



Cardiomiopatia ipertrofica nella glicogenosi tipo III: tre casi in età pediatrica

Giulia Corana¹, Savina Mannarino¹, Alessia Claudia Codazzi¹, Alessandra Mazzola¹,
Francesca Cairello¹, Rossella Parini²

¹Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia, e ²Dipartimento di Pediatria, Centro "Fondazione Mariani" per le Malattie Metaboliche dell'Infanzia, Università di Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza, Italia

Cardiomiopatia ipertrofica nella glicogenosi tipo III: tre casi in età pediatrica

Il coinvolgimento cardiaco è costantemente presente nella glicogenosi tipo IIIa, il sottotipo più frequente (85%) di glicogenosi tipo III o malattia di Cori (deficit di enzima deramificante). La cardiomiopatia ipertrofica generalmente insorge nell'infanzia, ma diventa rilevante nell'adolescenza e nell'età adulta. Rari sono i casi in cui la cardiomiopatia ipertrofica si rende clinicamente manifesta in età pediatrica. Riportiamo tre casi di cardiomiopatia ipertrofica in bambini affetti da glicogenosi tipo IIIa. Risulta evidente come la stessa forma di glicogenosi possa portare a interessamento cardiaco di entità variabile, talvolta severo già nei primi anni di vita. Altri fattori, oltre al deficit di enzima deramificante, potrebbero essere implicati nel determinare una forma severa di cardiomiopatia ipertrofica durante l'infanzia.

Hypertrophic cardiomyopathy in glycogen storage disease type III: three pediatric case reports

Cardiac involvement is constantly present in glycogen storage disease type IIIa, the most common subtype (85%) of glycogen storage disease type III or Cori's disease (debranching enzyme deficiency). Hypertrophic cardiomyopathy usually develops starting from childhood but it becomes significant in adolescence and adulthood. In rare cases hypertrophic cardiomyopathy make itself clinically evident during pediatric age. We report three cases of hypertrophic cardiomyopathy in children suffering from glycogen storage disease type IIIa. It is clear that the same type of glycogen storage disease can lead to variable cardiac involvement, sometimes severe in first years of life. Other factors, in addition to debranching enzyme deficiency, could be implicated in the development of severe hypertrophic cardiomyopathy during childhood.

Introduzione

Le glicogenosi sono malattie metaboliche dovute a difetti congeniti di diversi enzimi implicati nel metabolismo del glicogeno e caratterizzate dall'accumulo del glicogeno in vari organi, principalmente a livello di fegato, muscolo e rene. Si tratta di malattie a trasmissione autosomica recessiva, con l'eccezione della glicogenosi tipo VIa (deficit di fosforilasi-chinasi epatica) a trasmissione recessiva legata al cromosoma X [1].

L'interessamento cardiaco nelle glicogenosi può portare allo sviluppo di una cardiomiopatia ipertrofica. Il cuore è colpito con maggiore frequenza e gravità nella forma infantile della glicogenosi tipo II (malattia di Pompe, deficit di α -1,4-glucosidasi acida lisosomiale), in cui la patologia cardiaca costituisce il fattore prognostico principale [2]. Anche la glicogenosi tipo III (malattia di Cori, deficit di amilo-1,6-glucosidasi o enzima deramificante) e la glicogenosi tipo IV (malattia di Andersen, deficit di amilo-1,4-1,6-transglucosidasi o enzima ramificante), forme in cui prevale il coinvolgimento epatico, possono presentare un interessamento cardiaco di entità variabile. Il meccanismo patogenetico alla base della cardiomiopatia nelle glicogenosi è riconducibile all'accumulo e all'infiltrazione del glicogeno tra i cardiomiociti, con un possibile effetto sulla funzione contrattile delle cellule [2].

