

Terapia combinata di stimolazione enzimatica con miglustat e terapia enzimatica sostitutiva in pazienti affetti da Malattia di Pompe: un *trial* multicentrico italiano

Fecarotta S¹, Parenti G^{1,2}, la Marca G³, Ascione S¹, Donati MA⁴, Morandi L⁵, Ravaglia S⁶, Agovino T¹, Rosa M¹, Porto C^{1,2}, Montefusco G¹, Rossi B², Sacchini M⁴, Ombrone D³, Pasanisi B⁵, De Filippi P⁷, Carbone MT⁸, Costantino D⁹, Concolino D¹⁰, Andria G¹

¹Dipartimento di Pediatria, Università di Napoli "Federico II"; ²Telethon Institute of Genetics and Medicine, Napoli; ³Dipartimento di Farmacologia Clinica, Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze; ⁴UO Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie, Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze; ⁵UO Patologia Muscolare-Neuroimmunologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Besta, Milano; ⁶Dipartimento di Sanità Pubblica e Neuroscienze, Università di Pavia; ⁷Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Pavia; ⁸Ospedale SS Annunziata, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli; ⁹AO Bianchi Melacrinò Morelli, Reggio Calabria; ¹⁰UO Patologia Muscolare-Neuroimmunologia, Università "Magna Graecia", Catanzaro

Background: La malattia di Pompe (PD) è una grave miopatia metabolica causata da deficit di α -glucosidasi lisosomiale (GAA). La terapia enzimatica sostitutiva (ERT), unico trattamento per essa approvato, ha efficacia variabile, specie sul muscolo scheletrico. Studi preclinici indicano che la combinazione della ERT con uno *chaperone* farmacologico (miglustat, Zavesca®) abbia un'efficacia superiore alla sola ERT.

Obiettivo: Valutare l'efficacia della terapia combinata con miglustat rispetto alla sola ERT in un gruppo di pazienti PD, in termini di aumento del picco di attività e rallentamento nel decremento dei livelli di attività della GAA.

Metodi: Sono stati arruolati 13 pazienti da 4 centri italiani: 1 con forma infantile classica (IC), 2 con forma infantile non classica (INC), 10 *late onset* (LO). Si è analizzata l'attività della GAA mediante *Tandem Mass Spectrometry* da prelievi di sangue capillare su cartoncino; un prelievo a 24 ore dalla ERT (T1) e poi cadenzati ogni 48 ore per 14 giorni, fino alla successiva ERT. Per l'analisi statistica si è utilizzato il test t di Student sulle medie dei valori di picco di attività GAA nell'intera popolazione; per la significatività dei dati nel singolo paziente il test Mann-Whitney e, quando non applicabile, il test t di Student.

Risultati: Nell'intero gruppo di pazienti, i valori di GAA al T1 hanno una media \pm deviazione standard di $127,2 \pm 146,9$ $\mu\text{mol/l/h}$ nel periodo di sola ERT e di $838,8 \pm 823,4$ $\mu\text{mol/l/h}$ nel periodo di terapia combinata.

Il rapporto tra le medie dei picchi di attività con terapia combinata e con la sola ERT mostra un aumento di 6,62 volte, con *p-value* pari a 0,000034 nel confronto tra i due gruppi.

Nella valutazione per singolo paziente, la differenza tra l'attività enzimatica a T1 con la sola ERT e la terapia combinata è statisticamente significativa in 11/13 pazienti, di cui 1/13 con forma IC e 10/13 con forma LO.

Conclusioni: I parametri biochimici ottenuti, benché preliminari, appaiono incoraggianti, in particolare per la categoria LO, ove l'efficacia della sola ERT sulla miopatia scheletrica si mostra più limitata.

Ringraziamenti: Lo studio è stato finanziato dalla Fondazione Telethon Onlus (grant GUP09017 a G.A.).