapia sono ancora lunghi.

A tal riguardo è importante che i medici individuino in quale delle diverse fasi si trovi il paziente, la “fase preclinica” (in cui il paziente non ha sintomi evidenti, es. iperCKemia livelli intermedi 2x-7x con alti livelli di transaminasi; iperCKemia 2x-6x con affaticamento, debolezza muscolare nel salire le scale, piegarsi, mal di schiena, cambiamenti posturali, scoliosi, iperlordosi etc.), la “fase classica” (iperCKemia 2x-4x affaticamento, insufficienza respiratoria, ipotrofia, debolezza muscolare, difficoltà nel sollevarsi, rigidità della spina dorsale, etc.) e la “fase avanzata” della malattia (tra cui compare la perdita di deambulazione).

E' importante pertanto per i medici scoprire in che fase si trovi il paziente, osservando anche gli aspetti polmonari e respiratori.

Indicatori di una debolezza muscolare ventilatoria sono la frequenza respiratoria, la sonnolenza diurna, i disturbi nel dormire, e a riguardo la polisonnografia è uno strumento di valutazione molto importante.

Il **Prof.Toscano** ha presentato una relazione sulle prospettive e i risultati raggiunti in otto anni di esperienza con la terapia enzimatica alfa-glucosidasi acida (ERT).

L'efficacia della ERT nella cura della forma infantile della malattia di Pompe è stata ampiamente dimostrata, infatti molti bambini curati sono ora in grado di sopravvivere senza ventilazione assistita, di alzarsi o camminare senza aiuto. Considerando il decorso naturale della malattia e i suoi progressi, la ERT è stata efficace nel migliorare le funzioni motorie e stabilizzare le funzioni respiratorie in diversi pazienti. Pertanto la terapia enzimatica sostitutiva è stata positivamente associata con la sopravvivenza.

Per quanto riguarda le linee guida su quando iniziare la terapia, è opportuno riconsiderare lo stato clinico dei pazienti presintomatici. In merito all'inizio "*quanto prima*" della terapia, è opportuno prendere in considerazione, oltre allo stato clinico del paziente, i dati di laboratorio (MRI, attività enzimatica, risultati morfologici).

Nuove terapie come la Monoterapia o la Combinazione con terapie ausiliare dovrebbero essere prese in considerazione.

Nell'intervento del **Prof.Tarnopolsky** riguardanti i migliori standard di cura per i pazienti, è emerso che la Malattia di Pompe essendo caratterizzata da un disordine multisistemico necessita di un approccio terapeutico di gruppo; la conoscenza della storia clinica e le possibili complicazioni della malattia permettono l'identificazione di potenziali entità curabili. Le linee guida devono essere applicate nel contesto della disponibilità dei servizi tenendo conto dell'esperienza acquisita in merito.

Dalla Discussione è emerso che l'inadeguatezza nutrizionale può aggravare la malattia, mentre l'esercizio "*fisioterapico*" può essere d'aiuto per migliorare la forza e rafforzare le funzioni respiratorie, bisognerebbe iniziare con esercizi di bassa intensità e di breve durata incrementandoli gradualmente ascoltando il corpo... utilizzare esercizi che piacciono al paziente e non usare esercizi ad alta intensità (>75%IRM).

Tra gli interventi della prima giornata vi è stata anche una fase attiva in cui attraverso un piccolo telecomando i medici in platea potevano esprimere la loro opinione su diversi dibattiti, tra i quali: quando iniziare la terapia in pazienti diagnosticati in "*fasi di esordio*" diverse?.

La seconda giornata si è aperta con dei "*workshop*" in cui i medici hanno partecipato attivamente sul tema delle diagnosi e terapie per la malattia di Pompe.

Workshop 1 - Difficoltà nelle diagnosi differenziali (Prof.Angelini, Prof.Dubrovsky, Dr.Laforet)

Nella diagnosi clinica della malattia di Pompe negli adulti, rimane ancora difficile distinguere le caratteristiche cliniche e istopatologiche che possono efficacemente accorciare le diagnosi differenziali a pochi disordini.