La glicogenosi tipo III ha un'incidenza di circa 1/100000 e determina lo sviluppo di un danno variabile a carico di fegato, muscolo scheletrico e cuore. Si distinguono 4 sottotipi: IIIa (85% circa dei casi) con coinvolgimento di fegato, muscolo scheletrico e cuore; IIIb (15% circa dei casi), in cui si riscontra un pressoché esclusivo interessamento epatico; i sottotipi IIIc e III d, molto rari [3].

Nel sottotipo IIIa, il più frequente, la clinica si modifica con l'avanzare dell'età dei pazienti: nell'infanzia prevalgono le manifestazioni legate al coinvolgimento epatico (ipoglicemia chetotica, epatomegalia, iperlipidemia, transaminasi elevate) e, dopo il primo anno di vita, inizia a svilupparsi la cardiomiopatia; nell'adolescenza e nell'età adulta la cardiomiopatia ipertrofica diventa progressivamente più importante, insorge e progredisce la miopatia, mentre le manifestazioni riconducibili al danno epatico risultano meno rilevanti [3]. Tuttavia la compromissione epatica permane in questi pazienti, come evidenziato dal progressivo sviluppo di fibrosi e dal rischio di insorgenza di cirrosi e di epatocarcinoma [4].

Il sospetto diagnostico di glicogenosi tipo III deriva dal riscontro di epatomegalia, ipoglicemia chetotica a digiuno, aumento delle transaminasi, della creatinichinasi, dei trigliceridi e del colesterolo. La diagnosi può essere confermata dall'evidenza di una mancata risposta della glicemia al test al glucagone dopo digiuno prolungato; dal dosaggio dell'attività dell'enzima deramificante (leucociti, biopsia muscolare o epatica); dal riscontro di epatociti infarciti di glicogeno alla valutazione della biopsia epatica; dall'analisi molecolare del gene *AGL* (1p21) che codifica per l'enzima deramificante [3].

La gestione dei pazienti richiede una dieta ad alto contenuto proteico e il monitoraggio della glicemia e della chetonemia. In caso di emergenza ipoglicemica è indicata la somministrazione endovenosa di destrosio al 10% in soluzione fisiologica. Annualmente i pazienti devono essere sottoposti a valutazione del peso e dell'altezza, ecografia epatica, esami di laboratorio (transaminasi, creatinichinasi, profilo lipidico), controllo cardiologico con ECG ed ecocardiografia [3].

Casi clinici

F., affetta da glicogenosi tipo IIIa, giunge alla valutazione cardiologica all'età di 3 anni e 3 mesi. Soggettivamente asintomatica, all'esame obiettivo presenta un soffio sistolico 2/6 al mesocardio. L'ECG mostra iniziali segni di sovraccarico biventricolare. All'ecocardiografia bidimensionale si riscontra lieve ipertrofia a carico del ventricolo sinistro, con spessore massimo di 13,5 mm (*Z-score* 4.83) del segmento settale anteriore a livello della mitrale, senza evidenza al Doppler di ostruzione all'efflusso

ventricolare sinistro a riposo e con lieve gradiente durante pausa extrasistolica. L'*Holter*-ECG non evidenzia aritmie. Dopo un anno di *follow-up* F. è sempre asintomatica e l'ecocardiografia mostra un miglioramento degli spessori del ventricolo sinistro (spessore massimo di 8 mm, con *Z-score* 4.27, del segmento settale anteriore) in assenza di ostruzione all'efflusso. Dato il miglioramento del quadro cardiologico non viene posta indicazione ad alcun tipo di terapia.

