



Utilizzo off-label di un farmaco antidiabetico come trattamento di neutropenia e disfunzione neutrofila nella Glicogenosi di tipo Ib

(Treating Neutropenia and Neutrophil Dysfunction in Glycogen Storage Disease IB With an SGLT2-inhibitor)

Saskia B Wortmann¹, Johan L K Van Hove², Terry G J Derks³, Nathalie Chevalier⁴, Vijaya Knight⁵, Andreas Koller⁶, Esmee Oussuren⁷, Johannes Am Mayr⁸, Francjan J van Spronsen⁹, Florian B Lagler¹⁰, Sommer Gaughan¹¹, Emile Van Schaftingen¹², Maria Veiga-da-Cunha¹²

¹Institute for Human Genetics, Germany.

²Department of Genetics, Children's Hospital Colorado, Aurora, CO, USA, United States.

³Section of Metabolic Diseases, Beatrix Children's Hospital, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, Netherlands.

⁴Groupe de Recherches Metaboliques, de Duve Institute, UCLouvain (Université Catholique de Louvain), Bruxelles, Belgium.

⁵Section of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado, United States.

⁶Research Program for Experimental Ophthalmology, Department of Ophthalmology, University Hospital of the Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria.

⁷University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, Netherlands.

⁸University Children's Hospital, Salzburg, Austria.

⁹Division of Metabolic Diseases, Beatrix Children's Hospital, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, Netherlands.

¹⁰Institute for Inherited Metabolic Disease, Paracelsus Medical University (PMU), Salzburg, Austria, Austria.

¹¹Section of Clinical Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics, University of Colorado, School of Medicine, Aurora, Colorado, United States.

¹²Walloon Excellence in Lifesciences and Biotechnology, B-1200 Brussels, Belgium., Belgium.

Blood, 2020

La glicogenosi di tipo Ib (GSD-Ib) è una malattia da accumulo di glicogeno dovuta a difetti nei geni che codificano per proteine coinvolte nel trasporto della glucosio-6-fosfatasi (G6PT), tappa fondamentale per la regolazione della glicemia. Condizioni di neutropenia e disfunzione neutrofila possono verificarsi frequentemente nei pazienti affetti da GSD-Ib, causando infezioni e malattia infiammatoria intestinale. Un'altra condizione patologica analoga alla GSD-Ib è la neutropenia congenita grave da deficit di glucosio-6-fosfatasi- β (G6P β). Diversi studi su modelli murini hanno dimostrato il ruolo chiave di queste proteine (G6PT, G6P β) nell'idrolisi di un metabolita, l'1,5- anidroglicitolo-6-fosfato (1,5-AG6P) e hanno osservato un'associazione tra deficit di G6P β e G6PT, accumulo di 1,5-AG6P e condizioni di neutropenia. Tali evidenze hanno aperto nuove prospettive terapeutiche, in quanto, agendo sulla riduzione della concentrazione di 1,5-AG nel sangue si ridurrebbe la

concentrazione di 1,5-AG6P nelle cellule e di conseguenza gli effetti tossici sui neutrofili. Un farmaco che favorisce l'abbassamento dei livelli di 1,5-AG nel sangue è l'Empagliflozin che agendo sul rene attraverso l'inibizione del trasportatore di glucosio nei tubuli prossimali (SGLT2) favorisce l'eliminazione di 1,5-AG nelle urine. Empagliflozin, da solo o in combinazione con altri farmaci, è comunemente somministrato ai pazienti affetti da diabete di tipo 2 per mantenere sotto controllo i loro livelli di zucchero nel sangue. Lo scopo dello studio qui presentato è stato quello di descrivere l'utilizzo off-label di Empagliflozin in quattro pazienti affetti da GSD-Ib con neutropenia e disfunzione neutrofila che avevano presentato risposte incomplete al trattamento con fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF). Ogni paziente è stato trattato con Empagliflozin secondo protocolli personalizzati e sotto stretto monitoraggio. I risultati ottenuti hanno mostrato un netto miglioramento dei sintomi associati alla disfunzione neutrofila e alla neutropenia in tutti i pazienti trattati le cui attività quotidiane erano state gravemente compromesse. Nello specifico, la somministrazione del farmaco ha permesso di attenuare il dolore addominale, risolvere i frequenti episodi caratterizzati da feci liquide, lesioni e infezioni a livello delle mucose. Inoltre, è stato osservato un evidente trend di miglioramento delle condizioni di due pazienti con malattia infiammatoria intestinale, nonostante non siano stati utilizzati sistemi di punteggio ad hoc per la GSD-Ib. Infine, i livelli di emoglobina sono migliorati in tutti i pazienti, l'anemia si è risolta in tre pazienti su tre, mentre tre pazienti su quattro sono stati svezzati dalla nutrizione enterale. Ciò che ha sorpreso gli autori è stato osservare un miglioramento clinico non accompagnato da un significativo aumento del numero assoluto dei neutrofili rispetto a quanto si osservava in seguito al trattamento con G-CSF. Gli autori riconducono principalmente il miglioramento dello stato clinico al recupero delle funzioni dei neutrofili, Empagliflozin sembra agisca sui neutrofili migliorandone la produzione e la maturazione e riducendone il tasso di apoptosi con un conseguente aumento della loro durata media di vita. Il farmaco è stato ben tollerato a dosi massime di 0,7 mg/kg al giorno. La finestra terapeutica attualmente consigliata è compresa tra 0,3 e 0,7 mg/kg al giorno in 1 o 2 somministrazioni e per il momento non è chiaro se dosi più elevate possano essere comunque tollerate o risultare più efficaci. Non sono state osservate condizioni di ipoglicemia significative e sintomatiche nel periodo di osservazione (fino a 288 giorni). Al contrario, Empagliflozin ha migliorato l'omeostasi del glucosio in due pazienti. Inoltre, il trattamento con Empagliflozin ha permesso la sospensione delle dolorose iniezioni giornaliere di G-CSF in due pazienti e la riduzione della dose rispettivamente del 57% e 81% negli altri due. Il vantaggio della possibile riduzione o sospensione della somministrazione di G-CSF sarebbe anche quello di ridurre il rischio di alcune forme di tumori descritti in alcuni pazienti sottoposti a trattamenti a lungo termine con G-CSF. Infine, un altro aspetto vantaggioso riguarda i costi, Empagliflozin è più economico (di almeno 10 volte) rispetto al G-CSF e quindi più accessibile. I dati presentati suggeriscono che il trattamento con Empagliflozin sia una promettente soluzione per trattare la neutropenia e la disfunzione neutrofila in bambini e adulti con GSD-Ib. Il trattamento individuale off-label nei quattro pazienti con GSD-Ib ha fornito i dati preliminari per poter sviluppare uno studio clinico multicentrico internazionale (randomizzato controllato con placebo) con l'obiettivo di valutare e monitorare la sicurezza e l'efficacia del trattamento e gli outcome in una coorte più ampia di pazienti.