



**15 Aprile 2025**

**Giornata Internazionale  
di sensibilizzazione sulla  
MALATTIA DI POMPE**

Instant book



# Sommario

## **INTRODUZIONE** **3**

## **La malattia di Pompe** **6**

### **Intervista alla Dr.ssa Sabrina Ravaglia**

Responsabile Centro Malattie Neuromuscolari dell'Adulto,  
Istituto Neurologico Nazionale Fondazione IRCCS Mondino, Pavia

## **Vivere con la malattia di Pompe** **9**

### **Intervista a Elisabetta Conti**

Presidente dell'Associazione Italiana Glicogenosi (AIGlico)

## **L'impegno di Amicus Therapeutics per le persone con malattia di Pompe** **12**

### **Intervista alla Dr.ssa Loredana Guidolin**

Direttore Medico di Amicus Therapeutics Italia

*Coordinamento editoriale a cura di Ilaria Vacca*

*Testi e interviste a cura di Francesco Fuggetta*



## INTRODUZIONE

La glicogenosi di tipo II, nota anche come [malattia di Pompe](#), è una rara patologia neuromuscolare, cronica e progressiva. Si stima che l'attuale prevalenza possa essere di 10.000 persone affette a livello mondiale e circa 350 in Italia. L'incidenza di questa condizione è di un caso su 40.000 nati vivi; tuttavia, il dato che emerge dai programmi di screening neonatale sembra essere maggiore e pari a un caso su 20.000.

La malattia di Pompe è una patologia genetica ereditaria a trasmissione autosomica recessiva, che si trasmette da genitore a figlio. Se entrambi i genitori sono portatori sani del gene difettoso (e non manifestano, quindi, i segni e i sintomi della malattia), ad ogni concepimento esiste una percentuale del 25% che il bambino erediti due copie di quel gene e sviluppi la malattia.

Il 15 aprile, in tutto il mondo, si celebra la **Giornata Internazionale di sensibilizzazione sulla malattia di Pompe**, promossa dall'[International Pompe Association \(IPA\)](#) con il motto "Together we are strong" - "Insieme siamo più forti".

**In occasione di questa giornata, Osservatorio Malattie Rare**, grazie al contributo non condizionante di Amicus Therapeutics, **ha realizzato questo instant book, con l'obiettivo di diffondere e migliorare la conoscenza della malattia di Pompe in Italia, e di evidenziare il ruolo dell'associazione AIGlico (Associazione Italiana Glicogenosi)**, da molti anni impegnata nel supportare le famiglie, la ricerca scientifica e la diagnosi precoce.

## LE CAUSE E I SINTOMI

La malattia di Pompe appartiene alla famiglia delle malattie rare da accumulo lisosomiale ed è caratterizzata dal mancato smaltimento del glicogeno, la riserva energetica dei muscoli. La patologia è causata da mutazioni a carico del gene GAA, responsabile della sintesi dell'enzima lisosomiale alfa-glucosidasi acida (chiamato anche maltasi acida). Questa proteina è responsabile della degradazione del glicogeno, polimero del glucosio che ne rappresenta la fonte di deposito e riserva nei muscoli. I pazienti affetti da malattia di Pompe possono non avere del tutto o in parte l'enzima GAA: ciò determina un accumulo eccessivo di glicogeno all'interno dei lisosomi nelle cellule di vari organi e tessuti, in particolare nei muscoli dell'apparato scheletrico, nei muscoli respiratori e nel muscolo cardiaco, e di conseguenza il loro progressivo indebolimento.

## LE FORME DI MALATTIA

La malattia di Pompe ha una presentazione clinica complessa ed eterogenea e si può manifestare in diversi periodi della vita con sintomi variabili. In base all'età d'esordio e alla gravità del quadro clinico, si riconoscono due forme principali di malattia: **la forma infantile e quella tardiva o adulta**.

Nell'ambito della forma infantile (la più grave) esiste un'ulteriore distinzione: nella **forma classica** l'esordio avviene nelle prime settimane di vita e il quadro clinico è caratterizzato da grave coinvolgimento cardiaco con cardiomiopatia ipertrofica, cardiomegalia, aritmie, insufficienza cardiorespiratoria, debolezza muscolare, scarso accrescimento e ritardo nell'acquisizione o regressione delle tappe motorie. I bambini affetti presentano anche un'ipotonia generalizzata, grave e progressiva (per descriverla si usano i termini "floppy baby" o "bambola di pezza"). Se la malattia non viene diagnosticata e trattata precocemente, questi neonati sopravvivono raramente oltre i primi due anni di vita.



La **forma infantile non classica** si ha quando l'esordio dei primi sintomi avviene tra 12 e 24 mesi, con difficoltà e ritardo nell'acquisizione delle normali tappe dello sviluppo motorio (gattonare, camminare, correre, saltare, salire le scale etc.) e soprattutto con un coinvolgimento cardiaco meno severo.

La **forma tardiva o adulta**, che è la più comune, può manifestarsi a qualsiasi età dopo il primo anno di vita ed è caratterizzata da una progressione lenta e da esiti meno sfavorevoli di quelli della forma classica infantile. Questa forma colpisce prevalentemente i muscoli scheletrici (difficoltà a camminare, salire o scendere le scale) e risparmia generalmente il cuore. Il graduale indebolimento muscolare e i problemi respiratori sono i sintomi principali: i pazienti perdono la capacità di deambulare autonomamente, mentre dal punto di vista respiratorio si realizza un deterioramento progressivo della capacità ventilatoria che, se cronica, necessita il ricorso a una ventilazione assistita o alla tracheostomia.

