

# LINEE GUIDA INTERNAZIONALI PER LA GESTIONE DELLA GALATTOSEMIA CLASSICA: DIAGNOSI, TRATTAMENTO E FOLLOW-UP.

## **Cos'è questo testo**

Un riassunto delle linee guida per la diagnosi, il trattamento e il follow-up di pazienti con galattosemia classica (GC), applicabile in tutto il mondo; viene fornito, ove possibile, un parere basato sull'evidenza, o altrimenti un parere di esperti.

## **Target di utenti a cui sono dirette le linee guida**

Medici, dietologi, psicologi, logopedisti e altri membri del team multidisciplinare coinvolto nell'assistenza ai pazienti con GC.

## **Forza della raccomandazione**

Ad ogni raccomandazione viene assegnata la forza della raccomandazione, che è indicata dopo la raccomandazione con il simbolo (+):

- Raccomandazione forte: ++,
- raccomandazione discrezionale: +.

La forza della raccomandazione è basata sulle prove disponibili per supportare la raccomandazione. La forza della raccomandazione è sempre discrezionale quando questa è basata sul parere degli esperti.

## **Raccomandazioni**

Si prega di leggere le linee guida complete per le informazioni di base, che forniscono il contesto e ulteriori informazioni per le raccomandazioni. Se non indicato diversamente, le raccomandazioni hanno avuto il 100% di consensi.

## **Nota**

Queste linee guida rappresentano l'evidenza in aree predefinite fino a ottobre 2015. Il programma è di aggiornarle nei prossimi 10 anni

**The Galactosemia Network (GalNet)**

Lindsey Welling, Laurie E. Bernstein, Gerard T. Berry, Alberto B. Burlina, Francois Eyskens, Matthias Gautschi, Stephanie Grünwald, Cynthia S. Gubbels, Ina Knerr, Philippe Labrune, Johanna H. van der Lee, Anita MacDonald, Elaine Murphy, Pat A. Portnoi, Katrin Öunap, Nancy L. Potter, M. Estela Rubio-Gozalbo, Jessica B. Spencer, Inge Timmers, Eileen P. Treacy, Sandra C. Van Calcar, Susan E. Waisbren, Annet M. Bosch

## Raccomandazioni

### Diagnosi

#### **Raccomandazione n. 1 (+)**

I medici dovrebbero confermare la diagnosi di GC mediante la misurazione dell'attività dell'enzima GALT nei globuli rossi (assente o significativamente diminuita) e/o attraverso l'analisi molecolare del gene GALT. L'analisi genetica è sufficiente per confermare la diagnosi solo se le varianti identificate sono segnalate come patologiche nei database (Calderon et al., 2007; [http://www.arup.utah.edu/database/galt/galt\\_welcome.php](http://www.arup.utah.edu/database/galt/galt_welcome.php)) e i genitori biologici portano, ciascuno, una delle due varianti.

#### **Raccomandazione n. 2 (opinione degli esperti, +)**

Devono essere trattati i pazienti con attività enzimatica GALT nei globuli rossi inferiore al 10% e/o se sono presenti varianti patologiche su entrambi gli alleli del gene GALT, tra cui p.S135L. Il trattamento consiste in una dieta a basso contenuto di galattosio. Non c'è evidenza sufficiente per indicare che anche i pazienti con un'attività enzimatica residua del 10-15% dovrebbe o non dovrebbe essere trattati.

#### **Raccomandazione n. 3 (opinione degli esperti, +)**

Raccomandiamo di non trattare i pazienti con la variante Duarte.

### Gestione dietetica

#### **Raccomandazione n. 4 (++)**

Se si sospetta una galattosemia classica in un neonato, i medici devono iniziare immediatamente una dieta a basso apporto di galattosio (ad esempio utilizzando latti formulati a base di soia, latti a base di caseine idrolizzate oppure latti elementari), senza attendere la conferma diagnostica.