S., affetta da glicogenosi tipo IIIa, giunge alla valutazione cardiologica all'età di 3 anni e 7 mesi presentando dispnea da sforzo importante (classe *NYHA* III). L'anamnesi familiare di S. evidenzia consanguineità dei genitori (cugini di primo grado) e un fratello minore affetto dalla stessa forma di glicogenosi. All'ECG sono presenti marcati segni di sovraccarico ventricolare sinistro e iniziali segni di sovraccarico ventricolare destro. L'ecocardiografia evidenzia moderata ipertrofia del ventricolo destro senza ostruzione all'efflusso; severa ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro con spessore massimo di 23 mm (*Z-score* 6.82) del segmento settale anteriore a livello apicale e significativa ostruzione all'efflusso (gradiente massimo 96 mmHg, medio 36 mmHg); *SAM* mitralico con lieve insufficienza valvolare. All'*Holter*-ECG si riscontrano marcate alterazioni della ripolarizzazione, non extrasistolia. La paziente è quindi posta in terapia beta-bloccante con propranololo a 3 mg/kg/die in 3 somministrazioni giornaliere. Un mese dopo l'inizio della terapia S. presenta un netta riduzione dell'affaticabilità (classe *NYHA* II) e all'ecocardiografia si rilevano spessori stabili con diminuzione del gradiente di ostruzione (massimo 68 mmHg, medio 20 mmHg). Il quadro di cardiomiopatia ipertrofica rimane stabile ai successivi controlli programmati. A causa di una scarsa *compliance* alla terapia, il propranololo viene sostituito con bisoprololo a 0.2 mg/kg/die in 2 somministrazioni giornaliere. Dopo un *follow-up* di circa un anno e mezzo, all'età di 5 anni e 2 mesi, S. è in classe *NYHA* II; l'ecocardiografia mostra una diminuzione dell'ipertrofia a carico del ventricolo destro ma resta marcata l'ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro (spessore massimo di 29 mm, con *Z-score* 7.74, del segmento settale anteriore, lievemente progredito); sono inoltre presenti ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro (gradiente massimo 30 mmHg, medio 16 mmHg) e *SAM* della mitrale con insufficienza lieve-moderata (Figura 1).

A., fratello di S., affetto da glicogenosi tipo IIIa, giunge alla valutazione cardiologica all'età di 1 anno e 9 mesi in assenza di sintomi di rilievo. All'ECG sono presenti marcati segni di sovraccarico ventricolare sinistro e iniziali segni di sovraccarico ventricolare destro. L'ecocardiografia evidenzia ipertrofia a carico del ventricolo sinistro con spessore massimo di 15 mm (*Z-score* 5.43) del segmento settale anteriore e medio a livello apicale in presenza di ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro in telesistole (gradiente massimo 40 mmHg, medio 15 mmHg). All'*Holter*-ECG non si riscontrano extrasistoli né pause. A. inizia ad assumere propranololo a 2.5 mg/kg/die. Il quadro a carico del ventricolo sinistro rimane stabile, ma all'età di 2 anni e 10 mesi si riscontra ipertrofia apicale del ventricolo destro. Anche in questo caso a causa di una scarsa *compliance* alla terapia il propranololo viene sostituito con bisoprololo a 0.2 mg/kg/die. All'ultimo controllo, a 3 anni e 4 mesi, A. giunge asintomatico; all'ECG sono presenti marcati segni di sovraccarico biventricolare; l'ecocardiografia mostra un quadro stabile di ipertrofia apicale del ventricolo destro e ipertrofia concentrica a carico del ventricolo sinistro di grado moderato (spessore massimo di 13 mm con *Z-score* 4.54) in assenza di ostruzione all'efflusso (Figura 2).

Discussione

Gli errori congeniti del metabolismo sono responsabili del 26.8% delle cardiomiopatie ipertrofiche e le glicogenosi giustificano circa la metà di questi casi [2].

La cardiomiopatia ipertrofica è presente nella maggior parte degli adolescenti e adulti affetti da glicogenosi tipo IIIa: in molti casi non determina alcuna sintomatologia, ma talvolta può essere causa di quadri di scompenso cardiaco congestizio e di morte cardiaca improvvisa [3]. Comunque la compromissione cardiaca nella glicogenosi tipo IIIa è generalmente descritta di entità moderata, in particolare durante l'infanzia, e i casi in cui l'interessamento cardiologico si rende responsabile di manifestazioni cliniche in età pediatrica sono aneddotici [5].