## LA DIAGNOSI

La malattia di Pompe può essere difficile da diagnosticare, poiché molti dei suoi sintomi sono simili a quelli di altre malattie. Inoltre, per la rarità di casi in cui si presenta, può facilmente non essere riconosciuta o erroneamente diagnosticata. La diagnosi avviene attraverso il dosaggio dell'attività dell'enzima alfa-glucosidasi acida (GAA). Nei bambini affetti dalla forma classica della malattia, l'attività di GAA è praticamente assente, mentre nelle altre forme si riscontrano diversi livelli di attività residua. Il dosaggio è generalmente misurato nei linfociti, in colture di fibroblasti cutanei e in biopsie muscolari.

È possibile dosare l'attività enzimatica anche su gocce di sangue essiccate su filtri di carta bibula (il test Dried Blood Spot, DBS). L'utilizzo di questo test è particolarmente indicato per la semplicità nell'esecuzione del prelievo e per la possibilità di inviare il campione al laboratorio specializzato in una busta chiusa a mezzo posta. Oggi rappresenta il modo migliore per diagnosticare i casi sospetti e, in alcune regioni italiane, viene utilizzato per lo screening della malattia di Pompe nei neonati nell'ambito dello screening neonatale esteso delle malattie metaboliche. Questo test, non invasivo, deve essere seguito sempre dall'analisi genetica del gene GAA per la diagnosi definitiva.

Una diagnosi tempestiva è di fondamentale importanza, sia per la gravità della patologia, soprattutto nella sua forma classica, sia per la presenza di una terapia in grado di modificarne la storia naturale. La malattia di Pompe può essere diagnosticata anche in epoca prenatale, tramite la villocentesi o l'amniocentesi. Dopo la conferma diagnostica è indispensabile rivolgersi a strutture altamente specializzate dove sia presente un team multidisciplinare di specialisti che possa prendere in carico il paziente e seguirlo nel complesso percorso di cura.

## IL TRATTAMENTO

Il trattamento della malattia di Pompe si basa sulla terapia enzimatica sostitutiva (alglucosidasi alfa e avalglucosidasi alfa), mediante cui l'enzima carente nei pazienti viene prodotto biotecnologicamente e somministrato per via endovenosa. La terapia enzimatica sostitutiva conduce generalmente a una pressoché totale risoluzione della cardiomiopatia nelle forme infantili a inizio precoce, mentre è in grado di rallentare, ma non di arrestare del tutto, il progressivo danno a carico dei muscoli scheletrici e respiratori in tutte le differenti forme della malattia. Da qui la necessità di una diagnosi rapida e tempestiva. Esistono inoltre terapie di supporto da affiancare alla terapia enzimatica, in particolare la fisioterapia motoria e respiratoria e terapie cardiologiche specifiche nelle forme con cardiomiopatia o aritmie, così come un accurato monitoraggio delle complicanze ortopediche come la scoliosi, meritevoli talvolta di trattamento chirurgico. Infine, l'obiettivo principale della comunità scientifica è lo sviluppo della terapia genica, volta a riparare il difetto genetico alla base della patologia.

Per la forma di malattia a esordio tardivo è disponibile anche [una terapia combinata con miglustat e cipaglucoosidasi alfa](#), approvata dalla Commissione Europea nel giugno 2023 e dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) alla fine del 2024. Cipaglucoosidasi alfa è un enzima GAA umano ricombinante (rhGAA) naturalmente espresso con alti livelli di bis-M6P (bis-mannosio-6-fosfato), sviluppato per un maggiore assorbimento nelle cellule muscolari. Una volta nella cellula, può essere trasformato nella sua forma più attiva e idonea alla scissione del glicogeno. Miglustat è uno stabilizzatore enzimatico, che garantisce una maggior disponibilità dell'enzima.

## LA PROGNOSI

Indipendentemente dalla forma, la malattia di Pompe comporta una miopatia (sofferenza muscolare) che coinvolge anche i muscoli respiratori: in molti pazienti la severità della malattia può richiedere il supporto di presidi o dispositivi. Prima dell'avvento della terapia enzimatica sostitutiva, le forme infantili a inizio precoce avevano una prognosi molto grave con decesso dei pazienti nei primi due anni di vita per complicanze cardiorespiratorie. Una diagnosi corretta e tempestiva permette di intraprendere rapidamente la terapia enzimatica modificando drasticamente il decorso della malattia, con aumento della sopravvivenza, riduzione delle complicanze e miglioramento della qualità di vita. Nelle forme infantili a inizio dopo i 12 mesi e nelle forme adulte la prognosi è legata alla progressione del danno muscolare e la conseguente disabilità è estremamente variabile.

### Fonti:

[OMaR - Osservatorio Malattie Rare](#)

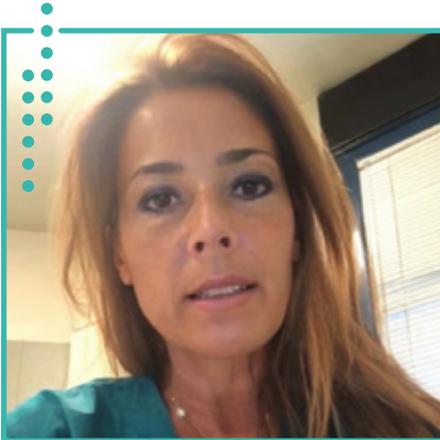
[OSN - Osservatorio Screening Neonatale](#)

[Orphanet Italia](#)

[Ospedale Pediatrico Bambino Gesù](#)

