



Per le malattie rare occorrono “Misure straordinarie”

Conferenza Stampa – 13 aprile 2010 – Cinema Anteo – MILANO

LA MALATTIA DI POMPE O GLICOGENOSI DI TIPO II

CHE COS'È LA MALATTIA DI POMPE?

La Malattia di Pompe o Glicogenosi di tipo II è una patologia neuromuscolare rara, cronica e debilitante, spesso mortale, che colpisce circa 10.000 individui – tra neonati, bambini e adulti – nel mondo e circa 300 persone stimate in Italia.

La Malattia di Pompe appartiene alla famiglia delle malattie rare da accumulo lisosomiale ed è caratterizzata dal mancato smaltimento del glicogeno, la riserva energetica dei muscoli.

A causa del difetto di un enzima, il glicogeno si accumula e danneggia il cuore, i muscoli di gambe e braccia e quelli della respirazione. I bambini colpiti dalla malattia sono caratterizzati principalmente da ipotonia muscolare e ingrossamento del cuore e la morte in genere interviene entro il primo anno di vita per insufficienza cardiaca. I malati che superano i due anni sono invece costretti in carrozzina e, nei casi più gravi, devono usare un supporto meccanico per respirare.

QUALI SONO LE MANIFESTAZIONI DELLA MALATTIA?

La Malattia di Pompe ha una presentazione clinica complessa ed eterogenea. In base all'età d'esordio, si riconoscono tre forme della malattia:

- **la forma classica** e più grave, si manifesta subito dopo la nascita. Il quadro clinico è caratterizzato da cardiomiopatia ipertrofica, cardiomegalia, insufficienza cardiorespiratoria, e ritardo nell'acquisizione o regressione delle tappe motorie. I bambini affetti da Malattia di Pompe presentano un'ipotonia grave e progressiva (“floppy baby” o tipo “bambola di pezza”). Se non diagnosticata e trattata precocemente, questi neonati sopravvivono raramente oltre il primo anno di vita;
- **la forma non classica**, con esordio tra il primo e il secondo anno di vita, è caratterizzata da una prognosi variabile;
- **la forma a esordio tardivo**, che può manifestarsi a qualsiasi età dopo il primo anno di vita, è caratterizzata da una progressione lenta e da esiti meno sfavorevoli di quelli della forma classica. Questa forma colpisce prevalentemente i muscoli e risparmia generalmente il cuore. Il graduale indebolimento muscolare e i problemi respiratori sono i sintomi principali: i pazienti perdono la capacità di deambulare autonomamente, mentre dal punto di vista respiratorio si realizza un deterioramento progressivo della capacità ventilatoria che, se cronica, necessita il ricorso a una ventilazione assistita o alla tracheostomia.

CHE COSA DETERMINA LA MALATTIA?

La Malattia di Pompe è causata da un deficit dell'enzima lisosomiale alfa-glucosidasi acida (GAA), responsabile della degradazione del glicogeno, polimero del glucosio che ne rappresenta la fonte di deposito e riserva nei muscoli. I Pazienti affetti da malattia di Pompe possono non avere del tutto o in parte l'enzima GAA: ciò determina un accumulo eccessivo di glicogeno nelle cellule del corpo, in particolare nei muscoli, e di conseguenza il loro progressivo indebolimento.

CHI È A RISCHIO DI CONTRARRE LA MALATTIA?

La Malattia di Pompe è una patologia genetica a trasmissione autosomica recessiva che si trasmette da genitore a figlio. Il bambino eredita da ciascun genitore due copie del gene difettoso. Quando entrambi i genitori sono portatori del gene difettoso, esiste una percentuale del 25% che il bambino sviluppi la malattia. La patologia si riscontra in uomini e donne nella stessa misura e in ogni gruppo etnico, malgrado l'incidenza appaia più alta tra gli afro-americani e presso alcune popolazioni asiatiche.

COME VIENE DIAGNOSTICATA LA MALATTIA?

La Malattia di Pompe può essere difficile da diagnosticare, poiché molti dei suoi sintomi sono simili a quelli di altre malattie. Inoltre, per la rarità di casi in cui si presenta, può facilmente non essere riconosciuta o erroneamente diagnosticata. La forma infantile della Malattia di Pompe è generalmente più semplice da diagnosticare a causa della sua gravità.

La conferma della diagnosi avviene attraverso un saggio biochimico di misurazione dell'attività enzimatica della GAA. Nei bambini affetti dalla forma classica della malattia, l'attività della GAA è praticamente assente, mentre nelle altre forme si riscontrano diversi livelli di attività residua. Il saggio è generalmente condotto nei linfociti, in colture di fibroblasti cutanei e in biopsie muscolari.

Di recente è stata introdotta la possibilità di fare diagnosi di Malattia di Pompe su goccia di sangue essiccata su filtri di carta bibula (Dried Blood Spot). Questo apre la strada all'implementazione dello screening neonatale per la Malattia di Pompe: una diagnosi tempestiva è, infatti, di fondamentale importanza, sia per la gravità della patologia soprattutto nella sua forma classica, sia per la presenza di una terapia in grado di modificarne la storia naturale.

