



Il trattamento con dosi maggiori di alglucosidasi alfa migliora l'outcome in bambini affetti da malattia di Pompe: studio clinico e revisione della letteratura

(Higher dosing of alglucosidase alfa improves outcomes in children with Pompe disease: a clinical study and review of the literature)

Khan AA, Case LE, Herbert M, DeArmev S, Jones H, Crisp K, Zimmerman K, ElMallah MK, Young SP, Kishnani PS

Genetics in Medicine, 2020

La glicogenosi di tipo II, conosciuta come malattia di Pompe, è dovuta al deficit di alfa-1,4- glucosidasi acida, enzima che idrolizza il glicogeno in unità di glucosio, determinando un accumulo intralisosomiale di glicogeno a livello di diversi organi. Esistono due forme della malattia: A esordio infantile (Infantile-onset Pompe Disease: IOPD) ed a esordio tardivo (Late-onset Pompe Disease: LOPD). Nel 2006, la terapia enzimatica sostitutiva (Enzyme Replacement Therapy: ERT) con l'alglucosidasi alfa ricombinante (rh-GAA) ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio come farmaco orfano per il trattamento dei pazienti affetti dalla malattia di Pompe dalla FDA (Food and Drug Administration). L'efficacia della ERT dipende da diversi fattori come età, status CRIM, titoli anticorpali IgG e gravità della malattia all'inizio della terapia. Studi clinici hanno dimostrato miglioramenti associati al trattamento con ERT (20 mg/kg a settimane alterne) sia in pazienti affetti da IPD, con un aumento della sopravvivenza senza ventilazione e un miglioramento della capacità cardiaca, sia in pazienti affetti da LOPD, con un miglioramento della capacità di esercizio in seguito a test del cammino 6-minuti (six-minute walk test: 6MWT) e la stabilizzazione della capacità vitale forzata (Forced Vital Capacity: FVC) in posizione eretta. Nel corso degli ultimi dieci anni, evidenze scientifiche hanno confermato come pazienti affetti da IPD, con buone risposte iniziali al trattamento con ERT, abbiano mantenuto i benefici a livello cardiaco ma con la progressione della miopatia e il peggioramento della funzione respiratoria. Lo studio retrospettivo qui presentato è stato condotto con lo scopo di dimostrare la sicurezza e l'efficacia della ERT a un dosaggio più elevato nei pazienti con IPD e LOPD. Sono stati arruolati 11 pazienti con IPD e LOPD (entro i 5 anni), trattati inizialmente con ERT alla dose standard di 20 mg/kg a settimane alterne per ≥ 12 mesi e successivamente con dosi sempre maggiori fino a 40 mg/kg a settimane alterne oppure ogni settimana per ≥ 12 mesi. Tutti i soggetti sono stati seguiti attraverso un follow-up di 18 anni. Sono stati valutati: funzione motoria e polmonare e forza della muscolatura della lingua e sono stati dosati alcuni marcatori biochimici nelle urine e nel sangue (Glc4 urinario, CK, AST e ALT nel sangue). La funzione motoria è stata valutata a intervalli regolari attraverso esame clinico e valutazioni qualitative e quantitative della terapia fisica attraverso test standardizzati somministrati da parte di terapisti esperti. La funzione polmonare è stata valutata attraverso spirometria in

accordo con le linee guida ATS (American Thoracic Society). La forza della muscolatura della lingua è stata valutata da un esperto patologo del linguaggio al momento dell'arruolamento e a intervalli regolari. I risultati ottenuti hanno mostrato miglioramenti nella funzione motoria in 9/10 pazienti, nella funzione polmonare in 4/11 pazienti e nella forza linguale in 6/6 pazienti. Non è stata osservata alcuna differenza significativa dei biomarcatori (Glc4, CK, AST e ALT) tra la dose standard (20 mg/kg a settimane alterne) e quella intermedia (40 mg/kg a settimane alterne). Tuttavia, è stata osservata una riduzione significativa ($p < 0,05$) di tutti e quattro i marcatori biochimici nei pazienti a cui è stato aumentato il dosaggio della ERT da 40 mg/kg a settimane alterne a 40 mg/kg ogni settimana. Le infusioni a dosi maggiori sono state ben tollerate dai pazienti e non sono stati osservati problemi di sicurezza o di immunogenicità associati, i titoli anticorpali anti-rhGAA sono rimasti assenti o mantenuti invariati a bassi livelli. Questo studio è stato il primo a eseguire regolarmente esami funzionali per la valutazione degli esiti clinici in seguito all'aumento graduale della ERT e i risultati ottenuti hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia del trattamento di pazienti affetti da IPD e LOPD con ERT a dosi maggiori. Nonostante la tale terapia abbia già inciso positivamente sulla malattia, nuovi studi saranno necessari per ottenere ulteriori miglioramenti nell'outcome e nella qualità della vita dei pazienti affetti da malattia di Pompe.