[Fondazione Telethon](#)

[AIGlico - Associazione Italiana Glicogenosi](#)



## La malattia di Pompe

### Intervista alla Dr.ssa Sabrina Ravaglia

Responsabile Centro Malattie Neuromuscolari dell'Adulto, Istituto Neurologico Nazionale Fondazione IRCCS Mondino, Pavia

“[La malattia di Pompe](#) è una patologia metabolica rara, a trasmissione autosomica recessiva, causata dalla mutazione del gene che codifica per la alfa-glucosidasi acida (GAA), un enzima che serve a idrolizzare il glicogeno all'interno dei lisosomi. Quindi, in sostanza, è sia una malattia da accumulo lisosomiale, sia una glicogenosi (perché il substrato accumulato è, appunto, il glicogeno). Anche se il glicogeno si accumula nei lisosomi di diversi tessuti, le manifestazioni cliniche sono principalmente a carico del muscolo, quindi sostanzialmente è una miopatia, con coinvolgimento prevalentemente dei muscoli prossimali e assiali, incluso il diaframma.

A seconda dell'attività enzimatica residua, si distinguono due forme. La più grave è la forma infantile, in cui il deficit enzimatico è completo o quasi completo, e che esordisce nei primi tre mesi di vita con una miopatia grave, che coinvolge anche il cuore; in assenza di trattamento, la mortalità è del 100% entro il secondo anno di vita (anzi, solitamente già entro il primo anno). L'altra forma è quella a esordio tardivo, caratterizzata da un deficit enzimatico meno severo, e quindi da un fenotipo meno grave, senza coinvolgimento cardiaco. Clinicamente è caratterizzata da un progressivo indebolimento muscolare che coinvolge prevalentemente i cingoli e la muscolatura assiale, e anche la muscolatura respiratoria (in particolar modo il diaframma). L'aspettativa di vita risulta ridotta, proprio a causa della compromissione respiratoria. L'età d'esordio della forma tardiva è molto variabile, più spesso tra i 20 e i 40 anni, ma può esordire anche nell'infanzia o in età tardo-adulta: generalmente, più precoce è l'esordio, più il decorso è aggressivo, e la prognosi peggiore. La frequenza della malattia di Pompe è di circa un caso su 20.000 individui e la forma adulta è nettamente più frequente rispetto alla forma infantile (l'80% contro il 20%)”.

### Come avviene la diagnosi?

“Trattandosi di una malattia rara, la diagnosi è spesso tardiva, in parte per la scarsa conoscenza della malattia anche da parte degli stessi medici. Si calcola che il ritardo diagnostico medio, nella forma adulta, sia di 6-8 anni, un ritardo che non è più accettabile, ora che è disponibile una terapia. Tra l'altro la diagnosi è piuttosto facile: una volta che c'è il sospetto clinico (basato sul complesso di sintomi e segni), si procede alla misurazione dei livelli plasmatici di creatina fosfochinasi (CPK), che indicano la presenza di un danno muscolare, successivamente alla conferma diagnostica attraverso il dosaggio dell'enzima deficitario, e infine alla ricerca della mutazione del gene per l'alfa-glucosidasi. Il dosaggio enzimatico oggi è una metodica piuttosto semplice, perché può essere eseguito anche su una goccia di sangue fatta essiccare su carta assorbente (*dried blood spot*), quindi senza particolari accorgimenti di conservazione del campione.

Nella forma infantile, in considerazione delle manifestazioni cliniche così eclatanti, la diagnosi è generalmente precoce, e lo era, tutto sommato, anche prima dell'avvento dei programmi di [screening neonatale](#). Al contrario, nell'adulto, la diagnosi può risultare particolarmente tardiva per una serie di ragioni: le manifestazioni sono più subdole e più difficili da intercettare; spesso i pazienti si autolimitano nelle loro attività e assumono uno

stile di vita sedentario, per cui le difficoltà motorie possono passare a lungo inosservate; oppure ci possono essere comorbidità che vengono ritenute responsabili del quadro clinico, e quindi non si indaga ulteriormente. Nella storia di questi pazienti c'è un lungo peregrinare tra diversi specialisti (ortopedici, reumatologi, fisiatristi, ma anche psichiatri) prima di arrivare alla diagnosi”.

### Quali sono le terapie oggi disponibili?

“La malattia di Pompe è stata la prima malattia muscolare per cui si è resa disponibile, dal 2006, una terapia specifica, **la terapia enzimatica sostitutiva (ERT)**, che consiste nel somministrare per via endovenosa l'enzima deficitario, cioè una alfa-glicosidasi ricombinante, al fine di ottenere la riduzione dell'accumulo intramuscolare del substrato, ovvero del glicogeno. L'effetto sulla forma infantile è eclatante, ed è stato evidente sin dai primi trial: ora, infatti, le forme infantili non solo sopravvivono oltre il secondo anno di vita, ma raggiungono anche l'età adulta. Questo ha portato, purtroppo, all'emergere di un nuovo fenotipo, con compromissione a carico del sistema nervoso centrale, che emerge nel corso della tarda adolescenza o dell'età adulta ed è legato al mancato accesso della terapia enzimatica al sistema nervoso centrale.

Ora, dopo vent'anni di esperienza, possiamo dire che **questa terapia ha modificato la storia naturale della malattia anche nella forma adulta**, prolungando la sopravvivenza dei pazienti e rallentando la progressione della malattia. **È auspicabile che venga somministrata in fasi precoci di malattia**, perché in tal modo ha un miglior accesso al lisosoma, e inoltre perché sappiamo che il muscolo è un tessuto che ha scarse capacità rigenerative, per cui bisogna agire prima che intervengano degenerazioni muscolari irreversibili”.