#### **Raccomandazione n. 5 (opinione degli esperti, +)**

Raccomandiamo di trattare i pazienti con GC per tutta la vita con una dieta a basso apporto di galattosio eliminando lattosio e galattosio provenienti dai latticini. E' permessa l'introduzione di galattosio da altre fonti che ne contengono una minima parte. Sulla base di questa definizione sono accettate piccole quantità di galattosio presenti nei formaggi stagionati e caseinati. In questo momento non c'è evidenza sufficiente a sostegno di una raccomandazione specifica sulla quantità di galattosio da poter introdurre in relazione all'età.

#### **Raccomandazione n. 6 (+)**

Nella dieta per la galattosemia classica, si consiglia di consentire qualsiasi frutta, verdura, legumi, o prodotti a base di soia non fermentata, formaggi stagionati (con contenuto di galattosio <25 mg/100 g) e additivi alimentari come caseinato di calcio o di sodio. Sebbene abbiano un alto contenuto di galattosio, gli alimenti a base di soia fermentata possono essere ammessi in piccole quantità.

#### **Raccomandazione n. 7 (+)**

Raccomandiamo una valutazione dietetica annuale dell'assunzione di calcio e vitamina D con misurazione dei livelli plasmatici totali di 25-OH-vitamina D. Sia il calcio che la vitamina D, dovrebbero essere supplementati in base alla necessità seguendo le raccomandazioni specifiche per età nella popolazione generale.

## *Follow-up biochimico*

### **Raccomandazione n. 8 (++)**

Nel primo anno di vita i medici dovrebbero misurare i livelli di Gal-1-P nei globuli rossi sia alla diagnosi sia dopo tre e nove mesi dalla restrizione dietetica.

### **Raccomandazione n. 9 (opinione degli esperti, +)**

Raccomandiamo di misurare i livelli di Gal-1-P nei globuli rossi 1 volta all'anno dopo il primo anno di vita, fino a quando sia stato stabilito un valore individuale soglia in condizioni di benessere.

### **Raccomandazione n. 10 (opinione degli esperti, +)**

Si consiglia di misurare i livelli di Gal-1-P nei globuli rossi in caso di aumento dell'apporto di galattosio, nel sospetto di intossicazione.

### **Raccomandazione n. 11 (opinione degli esperti, +)**

L'utilità clinica della misurazione seriale del galattitolo ematico o urinario è limitata.

## **COMPLICANZE A LUNGO TERMINE**

## *Sviluppo cognitivo*

### **Raccomandazione n. 12 (++)**

I medici devono richiedere un test di sviluppo (developmental quotient- DQ) e intellettuale (Intellectual quotient- IQ) per i pazienti, per ottenere una misura ben validata di sviluppo e capacità cognitive. I test dovrebbero essere effettuati a:

-2-3 anni: per valutare precocemente il linguaggio e lo sviluppo motorio in tempo utile per un intervento precoce, utilizzando uno strumento standardizzato come la scala Bayley (Bayley scales of Infant and Toddler Development -BSID) o test simili.

-4-5 anni: per valutare la preparazione scolastica e la necessità di terapia occupazionale e logopedica con un test standardizzato come le scale Wechsler (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence- WPPSI) o un test simile.

-8-10 anni: per valutare lo sviluppo cognitivo, aree specifiche di forza e di debolezza e la necessità di terapie speciali, sempre con le scale Wechsler (Wechsler Intelligence Scale for Children- (WISC) o test simili.

-12-14 anni: per valutare lo sviluppo cognitivo, specifiche aree di forza e debolezza e valutare la necessità di terapie speciali, sempre con le scale Wechsler (Wechsler Intelligence Scale for Children- (WISC) o test simili.

-15 anni e oltre: in base alle esigenze o richieste specifiche. (valutare la possibilità di combinare queste valutazioni con lo screening del linguaggio, raccomandazione # 15 e screening dello sviluppo psicosociale, raccomandazione n. 21)

### **Raccomandazione n. 13 (opinione degli esperti, +)**

Per ottenere una valutazione funzionale quando non sia possibile somministrare i test standard o quando siano necessarie valutazioni aggiuntive oltre a quelle indicate sopra, si consiglia di utilizzare un questionario

validato da somministrare ai genitori sulle capacità adattive, come il test Adaptive Behavior Assessment System -ABAS) o simile (e.g. Vineland).

