

LA DIAGNOSI DELLA FORMA LATE ONSET DELLA GLICOGENOSI DI TIPO II

Corrado Angelini, Claudio Semplicini,
Dipartimento di Neuroscienze, Università di Padova

Un difetto di alpha 1,4 -1,6 glucosidasi o maltasi acida causa la glicogenosi tipo II, che determina un accumulo di glicogeno nei lisosomi della fibra muscolare ed in vari altri tessuti (cuore, fibroblasti, muscolo) (1,2). La glicogenosi tipo II si trasmette come carattere autosomico recessivo, legato al gene GAA localizzato nel cromosoma 17, ed il suo fenotipo clinico varia da una forma fatale infantile ad una forma a lenta progressione ad esordio in età giovanile/adulta. La ragione per questo diverso decorso clinico risiede in vari meccanismi cellulari e molecolari da considerarsi. Nella forma ad esordio tardivo vi è un'attività residua (1,2) di maltasi acida anche se l'esatta correlazione genotipo-fenotipo non è stata stabilita.

Attualmente sono in corso una serie di studi clinici per investigare l'uso dell'enzima ricombinante con rimpiazzo di enzima ricombinante (ERT) ed i primi studi nella forma infantile sono incoraggianti. La diagnosi della forma clinica tardiva è difficile in quanto essa può simulare una distrofia dei cingoli, una polimiosite (3), mentre alcuni casi possono esordire con insufficienza respiratoria (4,5). In alcune biopsie possono mancare sia le fibre vacuolate, cariche di glicogeno che i vacuoli lisosomali fosfatasi acida positivi. Alcuni centri italiani collaboranti stanno raccogliendo dati clinici e molecolari su una serie di pazienti diagnosticati affetti dalla variante di glicogenosi tipo II ad esordio tardivo, con un protocollo comune. La diagnosi è formulata in base al riscontro di un difetto di maltasi acida nei leucociti, nel muscolo o nei fibroblasti ed al riscontro di mutazioni patogenetiche caratteristiche (in particolare la mutazione di splicing IVS1-13T>G). La conoscenza della storia naturale della malattia è essenziale in particolare per la eterogenea presentazione clinica della forma ad esordio tardivo. La fisiopatologia e l'efficacia del rimpiazzo con ERT della forma adulta di glicogenosi tipo II è tutt'ora sotto studio e lo scopo del protocollo è di determinare quali pazienti sintomatici con esordio tardivo rispondano al trattamento con l'enzima ricombinante. Determinare una sicura risposta clinica ha importanza sia per il paziente che per il Sistema Sanitario Nazionale. A tal fine è opportuno raccogliere in dettaglio per ogni paziente:

- 1) la storia naturale dell'età di esordio e progressione della glicogenosi tipo 2 giovanile o dell'adulto.
- 2) il risultato delle prove funzionali (GSGC score) nel camminare, nel salire le scale, alzarsi da terra (manovra di Gowers), alzarsi da una sedia, il GMW test.
- 3) la progressione del decremento di Capacità Vitale Forzata (FVC) nei tests spirometrici sia in posizione distesa che supina, nel corso degli anni.

Tali analisi cliniche saranno utili a determinare la risposta al trattamento; va anche valutata esattamente la dieta del paziente e lo stadio di malattia.

Prof. Corrado Angelini,

Dipartimento di Scienze Neurologiche,
 Università di Padova

Telefono università: 049/8213625

Telefono ospedale: 049/7923202

fax: 049/8751770

e-mail: corrado.angelini@unipd.it

BIBLIOGRAFIA

1. Angelini C, Engel AG. Comparative study of acid maltase deficiency. *Arch Neurol* 1972; 26:344-349.
2. Angelini C, Engel AG, Titus JL. Adult acid maltase deficiency. *N Engl J Medicine* 1972;287:948-951.
3. Angelini C, Nascimbeni AC. Late-onset GSDII with novel GAA gene mutation. *Clin Genet* 2007; 71: 374-375.
4. Hagemans ML, Winkel LP, Van Doorn PA, Hop WJ, Loonen MC, Reuser AJ, Van der Ploeg AT. (2005). Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain*. 128:671-7.
5. Pellegrini N, Laforet P, Orlikowski D, Pellegrini M, Caillaud C, Eymard B, Raphael JC, Lofaso F. (2005). Respiratory insufficiency and limb muscle weakness in adults with Pompe's disease. *Eur Respir J*. 26:1024-31.