Oggi abbiamo a disposizione due nuove terapie enzimatiche di nuova generazione, che si propongono un migliore accesso al tessuto target, ovvero al muscolo. La prima è la terapia enzimatica sostitutiva avalglicosidasi alfa, disponibile in Italia già dal gennaio 2024.

**“Alla fine del 2024 è stato approvato anche in Italia il nuovo approccio terapeutico ‘chimerico’, che si compone di due prodotti: l'enzima sostitutivo (la cipaglicosidasi alfa) e una molecola chaperone (il miglustat) che serve a prolungare l'emivita plasmatica del farmaco garantendo maggior stabilità dei livelli ematici.** Quindi, attualmente, abbiamo in commercio tre terapie, di cui due di nuova generazione. Per tutte e tre è possibile organizzare l'infusione domiciliare, quindi con minori difficoltà da parte del paziente o dei caregiver”.

### Quanto è importante l'arrivo di nuove terapie e quali saranno i vantaggi per i pazienti?

“Per prima cosa è importante ricordare che, a meno di vent'anni di distanza dalla prima terapia enzimatica, ci siano già due nuove terapie disponibili, che hanno tentato di migliorare l'efficacia e superare i limiti della prima (i cosiddetti *unmet needs terapeutici*). Questo è particolarmente sorprendente, trattandosi di una patologia rara in cui i trial clinici spesso vengono abbandonati dalle aziende stesse, per via delle difficoltà di mercato, oltre che delle difficoltà a condurre trial in queste patologie rare, con presentazione clinica eterogenea e con outcome difficili da misurare in modo obiettivo.

La ERT tradizionale aveva alcuni limiti che si sta tentando di superare: lo scarso accesso al tessuto target (il muscolo, che tra l'altro rappresenta il 40% del peso corporeo, motivo per cui servono dosi elevate di enzima sostitutivo per raggiungerlo), cui arriva solo una piccola proporzione dell'enzima somministrato, a scapito di altri tessuti - per esempio il fegato - che ne determinano un'inutile clearance (difficoltà di smaltimento, N.d.R.); l'emivita breve dopo la somministrazione endovenosa; il mancato accesso dell'enzima al sistema nervoso centrale, legato alle dimensioni dell'enzima e al mancato passaggio della barriera emato-encefalica, e che rappresenta un problema per le forme infantili (che ora sopravvivono in età adulta); la tendenza a perdere di efficacia dopo 3-5 anni; la scarsa efficacia sulla muscolatura

diaframmatica; la scarsa efficacia in fasi avanzate di malattia, specie quando intervengono processi secondari come l'autofagia”.

Avere dei nuovi approcci terapeutici a disposizione è dunque fondamentale.

“Per quanto abbiamo potuto osservare, sembra che le nuove terapie funzionino meglio della ERT di vecchia generazione, per cui probabilmente almeno alcuni limiti sono stati superati. L'aspetto più rilevante è che si sta tentando di seguire altre strategie terapeutiche, alternative alla sostituzione enzimatica. I nuovi approcci prevedono per esempio la somministrazione di ERT intratecale o in combinazione a peptidi che ne consentano l'accesso al sistema nervoso centrale; l'utilizzo di sostanze che riducano la sintesi di substrato (per esempio l'inibizione della glicogeno sintasi); la terapia genica, per la quale diversi trial sono già in corso.

Auspicabilmente sarà possibile anche utilizzare in combinazione, e con effetto sinergico, terapie con diversi meccanismi d'azione, o individualizzare il trattamento a seconda delle condizioni del paziente, o agire anche in fase pre-sintomatica con terapie di prevenzione (per esempio quelle volte all'inibizione della sintesi del substrato)”.

### **Il Centro Malattie Neuromuscolari dell'Adulto, Istituto Neurologico Nazionale Fondazione IRCCS Mondino, Pavia**

“Nel nostro Centro Neuromuscolare abbiamo in carico pazienti con distrofia muscolare facio-scapolo-omerale - FSHD, [distrofie di Duchenne e di Becker](#), distrofie miotoniche e malattia di Pompe. Attualmente afferiscono al Centro 15 pazienti adulti con malattia di Pompe, che vediamo con cadenza semestrale o annuale, a seconda del quadro clinico e della rapidità di progressione. Le persone con malattia di Pompe devono essere sottoposte a una serie di valutazioni cliniche e funzionali 'di follow up' in modo costante. Collaboriamo con specialisti di diverse branche per una presa in carico multidisciplinare, che prevede il coinvolgimento, oltre che del neurologo, di pneumologi, genetisti, nutrizionisti, fisiatra, fisioterapisti e logopedisti.

La maggior parte di questi pazienti è in terapia enzimatica; alla luce della disponibilità di più terapie, diventa ora particolarmente importante monitorarli con scale cliniche e funzionali il più possibile obiettive e precise, per capire l'efficacia dei trattamenti e per intercettare eventuali peggioramenti. Si sta valutando la possibilità di definire se si possano utilizzare biomarcatori, e di che tipo.

Alcuni pazienti sono seguiti dal Centro ma non sono in terapia, perché diagnosticati in fase preclinica nel corso di indagini per rialzo di creatinichinasi (CK) o per sintomi aspecifici (mialgie, fatica): è importante monitorarli, per intercettare i primi segni di esordio della patologia e intervenire precocemente”.