#### **Raccomandazione n. 14 (opinione degli esperti, +)**

Raccomandiamo una valutazione clinica delle funzioni esecutive, se fattibile in clinica, con specifica attenzione alla velocità di elaborazione e alla comprensione visuo-spaziale. Nei bambini (8-10 anni) come primo screening si può usare il Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) e negli adolescenti (12-14 anni) e giovani adulti (18-20 anni) il Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), l'Amsterdam Neuropsychological Tasks program (ANT) o test simili, con relativo follow-up.

### *Linguaggio*

#### **Raccomandazione n. 15 (++)**

Tutti i bambini con GC dovrebbero essere sottoposti a screening del linguaggio a 7-12 mesi, 2 anni, 3 anni e 5 anni (considerare la combinazione con lo screening per i disturbi cognitivi, raccomandazione n. 12). Se i bambini mostrano uno sviluppo del linguaggio insufficiente o borderline, dovrebbe essere condotta una valutazione completa.

#### **Raccomandazione n. 16 (opinione degli esperti, +)**

Per i bambini che non raggiungono traguardi linguistici appropriati per l'età raccomandiamo lo screening dell'udito e una valutazione che comprenda la comunicazione pre-linguistica (<2 anni di età), la respirazione, la fonazione e l'articolazione (intelligibilità del linguaggio parlato), la comprensione e la produzione del linguaggio, anche nei suoi aspetti pragmatici. Raccomandiamo anche una valutazione cognitiva, se si sospetta un deficit.

#### **Raccomandazione n. 17 (opinione degli esperti, +)**

Per i bambini che non raggiungono i traguardi linguistici appropriati per l'età, raccomandiamo un trattamento basato sulle linee-guida per il trattamento del linguaggio e dei disturbi dell'articolazione delle parole nella popolazione generale. La terapia dovrebbe iniziare durante il primo anno di vita e includere modellizzazione e formazione della comunicazione gestuale per migliorare lo sviluppo del linguaggio del bambino. Durante il secondo anno di vita, si raccomanda un ambiente di gioco per lo sviluppo del linguaggio. La logopedia individuale, focalizzata sulla ripetizione di un piccolo numero di elementi verbali bersaglio, dovrebbe iniziare durante il secondo anno di vita e continuare secondo necessità per tutta la scuola materna e gli anni della scuola elementare. Dovrebbero essere trattati anche i deficit di respirazione, fonazione e risonanza, e articolazione.

### *Complicanze neurologiche*

#### **Raccomandazione n. 18 (++)**

I medici devono cercare nei pazienti con GC un eventuale coinvolgimento neurologico mediante esame clinico dall'età di 2-3 anni. Tale screening dovrebbe includere una valutazione per atassia, tremore, dismetria e distonia. Se si nota un deficit neurologico specifico, si consiglia il monitoraggio della progressione con una scala specifica. Si consiglia di esaminare i pazienti adulti una volta all'anno e di monitorare la progressione, se presente. I pazienti pediatrici potrebbero essere valutati più frequentemente (ogni 6 mesi) per identificare problemi neurologici potenzialmente trattabili.

**Raccomandazione n. 19 (+)**

Si consiglia di chiedere ai pazienti, o ai genitori/tutori/caregivers, ad ogni valutazione clinica, se si sono presentate crisi epilettiche o simil-convulsive, ed eseguire un EEG, se indicato.

**Raccomandazione n. 20 (opinione degli esperti, +)**

Non raccomandiamo esami neuroradiologici di routine nel follow-up dei pazienti con GC. Gli esami neuroradiologici devono essere effettuati in quei pazienti con sintomi e segni neurologici significativi o progressivi per (1) determinare se sia presente una seconda patologia o (2) definire ulteriormente lo sviluppo e la progressione dei risultati neuroradiologici nel singolo paziente.

