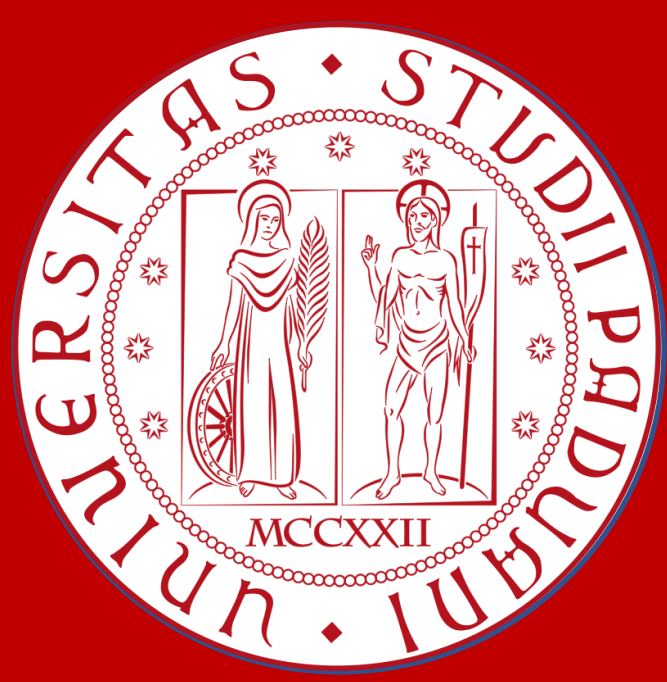


Gestione clinica della sindrome di Fanconi-Bickel: approcci alternativi per la terapia di supporto

Marassi M.¹, Gugelmo G.², Camozzi V.³, Lenzini L.¹, Fadini GP.^{1,4}, Vitturi N.²
Corresponding author: marella.marassi@aopd.veneto.it

¹Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedale Università di Padova, Padova, Italia; ²U.O.C. Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedale Università di Padova, Padova, Italia; ³U.O.C. Endocrinologia, Azienda Ospedale Università di Padova, Padova, Italia; ⁴Istituto Veneto di Medicina Molecolare, Padova, Italia



BACKGROUND

- La sindrome di Fanconi-Bickel (FBS, anche chiamata Glicogenosi XI) è una malattia rara del metabolismo dei carboidrati.
- E' causata da un difetto di funzione del trasportatore del glucosio GLUT2, espresso a livello di epatociti, enterociti, beta-cellule pancreatiche e cellule tubulari renali.
- Si caratterizza per accumulo intracellulare di glicogeno e perdita renale di soluti, che portano a disfunzione d'organo e alterazioni elettrolitiche.
- Una complicanza frequente è il rachitismo ipofosfatemico, che può esitare in osteoporosi e fratture.
- Il trattamento attualmente disponibile è solo di supporto e di efficacia modesta.

Figura 1: descrizione del caso clinico. P = fosforo.