### **Com'è la qualità di vita dei pazienti?**

“Ovviamente dipende da diversi fattori, tra cui lo stadio di malattia, l'età del paziente, il supporto familiare e sociale. I pazienti essenzialmente hanno una compromissione motoria progressiva, che coinvolge inizialmente il cingolo inferiore e la muscolatura assiale, per cui i primi sintomi sono la difficoltà nella corsa, nel salire le scale, nel girarsi nel letto o nel rialzarsi dalla posizione sdraiata, fino ad arrivare alle difficoltà di deambulazione. La disfunzione respiratoria oggi è gestita in modo efficace con la ventilazione non invasiva.

L'età alla diagnosi può avere un ruolo nelle implicazioni sociali, familiari e lavorative, ed è particolarmente delicato, come sempre, il periodo di transizione verso l'età adulta. La terapia enzimatica comporta un'infusione endovenosa ogni 15 giorni, che dura circa 4-5 ore, ma che ora (a partire dal 2021, in seguito all'emergenza COVID) può essere eseguita anche a domicilio, quindi con minor impatto sulle attività del paziente e anche del caregiver”.



## Vivere con la malattia di Pompe Intervista a Elisabetta Conti

Presidente dell'Associazione Italiana Glicogenosi (AIGlico)

“Le glicogenosi sono un gruppo di oltre dieci malattie metaboliche, dovute alla carenza o al deficit funzionale di uno degli enzimi coinvolti nel metabolismo del glicogeno, il polisaccaride che funge da deposito e da riserva per le molecole di glucosio, che l'organismo utilizza prontamente in caso di bisogno di energia. Sono tutte malattie rare o rarissime; alcune sono strettamente epatiche, altre strettamente muscolari, altre ancora provocano un mix di sintomi epatici e muscolari.

L'[Associazione Italiana Glicogenosi \(AIGlico\)](#) è nata nel 1996 dall'incontro di un gruppo di genitori della zona di Milano che avevano dei bambini affetti da glicogenosi di tipo 1, che è una forma epatica. Uno dei nostri soci fondatori, [Fabrizio Seidita](#), è un medico pediatra, quindi, conoscendo bene tutte le glicogenosi (non solo quella di tipo 1 che ha colpito suo figlio), decise di creare un'associazione per queste patologie, della quale è stato il presidente per più di vent'anni. Oggi AIGlico conta circa duecento soci, ma i pazienti italiani - considerando solo la [malattia di Pompe](#) (glicogenosi di tipo 2), una delle tre forme meno rare, che insieme alla 1 e alla 3 rappresentano più del 90% dei casi - potrebbero essere circa trecento. Per raccogliere dati su questi pazienti esiste sia un registro italiano, compilato dai medici, che un registro internazionale, compilato dai pazienti”.

### Le forme di malattia

“La malattia di Pompe si può presentare in due forme: la prima, la più grave, è quella a esordio infantile, chiamata IOPD (*infantile-onset Pompe disease*). È facilmente diagnosticabile perché il bambino, già sintomatico alla nascita, presenta ingrossamento cardiaco, difficoltà a respirare e a inghiottire il cibo, e soprattutto la completa mancanza del tono muscolare (quello che viene definito *'floppy baby'*).

La seconda forma è denominata LOPD (*late-onset Pompe disease*): può presentarsi sia nei bambini che negli adulti e comporta una minore compromissione a livello cardiaco. È quindi una forma meno grave, ma il rovescio della medaglia è che si fa fatica a diagnosticarla, perché i sintomi possono essere lievi e può essere confusa con numerose altre malattie. Per alcune persone il primo sintomo è il dolore, per altre la fatica respiratoria o un progressivo deficit muscolare (si inizia a sentire la fatica o ad avere difficoltà nel fare certi movimenti)”.

### La diagnosi

**“Ogni persona ha una sintomatologia diversa, quindi non esiste un percorso diagnostico e terapeutico uguale per tutti. Anche due fratelli che hanno la stessa mutazione possono avere un fenotipo molto differente:** magari uno sta benissimo, mentre l'altro non riesce più a camminare, e chiaramente questo ventaglio di sintomi complica la diagnosi.

Una soluzione potrebbe essere lo [screening neonatale](#), che però al momento è attivo solo in 5 regioni su 20: Veneto, Friuli Venezia Giulia, Lombardia, Toscana e Puglia. Se fosse esteso a tutto il Paese, il bambino avrebbe la diagnosi fin dalla nascita, e anche se avesse una forma *late-onset*, alla presentazione del primo sintomo potrebbe già iniziare le terapie. Noi, come associazione, siamo favorevoli all'introduzione dello screening neonatale a livello nazionale, ma occorre considerare anche che questo test ha delle implicazioni di natura etica, e i medici potrebbero avere dubbi sulle scelte da prendere una volta giunti a una diagnosi: ci si pone la questione se iniziare subito la terapia o no, se aspettare i sintomi o no, che cosa fare in caso di una diagnosi dubbia... Le mutazioni, infatti, sono sempre in continuo aggiornamento: alcune sono note, ma ce ne possono essere altre ancora sconosciute. Io spero che si possa arrivare presto a una soluzione e all'introduzione dello screening in tutte le Regioni italiane”.