**Sviluppo psicosociale****Raccomandazione n. 21 (opinione degli esperti, +)**

Noi raccomandiamo di esaminare i bambini per deficit psicosociali, compresi i disturbi dello spettro autistico, problemi di integrazione sensoriale, depressione e ansia, utilizzando questionari standardizzati come il Behavior Assessment System for Children, Second Edition (BASC-2) in inglese o strumenti simili in altre lingue. Raccomandiamo di eseguire questa valutazione a 2 anni insieme allo screening per i ritardi linguistici e articolatori (vedere la raccomandazione n. 15) e a 4-5 anni, 8-10 anni e 12-14 anni di combinare questo screening con il test di sviluppo (vedi raccomandazione n. 12).

**Raccomandazione n. 22 (+)**

Raccomandiamo lo screening per problemi di salute mentale sui pazienti adulti con questionari validati che includono brevi scale per l'ansia e la depressione, come il Questionario NIH PROMIS, Beck Anxiety Inventory (BAI), Beck Depression Inventory (BDI) o simili. Raccomandiamo di discutere con gli adulti le condizioni di vita, lavoro e/o scolastiche, il grado di soddisfazione nelle relazioni sociali e nell'intimità sessuale durante le visite ambulatoriali e, se necessario, consigliare una visita con il professionista o lo specialista indicato (assistente sociale, psichiatra, psicologo,....) .

**Dichiarazione n. 23 (opinione degli esperti, ↓)**

Non raccomandiamo di effettuare di routine valutazioni di qualità della vita in relazione alla salute (health related quality of life- HRQoL).

**Endocrinologia / fertilità****Raccomandazione n. 24 (++)**

Le ragazze con GC dovrebbero essere sottoposte a screening per ipogonadismo ipergonadotropo se raggiungono l'età di 12 anni con caratteristiche sessuali secondarie insufficienti o se raggiungono l'età di 14 anni con mestruazioni irregolari. Lo screening dovrebbe includere la valutazione dell'ormone follicolo-stimolante e il 17-beta-estradiolo.

**Raccomandazione n. 25 (opinione degli esperti, +)**

Raccomandiamo di considerare il livello dell'ormone follicolo-stimolante, la crescita e la maturità

psicosociale individuale della ragazza, per determinare l'età di inizio del trattamento. Per l'induzione della pubertà, si parte da una bassa dose di estrogeni per poi incrementarla gradualmente; successivamente si associano cicli di progesterone per ottenere mestruazioni regolari. Raccomandiamo di valutare se inviare la paziente ad un endocrinologo pediatrico.

**Raccomandazione n. 26 (opinione degli esperti, +)**

Raccomandiamo di non utilizzare routinariamente per il follow-up, il dosaggio dell'ormone anti-Mülleriano e l'imaging ovarico in quanto non hanno dimostrato di prevedere con precisione lo sviluppo puberale o la fertilità.

**Raccomandazione n. 27 (+)**

Non consigliamo il follow-up endocrinologico per la forma Duarte, in quanto non ci sono prove che le ovaie siano colpite.

**Raccomandazione n. 28 (opinione degli esperti, +)<sup>7</sup>**

Raccomandiamo per le ragazze e le donne con GC, che hanno superato la pubertà e hanno cicli mestruali regolari, il monitoraggio annuale delle anomalie mestruali, di amenorrea secondaria e sintomi di insufficienza ovarica primaria (primary ovarian insufficiency-POI). Anomalie mestruali o sintomi di POI dovrebbero essere valutati con un dosaggio dei livelli serici di FSH (ormone follicolo- stimolante). La misurazione dell'ormone Anti-Mülleriano non è utile per determinare quali donne andranno incontro a POI, ma potrebbe essere utile per identificare le donne a rischio imminente di POI, quando si ha un risultato vicino allo zero. La valutazione della pelvi mediante ecografia o risonanza magnetica non è raccomandata a meno che non sia altrimenti indicato clinicamente.