Esistono infine due test di screening prenatale che possono essere eseguiti precocemente in gravidanza (se il bambino è chiaramente a rischio per la malattia) per scoprire se il feto è affetto dalla Malattia di Pompe. Il prelievo dei villi coriali viene effettuato entro la 12° settimana di gravidanza. Questo test prevede il prelievo di un piccolo campione di tessuto della placenta e l'analisi delle cellule per individuare la presenza o meno dell'enzima GAA.

L'amniocentesi viene effettuata intorno alla 15° settimana di gravidanza e consente di verificare l'attività enzimatica ed effettuare un'analisi del DNA, testando le cellule prelevate dal liquido amniotico.

COME SI CURA LA MALATTIA?

La terapia enzimatica sostitutiva con Myozyme™ (alglucosidasi alfa) è la prima ed unica cura disponibile per il trattamento della malattia.

L'enzima sostitutivo viene prodotto biotecnologicamente e somministrato per via endovenosa. La terapia enzimatica sostitutiva con GAA umano ricombinante prolunga in modo significativo la sopravvivenza del bambino affetto dalla forma classica, riduce significativamente la cardiomiopatia ed è stato dimostrato che risulta più efficace se somministrata in uno stadio iniziale della malattia. Nella Malattia di Pompe ad esordio tardivo, la terapia enzimatica sostitutiva si è dimostrata efficace nel rallentare la progressione della malattia.

LE GLICOGENOSI

Nell'ambito delle malattie metaboliche, le malattie da accumulo lisosomiale, tra cui le glicogenosi, rappresentano un vasto gruppo di affezioni dovute al deficit degli enzimi preposti alla degradazione di specifiche sostanze.

La mancanza di enzimi determina l'interruzione di una via metabolica e il conseguente accumulo progressivo di materiale non degradato nei lisosomi.

Le malattie lisosomiali vengono denominate in base alle principali sostanze accumulate; sono pertanto note come Mucopolisaccaridosi, Mucolipidosi, Glicoproteinosi, Lipidosi e Glicogenosi, appunto.

Queste ultime sono malattie quasi sconosciute che colpiscono 1 bambino su 100.000 nati. La mancanza degli enzimi destinati alla glicogenolisi - il processo metabolico che degrada le molecole di glicogeno in glucosio - non permette la liberazione di glucosio dal glicogeno che pertanto si accumula nelle sedi in cui è fisiologicamente presente, cioè fegato e muscolo.

Attualmente si conoscono 10 forme di glicogenosi, distinte in epatiche e muscolari, a seconda del tipo di enzima interessato.

- tipo I: deficit di glucosio-6-fosfatasi, Malattia di von Gierke
- tipo II: deficit di maltasi acida, Malattia di Pompe
- tipo III: deficit di enzima deramificante, Malattia di Cori o Malattia di Forbes
- tipo IV: deficit di enzima ramificante, Malattia di Andersen o amilopectinosi
- tipo V: deficit di fosforilasi muscolare, Malattia di McArdle
- tipo VI: deficit di fosforilasi epatica, Malattia di Hers
- tipo VII: deficit di fosfofruttochinasi muscolare, Malattia di Tarui
- tipo XI: deficit di trasportatore di membrana del glucosio GLUT2, Malattia di Fanconi-Bickel
- tipo XII: deficit di aldolasi A
- tipo XIII: deficit di β -enolasi

Esiste, inoltre, la glicogenosi tipo 0 o deficit di glicogeno-sintetasi che non è una glicogenosi propriamente detta, in quanto il deficit enzimatico comporta una diminuzione delle riserve di glicogeno.

Le glicogenosi sono malattie ereditarie monogeniche causate da mutazioni nei geni che codificano per gli enzimi coinvolti nelle diverse patologie: i genitori, quindi, trasmettono ai figli un'alterazione che porta ad assenza totale o ad attività limitata degli enzimi implicati nel metabolismo del glicogeno.

LE MALATTIE RARE

La Commissione Europea ha definito “rare” quelle patologie la cui incidenza non è superiore a 5 individui su 10.000 abitanti. In Europa si stima che le persone affette da malattie rare siano fra i 20 e 30 milioni e in Italia circa 2 milioni.

Si tratta di un gruppo di circa 7.000 patologie, spesso fatali o croniche invalidanti, che rappresentano nel loro complesso circa il 10% delle malattie che colpiscono l'umanità.

- Il 75% delle malattie rare colpisce i bambini;
- Il 30% dei pazienti affetti da malattie rare muore prima dei 5 anni di età;
- L'80% delle malattie rare ha origine genetica; il restante 20% è rappresentato da malattie acquisite.

Le malattie rare sono caratterizzate da un'ampia gamma di manifestazioni che variano non solo da malattia a malattia, ma anche da paziente a paziente. Per la maggior parte di esse non esiste una cura o un trattamento specifico.

Il fattore chiave per garantire ai bambini colpiti da malattie rare migliori chance di una vita soddisfacente è la diagnosi precoce attraverso uno screening neonatale, soprattutto quando esiste una terapia.

Tra le malattie rare, un gruppo significativo è rappresentato dalle malattie metaboliche ereditarie che colpiscono generalmente i bambini nei primi anni di vita, ma i cui sintomi possono anche esordire in età giovanile o adulta. Si tratta di malattie gravi, molte delle quali, se non riconosciute tempestivamente, causano gravi handicap fisici e mentali o morte precoce.