## Le terapie

“Per quanto riguarda le terapie, possiamo dirci soddisfatti: il primo farmaco per la malattia di Pompe è stato approvato quasi vent'anni fa, nel 2006, e negli ultimi anni sono state sviluppate altre due nuove molecole. Quello che ci piacerebbe è che ci fosse un'idea di personalizzazione della terapia a seconda dei bisogni delle persone, ovvero informazioni più precise su quale trattamento possa essere più indicato per una persona piuttosto che per un'altra. Però siamo fiduciosi e crediamo che anche questo progresso avverrà col tempo. **Le terapie di cui oggi disponiamo sono efficaci nel rallentare i sintomi, migliorare la qualità della vita e soprattutto aumentare l'aspettativa di vita.** Prima del loro avvento, nelle forme infantili l'aspettativa di vita era di circa due anni: ora, invece, i bimbi non muoiono quasi più, specialmente se iniziano la terapia appena nati. Anche nelle forme tardive l'aspettativa di vita si è allungata: i sintomi continuano a comparire, ma in forma più lieve.

Tuttavia, si tratta di una terapia e non di una cura: questi farmaci hanno l'effetto di rallentare la malattia, ma non di bloccarla. Molti pazienti, soprattutto quelli che hanno avuto la diagnosi da poco tempo, sperano di poter eliminare i sintomi, ma non è così: una volta che compare il sintomo, vuol dire che il muscolo è stato danneggiato e il danno è irreparabile, quindi il trattamento serve solo a evitare un danno ulteriore. È una terapia che va fatta a vita: nella forma adulta si va in ospedale ogni due settimane, mentre nelle forme pediatriche il pediatra può decidere di aumentare le dosi o la frequenza delle somministrazioni. L'infusione dura fra le 4 e le 5 ore, ma se si hanno episodi di intolleranza o di allergie può durare anche tutta la giornata, perché bisogna fare un pre-trattamento con cortisonici o antistaminici”.

## I Centri di riferimento e i PDTA

“Un altro problema sono i [centri di riferimento](#): sono pochi e molto spesso bisogna uscire dalla propria Regione per fare le visite di routine. A volte, inoltre, non sono presenti tutte le figure necessarie per gestire una malattia multisistemica come la nostra: neurologo, pneumologo, gastroenterologo, fisiatra, fino al fisioterapista e allo psicologo. Questi ultimi, in particolare, se sono presenti, in molti casi non conoscono la patologia. Per alcuni di noi è problematico anche andare dal dentista o dal ginecologo, perché si fa fatica a stare distesi, si ha difficoltà a respirare e i lettini non sono adatti alle persone disabili. Ma questo è un problema che riguarda non solo la malattia di Pompe ma tutta la sfera della disabilità.

Anche il trasporto con mezzi adattati verso un centro di riferimento in un'altra Regione spesso non è offerto dal servizio pubblico. Le nuove terapie sono adatte ad essere somministrate a domicilio e le case farmaceutiche offrono un servizio gratuito di infermieri a domicilio, formati appositamente per la somministrazione del farmaco: lo Stato non dovrebbe pagare nulla, ciò nonostante ci sono Regioni come l'Emilia Romagna e il Piemonte che non hanno accettato questa proposta e solo in queste Regioni, anche se i medici approvassero, il paziente non può scegliere di avvalersi della *home therapy*.

Infine, ogni Regione ha il suo percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale (PDTA) e quindi il suo modo di trattare la patologia. Un fatto abbastanza assurdo: siamo così pochi che una disparità di trattamento non ha molto senso; bisognerebbe avere un solo PDTA a livello nazionale.

### Le attività dell'associazione

“Una delle principali attività dell'associazione è quella di raccogliere fondi per finanziare dei progetti di ricerca o delle borse di studio per medici e ricercatori. Al momento, per la malattia di Pompe, **stiamo finanziando un progetto di fisioterapia respiratoria che coinvolge tre centri pneumologici per adulti** (Milano - Fondazione Don Carlo Gnocchi, Trieste - Ospedale di Cattinara e Palermo - Policlinico Giaccone). I fisioterapisti hanno seguito i pazienti per un anno, a casa loro, e abbiamo già presentato i dati relativi ai primi sei mesi di lavoro. Ora stiamo cercando di capire se sia fattibile anche per i bambini e gli adolescenti, perché la fisioterapia respiratoria è un'attività abbastanza noiosa da fare e bisognerebbe abbinarla a un gioco o a qualcosa di divertente.

Abbiamo anche altri progetti di fisioterapia adattata: uno presso l'ospedale di Udine che prevede la fisioterapia attraverso l'uso di un videogioco; per un altro abbiamo collaborato con un'associazione per la creazione di diversi [video di fisioterapia adattata](#) che abbiamo messo online; infine, stiamo portando avanti un progetto di *health coaching e mindfulness* insieme all'Associazione Italiana Health Coaching - AIHC e organizziamo degli incontri con i nostri pazienti e i loro familiari. Ci confrontiamo su vari ambiti, ad esempio la genitorialità quando i bambini hanno una patologia, il rapporto di coppia quando uno dei due partner è malato, il rapporto con i fratelli, la gestione della rabbia e l'autodeterminazione come paziente. A volte, nel rapporto con il medico, si ha una reazione di chiusura o di completa sottomissione: il nostro scopo, invece, è che il paziente sappia quali sono le sue esigenze, i suoi diritti e i suoi doveri, e abbia con il medico un dialogo più equilibrato.

Far parte di un'associazione è importantissimo per chi ha una malattia rara, perché a volte il confronto con gli altri pazienti è molto più illuminante rispetto al solo confronto con i medici. Faccio un esempio: chi nasce miope e non ha mai portato gli occhiali crede che il mondo sia effettivamente sfocato; non gli viene il dubbio che gli altri vedano meglio di lui, perché per lui è sempre stato così. È la stessa cosa per la malattia di Pompe: a volte ci sono persone che fanno fatica a fare un movimento, ma non pensano di avere una malattia. Chi ha appena avuto la diagnosi è confuso e arrabbiato, ma il fatto di poter parlare con altre persone che magari hanno la stessa malattia da decenni e quindi l'hanno in un certo senso accettata, può essere utile a capire come sarà il futuro, a non avere paura e a sentirsi meno soli”.