**Raccomandazione n. 29 (opinione degli esperti, +)**

Raccomandiamo che le donne con ipogonadismo ipergonadotropo o con insufficienza ovarica primaria ricevano consulenza e supporto riguardo alle loro opzioni riproduttive e su come gestire l'irregolarità o l'assenza di mestruazioni. La terapia ormonale sostitutiva deve essere iniziata non appena si verifici l'amenorrea secondaria per ridurre il rischio di osteoporosi e altre complicazioni della POI.

**Raccomandazione n. 30 (++)**

Raccomandiamo di considerare la possibilità di inviare ad un endocrinologo della riproduzione le donne che desiderano una gravidanza e non sono riuscite a concepire naturalmente, o le donne che desiderano una ulteriore consulenza sulle opzioni di trattamento della sterilità, ivi inclusa la donazione di ovociti.

**Raccomandazione n. 31 (opinione degli esperti, +)**

Raccomandiamo di fornire una consulenza adeguata sui metodi di controllo delle nascite per le donne che non desiderano una gravidanza. Mentre i contraccettivi estro-progestinici orali o transdermici possono fornire il controllo del ciclo, la protezione delle ossa e l'attenuazione delle vampate di calore, essi potrebbero non fornire un adeguato controllo contraccettivo nelle donne con livelli di ormone follicolo- stimolante molto elevati. Un dispositivo intrauterino (la spirale) dà una migliore possibilità di successo.

**Raccomandazione n. 32 (opinione degli esperti, +)**

La conservazione della fertilità potrebbe non avere successo. Attualmente, le tecniche di conservazione della fertilità non sono ancora usate nella pratica quotidiana. La conservazione della fertilità dovrebbe

essere offerta solo all'interno di un protocollo di ricerca approvato dal Comitato Etico, per le bambine con GC, precocemente in età pre-pubere.

**Raccomandazione n. 33 (+)**

Non raccomandiamo un follow-up endocrinologico di routine nei maschi.

### *Salute delle ossa*

**Raccomandazione n. 34 (++)**

I medici devono valutare la densità minerale ossea (BMD) per mezzo della DXA (dual energy X-ray absorptiometry).

**Raccomandazione n. 35 (opinione di esperti, +) (consenso: 93%)**

Raccomandiamo lo screening della BMD a partire da 8-10 anni. Con evidenza di ridotta densità ossea (punteggio Z score  $\leq -2,0$ ), si consiglia il follow-up secondo le attuali linee guida pediatriche sulla salute delle ossa. Senza evidenza di riduzione della densità ossea, si consiglia di ripetere la DXA al termine della pubertà. Consigliamo di eseguire il follow-up ogni cinque anni e il trattamento istituito secondo le raccomandazioni WHO FRAX (fracture risk assessment tool).

**Raccomandazione n. 36 (+)**

Raccomandiamo, per tutti i pazienti con GC, una valutazione dietetica completa, l'ottimizzazione dell'assunzione di calcio, con monitoraggio dei valori ematici e, se necessario, integrazione di vitamina D. Vanno valutate le condizioni ormonali e va presa in considerazione la terapia ormonale sostitutiva, nonché un regolare esercizio fisico; i problemi scheletrici e le fratture clinicamente significative devono essere tenuti sotto controllo. La supplementazione di vitamina K potrebbe essere utile se associata ad un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D, ma attualmente non abbiamo prove sufficienti per raccomandare l'uso routinario della vitamina K.

**Raccomandazione n. 37 (opinione degli esperti, +)**

Al momento non ci sono prove sufficienti per giustificare la determinazione di routine dei marcatori del turnover osseo in pazienti con GC.

### *Cataratta*

**Raccomandazione n. 38 (++)**

I medici, al momento della diagnosi, dovrebbero richiedere per tutti i pazienti una visita oftalmologica per la valutazione della cataratta.

**Raccomandazione n. 39 (+)**

Raccomandiamo di mantenere il follow up oftalmologico nei pazienti con cataratta alla diagnosi fino a quando non si sia completamente risolta.

**Raccomandazione n. 40 (+)**

Raccomandiamo di eseguire uno screening oftalmologico a tutti i pazienti che non seguono bene la dieta.