L'obiettivo di questo workshop è stato individuare le difficoltà nella diagnosi della Pompe e presentare casi tipici e atipici di carenza di alfa-glucosidasi acida, espandendo il fenotipo

con osservazioni cliniche e considerazioni di diagnosi differenziali. Le conseguenze di una diagnosi in ritardo includono sia un impatto negativo sul “*counseling genetico*” per la famiglia, sia le difficoltà associate con l’inizio della terapia enzimatica sostitutiva in ritardo rispetto al corso della malattia. Diversi fenotipi sono stati considerati: iperCKemia oligosintomatica, debolezza muscolare dei cingoli, sindrome della colonna rigida, e carenza o insufficienza respiratoria. Le osservazioni finali hanno riguardato un importante argomento: quando iniziare la terapia, se i pazienti diagnosticati ma ancora asintomatici dovessero iniziarla subito o meno e quali siano i benefici o i rischi relazionati.

Workshop 2 – Le difficoltà terapeutiche (Dr.Van de Hout, Dr.Harvey, Prof.Spada,)

Malgrado la terapia enzimatica sostitutiva ha cambiato la prognosi della malattia di Pompe ad esordio infantile, difficoltà terapeutiche ancora persistono.

In questo workshop sono state discusse queste difficoltà nel migliorare i risultati della terapia. Fattori determinanti negli effetti sono l’età e la gravità della malattia all’inizio della ERT, il genotipo del paziente, lo stato del CRIM, il livello di risposta degli anticorpi e il dosaggio. La formazione di anticorpi può avvenire in pazienti che ricevono la terapia alfa glucosidasi acida e possono ostacolare l’assorbimento e l’attività dell’enzima. Malgrado i pazienti Pompe con forma classica infantile CRIM-negativi tendono a sviluppare livelli alti e sostenuti di anticorpi rispetto ai pazienti CRIM-positivi, anche questi ultimi possono svilupparne alti livelli, mentre gli anticorpi in alcuni pazienti CRIM-negativi possono rimanere bassi durante la terapia enzimatica. Quindi la risposta degli anticorpi è probabilmente non solo determinata dal genotipo e dallo stato CRIM ma potenzialmente da altri fattori quali ad esempio l’età all’inizio della terapia. Al fine di migliorare i risultati nei pazienti a esordio infantile, si cerca di prevenire la formazione di anticorpi attraverso l’immunomodulazione (approccio terapeutico nel quale si cerca di intervenire sui processi di regolazione del sistema di difesa) con rituximab, methotrexate e immunoglobulina. E’ preferibile che questo trattamento venga praticato prima che la ERT sia iniziata. Un altro approccio nella forma classica infantile consiste nel cambiamento del dosaggio.

Si è discusso anche sul “*giusto tempo*” per l’inizio della terapia enzimatica... è emerso che generalmente la ERT non debba essere iniziata troppo tardi nel corso della malattia, ma il quesito si pone quando si tratta di pazienti asintomatici ad esordio tardivo.

A tal riguardo la ERT dovrebbe essere iniziata prima dello sviluppo della debolezza muscolare o i pazienti dovrebbero essere monitorati da vicino ed iniziare la terapia quando si osservano i primi sintomi? Quali strumenti dovrebbero essere usati per monitorare lo sviluppo dei sintomi? Qual è il ruolo della screening prenatale? Lo screening prenatale porta ad un’individuazione tempestiva del paziente e accorcia i tempi di diagnosi e trattamento, tuttavia, gli screening attuali non riescono a differenziare tra la forma classica infantile o quella ad esordio tardivo, pertanto il paziente di forma classica indubbiamente ne potrebbe beneficiare, ma cosa fare con i pazienti asintomatici nei quali l’esordio dei sintomi potrebbe essere ritardato fino all’età adulta? Queste sono alcune delle domande discusse durante questo workshop di gruppo.

Workshop 3 – Controversie riguardo gli approcci diagnostici (Prof.Moggio, Dr.Reuser, Prof.Desnuelle, Dr.Lukacs, Prof.Vissing, Prof.Young)

L’argomento chiave di questo workshop è stato come diagnosticare più efficacemente la malattia di Pompe attraverso l’ampio spettro clinico.