## L'impegno di Amicus Therapeutics per le persone con malattia di Pompe Intervista alla Dr.ssa Loredana Guidolin

Direttore Medico di Amicus Therapeutics Italia

**Amicus Therapeutics nasce da una storia familiare fuori dall'ordinario, quella del suo fondatore John Crowley. Ci racconta questa vicenda e il successivo percorso che ha portato l'azienda a diventare una biotech multinazionale?**

“[John F. Crowley](#), Presidente Emerito di Amicus Therapeutics, ha lavorato instancabilmente come genitore, sostenitore dei pazienti e imprenditore per portare speranza alle persone affette da malattie rare, ai loro caregiver e alle loro famiglie in tutto il mondo. Da quando i suoi figli, Megan e Patrick, sono stati diagnosticati nel 1998 con un grave disturbo neuromuscolare noto come [malattia di Pompe](#), ogni decisione di John è stata presa con l'obiettivo di salvare le loro vite e quelle di innumerevoli altre persone affette da malattie rare in tutto il mondo.

Nel suo impegno per trovare una cura, John è diventato imprenditore come co-fondatore, presidente e CEO di una start-up biotecnologica che conduceva ricerche su un nuovo trattamento sperimentale per la malattia di Pompe. Nel 2001 quella società è stata acquisita da una più grande azienda biotecnologica e John ha continuato a svolgere un ruolo di primo piano nello sviluppo della terapia che ha permesso di salvare la vita dei suoi figli. Ha poi fondato Amicus Therapeutics nel 2005 per reimmaginare il futuro delle malattie rare: la sua missione continua ancora oggi, con l'impegno di più di 500 dipendenti nel mondo.

La storia di John e della sua famiglia è stata raccontata in un libro dalla giornalista vincitrice del premio Pulitzer Geeta Anand, “*The cure: how a father raised \$100 million and bucked the medical establishment in a quest to save his children*” e in un film di grande successo, “Misure straordinarie”, con Brendan Fraser e Harrison Ford, ispirato alla vicenda della famiglia Crowley. John è l'autore di un memoir personale, “*Chasing miracles: the Crowley family journey of strength, hope, and joy*”. Lo spirito di empatia, compassione, ottimismo e tenacia di John è al centro dell'approccio di Amicus nel portare avanti la sua missione con una dedizione incrollabile ai pazienti.

Amicus Therapeutics oggi non è più una piccola azienda, ma una multinazionale presente in oltre 20 Paesi, fra cui l'Italia dal 2016. Ma la sua vocazione è sempre la stessa: lavorare sulle patologie rare, con l'obiettivo di sviluppare farmaci efficaci per quelle che non hanno alcuna terapia, e di migliorare la terapia esistente in quelle in cui c'è già un'opzione”.

**L'azienda è impegnata nella ricerca di terapie avanzate per diverse malattie rare: ci riassume l'attuale impegno di Amicus?**

“Amicus non lavora solo sulla malattia di Pompe, ma anche su un'altra patologia rara, anch'essa da accumulo lisosomiale: la [malattia di Fabry](#). Per questa condizione è stato sviluppato il primo e ad oggi unico farmaco orale: migalstat, una piccola molecola [commercializzata in Italia](#) dall'8 marzo del 2017 e indicata come trattamento a lungo termine negli adulti e adolescenti maggiori di 12 anni con una diagnosi accertata di malattia di Fabry e caratterizzati da una mutazione suscettibile (*'amenable'*).

In passato abbiamo avuto anche altre linee di ricerca, che però non hanno portato ai risultati attesi, quindi sono state abbandonate. C'è invece, sicuramente, un chiaro impegno a lavorare sulla terapia genica per le malattie di Pompe e di Fabry, per le quali sono in corso degli studi in fase preclinica”.

### **Recentemente Amicus ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio per un nuovo approccio terapeutico dedicato alla malattia di Pompe: di cosa si tratta?**

“Il nostro approccio terapeutico, approvato dalla Commissione Europea nel giugno 2023 e poi da AIFA nel dicembre 2024 per il trattamento della malattia di Pompe nella forma adulta (definita LOPD), si basa su due componenti, un enzima ricombinante e una piccola molecola ([cipaglucoosidasi alfa e miglustat](#)), mentre la terapia precedente consisteva in un solo farmaco, l'enzima ricombinante. Il nostro nuovo enzima, cipaglucoosidasi alfa, è stato completamente ridisegnato tenendo conto della conoscenza dei meccanismi patogenetici della malattia di Pompe acquisita negli anni e dei limiti insiti negli enzimi ricombinanti, quali ad esempio la loro instabilità; la molecola è stata modificata sia aumentando i recettori necessari per entrare nella cellula, sia perfezionando la processazione interna, facendo in modo che l'enzima, nella sua forma attiva, sia disponibile in quantità maggiore. Questa quantità maggiore viene garantita dall'utilizzo, in combinazione con l'ERT, di una piccola molecola, il miglustat, che è uno stabilizzatore enzimatico.