I casi clinici descritti presentano quadri diversi di interessamento cardiaco nell'ambito della stessa forma di glicogenosi. In tutti i casi la cardiomiopatia ipertrofica compare precocemente, tuttavia nel caso di F. risulta di lieve entità e non richiede alcuna terapia cardiologica, in accordo con quanto descritto nella maggior parte dei casi di glicogenosi tipo IIIa durante l'età infantile.

Diversi sono i casi dei fratelli S. e A.: in particolare S. presenta una cardiomiopatia ipertrofica di entità severa con ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro determinante, già all'età di 3 anni, sintomi di rilievo cardiologico e il quadro risulta in progressione con l'età della bambina, tanto da rendere necessaria terapia con beta-bloccante. Per quanto riguarda l'uso dei beta-bloccanti nelle cardiomiopatie ipertrofiche, essi sono particolarmente utili nelle forme ostruttive, con il 70% di risposta [6]; considerando l'utilizzo dei beta-bloccanti in età pediatrica, lo studio di Ostman-Smith *et al* (1999) ha evidenziato una riduzione della mortalità nei pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica di età inferiore ai 18 anni trattati con alte dosi di beta-bloccanti. Anche A. presenta un quadro di cardiomiopatia ipertrofica tale da rendere necessaria la terapia cardiologica, tuttavia la progressione appare meno importante rispetto a quella della sorella e gli spessori delle pareti del ventricolo sinistro risultano stabili al *follow-up*.

Questi casi mettono in evidenza l'ampia eterogeneità del coinvolgimento cardiaco nella glicogenosi tipo IIIa e la possibilità, peraltro non frequente, di riscontrare un quadro di cardiomiopatia ipertrofica severa già nell'infanzia. La cardiomiopatia riscontrata in S., soprattutto, e A. potrebbe essere riconducibile alla presenza di altri fattori aventi un ruolo nello sviluppo del coinvolgimento cardiaco, oltre al deficit di enzima derivante alla base della glicogenosi tipo IIIa. Inoltre il dato anamnestico della consanguineità dei genitori di S. e A. avvalorava questa ipotesi in quanto i due bambini, o solamente la bambina, potrebbero essere portatori di altre mutazioni, oltre a quella del gene *AGL* (1p21), implicate nello sviluppo della cardiomiopatia ipertrofica. Per quanto riguarda le mutazioni del gene *AGL*, attualmente non è riportata alcuna correlazione genotipo-fenotipo, nell'ambito della glicogenosi tipo IIIa, che possa giustificare la compromissione cardiaca di maggiore entità che si riscontra in alcuni casi [3]. Sembra pertanto interessante l'idea di proseguire nello studio, in particolare, di questi due pazienti, al fine di verificare o escludere l'associazione di più mutazioni nel determinare lo sviluppo di cardiomiopatia ipertrofica severa nei primi anni di vita in pazienti con glicogenosi tipo IIIa.