Procedure cliniche, studi subordinati, processi enzimatici e test genetici sono disponibili per raggiungere una diagnosi affidabile della malattia di Pompe i neonati, bambini ed adulti. Tuttavia, rimangono alcune difficoltà nell'abilità di riconoscere i sintomi della malattia alla primissima manifestazione, di differenziare tra malattia di Pompe o altri disordini neuromuscolari, e di scegliere l'approccio diagnostico che è più diretto e più esplicativo delle circostanze del caso specifico. La questione di come diagnosticare la malattia di Pompe è stata affrontata in questo workshop in maniera multi-disciplinare attraverso la comunicazione interattiva tra esperti e partecipanti. La discussione è iniziata con la descrizione di manifestazioni cerebrovascolari nei pazienti Pompe, il rischio di malformazioni cerebrovascolari e la necessità di controllo. Successivamente i quattro esperti hanno preso posizioni opposte e condiviso la loro visione sui benefici e limitazione delle verifiche di laboratorio di fibroblasti, leucociti, goccia di sangue essiccato e test genetici come pure la necessità della biopsia ai muscoli.

Nella seconda parte della giornata sono stati velocemente trattati alcuni propositi per il futuro, riguardo gli sviluppi nel migliorare il trattamento della malattia di Pompe. A tal riguardo sono stati affrontati la questione dello screening prenatale (**Prof.La Marca**), la terapia genetica (**Prof.Byrne**) e la rilevanza delle variazioni genetiche in aggiunta alle mutazioni del gene GAA e l'identificazione di questi polimorfismi genetici utili per fare previsioni sul decorso clinico e acquisire informazioni utili per definire i casi nei quali la ERT sia più efficace (**Prof.Danesino**).

Riassumendo, la malattia di Pompe rappresenta un "*continuum*" di fenotipi clinici caratterizzati nelle forme ad esordio infantile: "*rapidamente*" e "*lentamente*" progressiva. Tutti i pazienti hanno una comune patofisiologia: carenza dell'enzima alfa-glucosidasi acida che porta all'accumulo di glicogeno; la diagnosi precoce è la chiave per gestire al meglio il paziente unitamente a misure di supporto multidisciplinari.

Le fasi I e II relative allo studio della terapia genica sono state completate si spera che le successive fasi applicative producano benefici clinici, altri progetti di studio sono in corso.

Gli argomenti trattati hanno favorito la discussione di nuove opportunità, diversi progressi fisiopatologici, diagnostici e tecnici riguardanti la comprensione della malattia sono stati raggiunti e hanno significativamente migliorato il modo in cui sono curati i pazienti con questo disordine multi-sistemico e disabilitante.

"Fare rete per favorire lo scambio di conoscenze" è stato l'invisibile "*slogan*" che tutti i partecipanti del Convegno hanno condiviso con l'obiettivo di creare un'azione sinergica per favorire lo sviluppo della ricerca medica scientifica, nell'intento di migliorare il benessere e la qualità di vita del paziente.

Relatori del Convegno:

Prof. C. Angelini	Italy	Prof. M. Moggio	Italy
Prof. N. Birouk	Marocco	Prof. T. Mongini	Italy
Prof. B. Byrne	Usa	Prof. A. Reuser	Netherlands
Dr. P. Carlier	France	Dr. M. Roberts	United Kingdom
Prof. C. Danesino	Italy	Prof. M. Sandri	Italy
Prof. C. Desnuelle	France	Prof. B. Schoser	Germany
Prof. A. Dubrovsky	Argentina	Prof. M. Spada	Italy
Dr. K. Harvey	United Kingdom	Prof. M. Tarnopolsky	Canada
Dr. P. Kisnani	Usa	Prof. A. Toscano	Italy
Dr. P. Laforet	France	Dr. H. Van den Hout	Netherlands
Prof. G. La Marca	Italy	Prof. A. Van der Ploeg	Netherlands
Prof. A. Lopez de Munain Arregui	Spain	Prof. P. Young	Germany
Prof. Z. Lukacs	Germany	Prof. J. Vissing	Denmark

Nota:

Questo Report ha lo scopo di fornire informazioni generali sui temi trattati durante la conferenza, è necessario cercare conferme sulle informazioni riportate consultando altre fonti, soprattutto quelle mediche.

Per AIG – Umberto Ubaldi

info: aig.pompe@libero.it



www.aig-aig.it

AIG

ASSOCIAZIONE ITALIANA GLICOGENOSI