Quando l'enzima viene somministrato nel torrente ematico si trova ad un valore di pH che è 7, il che non consente la sua stabilità, avendo bisogno di un ambiente acido: pertanto una percentuale di enzima si perde. La malattia è causata da una carenza dell'enzima e perciò occorre far arrivare più enzima possibile alle cellule, in particolare a quelle dei muscoli: questa è la funzione di miglustat, che agisce come stabilizzatore dell'enzima. La somministrazione è per via endovenosa, richiede un impegno del paziente di circa 3-4 ore e avviene ogni 14 giorni, preceduta dall'assunzione dello stabilizzatore per via orale.

Il nuovo approccio a due componenti ha dimostrato la sua efficacia nello studio di Fase III che ha portato alla sua approvazione. Lo studio registrativo rappresenta ad oggi il più ampio studio randomizzato controllato nelle malattie lisosomiali e il primo e unico studio dove è stata valutata la risposta in una popolazione già in trattamento da anni con l'enzima ricombinante: ha incluso infatti sia pazienti che non avevano mai iniziato una terapia, sia pazienti che erano già in trattamento, da una media di 7 anni, con alglucosidasi (la terapia sviluppata grazie ai finanziamenti raccolti da John Crowley). Questo è un dato importante, perché in letteratura è documentato che generalmente, dopo alcuni anni di terapia (4/5), il trattamento subisce una perdita di efficacia in una quota di pazienti intorno al 40-50%. Il nostro approccio terapeutico a due componenti ha dimostrato le sue potenzialità anche in questa popolazione di pazienti con una lunga esposizione al trattamento precedente”.

### **La presenza italiana di Amicus si è distinta per una grande collaborazione con i centri di riferimento per le malattie rare e con le associazioni dei pazienti. Quanto è importante lavorare insieme a tutti gli stakeholder del settore?**

“La comunità scientifica italiana, nel campo delle malattie neuromuscolari e in particolare della malattia di Pompe, è molto forte e ha una grande tradizione: in termini di ricerca e di competenza non ha nulla da invidiare alla scuola europea o americana. La collaborazione con i centri di riferimento è importante, perché l'obiettivo di un'azienda non è solo mettere a disposizione dei pazienti un farmaco e possibilmente una terapia sempre più vantaggiosa: bisogna anche capire come fare una diagnosi tempestiva, in quanto la malattia è cronica e spesso presenta un peggioramento progressivo anche nel giovane adulto, con importanti ripercussioni sulla qualità di vita. Occorre anche migliorare il monitoraggio dei pazienti, per attuare gli interventi più utili a mitigare la progressione della malattia.

La ricerca, quindi, continua a lavorare per una sempre maggiore comprensione dei meccanismi di danno cellulare che si verificano nella malattia di Pompe e nell'identificazione di fattori prognostici: alla nascita o in adolescenza può essere riscontrata una carenza dell'enzima e identificata la mutazione responsabile del danno, ma non sappiamo con certezza quando la persona diventerà un paziente, cioè quando presenterà dei sintomi che consentono l'inizio della terapia. Il dubbio è: aspettiamo l'insorgenza dei sintomi o abbiamo degli indicatori di prognosi che ci possono venire in aiuto? Un altro ambito di ricerca che stiamo sostenendo riguarda l'applicazione della risonanza magnetica muscolare nella gestione della malattia di Pompe; infatti essa può dare informazioni precise, quantitative e qualitative, sull'andamento della malattia. Sebbene la valutazione rimanga fondamentalmente clinica (si basa sostanzialmente su parametri che valutano le capacità motorie e/o sulla difficoltà nella respirazione), da qualche anno la risonanza è al fianco della neurologia; recentemente, proprio le linee guida per il trattamento della malattia di Pompe promosse dall'EPOC, una commissione di esperti europei della patologia, hanno riconosciuto l'importanza delle informazioni portate dalla risonanza magnetica per decidere l'inizio di una terapia.

È altrettanto importante lavorare con le associazioni, principalmente per diffondere la conoscenza della malattia e quindi saperla riconoscere: i problemi più spesso denunciati dalla comunità dei pazienti sono il ritardo diagnostico e i problemi nell'accesso alla cura. L'azienda sostiene dunque la divulgazione e promuove tutte le attività che hanno questo obiettivo.

Per quanto riguarda l'accesso alla cura, significa non solo accesso ai farmaci, ma anche ad altri servizi come la riabilitazione o l'infusione a domicilio. Le persone affette da malattia di Pompe spesso non sono autonome, e doversi recare ogni 14 giorni in ospedale per l'infusione può rappresentare una grande difficoltà: alcuni pazienti hanno necessità di utilizzare un respiratore, e a seconda dei casi bisogna avere un mezzo adatto e un caregiver che accompagni il paziente alla struttura. Per questo motivo noi offriamo un servizio di infusione a domicilio, ma alcune Regioni (ad esempio Piemonte ed Emilia Romagna) non consentono alle aziende private di promuovere questo tipo di attività. Un'offerta di servizi è attuata da Amicus anche per la malattia di Fabry, dove non c'è bisogno dello stesso servizio perché la nostra terapia si somministra per via orale, ma offriamo comunque la consegna a domicilio del farmaco. Insomma, a parte lavorare per garantire un pronto accesso alla terapia farmacologica, siamo al fianco dei pazienti e cerchiamo di fare tutto il possibile per capire le loro esigenze e alleviare il carico della loro malattia”.

# Giornata Internazionale di sensibilizzazione sulla **MALATTIA DI POMPE**

Un progetto OMaR realizzato con il contributo non condizionante di



© Osservatorio Malattie Rare 2025

Tutti i contenuti della pubblicazione sono stati redatti nell'ambito dell'attività giornalistica della testata Osservatorio Malattie Rare.