Tabelle e figure

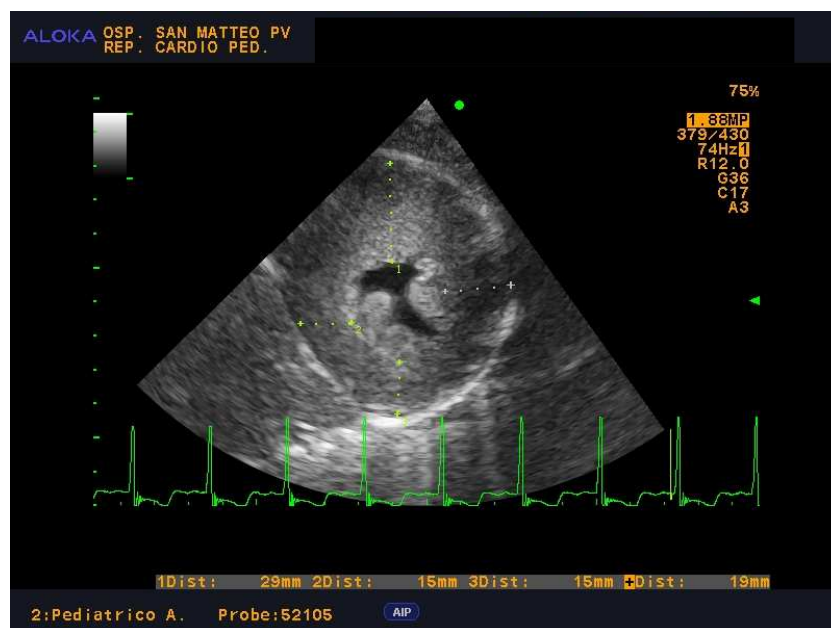


Figura 1. Ecocardiografia bidimensionale, proiezione parasternale asse corto a livello dei papillari: cardiomiopia ipertrofica severa a carico di tutti i segmenti del ventricolo sinistro.

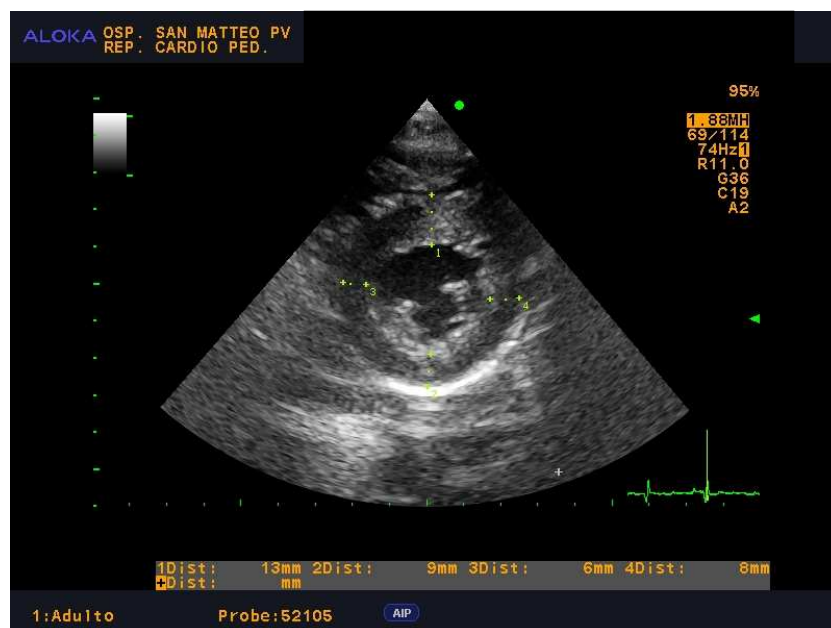


Figura 2. Ecocardiografia bidimensionale, proiezione parasternale asse corto a livello dei papillari: ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro di grado moderato.

Bibliografia

1. Fiumara A., Nigro F. Glicogenosi. In: *Neurologia Pediatrica, Masson Elsevier*, Milano 2006.
2. Cox GF. Diagnostic Approaches to Pediatric Cardiomyopathy of Metabolic Genetic Etiologies and Their Relation to Therapy. *Prog Pediatr Cardiol* 2007;24(1):15-25.
3. Dagli A, Sentner CP, Weinstein DA. Glycogen Storage Disease Type III. In: GeneReview, University of Washington, Seattle 1993-2010.
4. Siciliano M, De Candia E, Ballarin S et al. Hepatocellular Carcinoma Complicating Liver Cirrhosis in Type IIIa Glycogen Storage Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2000;31(1):80-82.
5. Miller CG, Alleyne GA, Brooks SHE. Gross cardiac involvement in glycogen storage disease type III. *British Heart Journal* 1972;32:862-864.
6. Gensini GF, Rostagno C. Miocardiopatie ipertrofiche. In: *Miocardiopatie, Società Editrice Europea*, Firenze 2002.