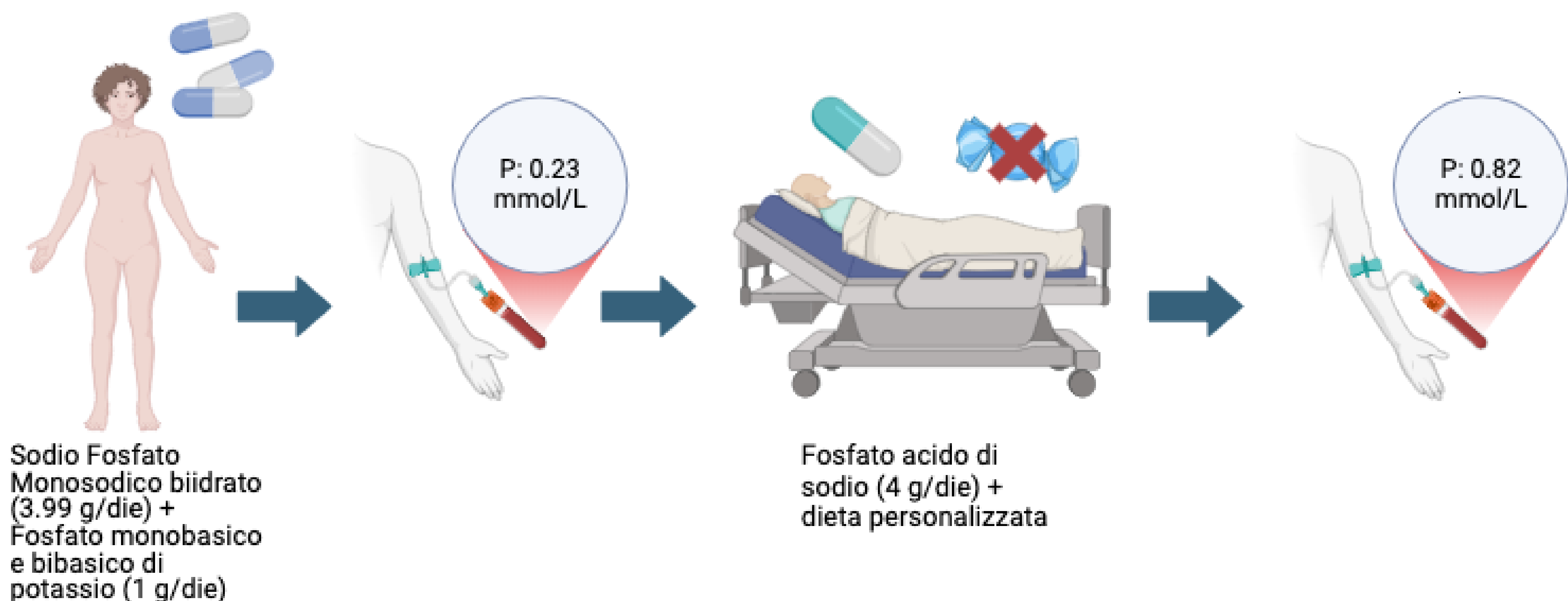


Tabella 1: preparati per la supplementazione di fosforo (P) utilizzati e relativa composizione.

	Preparato galenico	KPHOS®	Phosphate Sandoz™
Composizione in termini di P	Sodio Fosfato Monosodico biidrato	Fosfato monobasico e fosfato bibasico di potassio	Fosfato acido di sodio
Altri componenti rilevanti		Potassio	Bicarbonato di sodio; bicarbonato di potassio
Dosaggio (g di P forniti/die)	6 cp/die (3.99 g/die)	4 bustine/die (1 g/die)	8 cp/die (4 g/die)
Note	Limitata efficacia; necessità di preparazione in farmacia	Limitata tollerabilità gastrointestinale	Buona tolleranza e efficacia; importazione estera

CASO CLINICO

- Ragazza di 22 anni affetta da FBS dall'età perinatale e in follow up presso l'ambulatorio Malattie Metaboliche Rare AOUPD presenta ipofosfemia refrattaria sintomatica per crampi muscolari in quadro compatibile con osteoporosi.
- EEC Maggio 2024: P 0.23 mmol/L (v.n. 0.87 – 1.45) nonostante supplementazione con preparato galenico (Sodio Fosfato Monosodico biidrato, 3.99 g/die) e Fosfato monobasico e bibasico di potassio (KPHOS®) al dosaggio massimo tollerato (1 g/die) (Tabella 1).
- Giugno 2024: ricovero presso U.O.C. Malattie del Metabolismo AOUPD. Avvio di terapia con fosfato acido di sodio (Phosphate Sandoz™ 4 g/die, farmaco di importazione estera) (Tabella 1), e dieta personalizzata a contenuto controllato di carboidrati complessi e a ridotto contenuto di zuccheri.
- Con tale terapia, ben tollerata, si otteneva significativo miglioramento della fosfemia (valore massimo in corso di ricovero P: 0.82 mmol/L) (Figura 1).

DISCUSSIONE

- I preparati disponibili per la gestione dell'ipofosfemia associata a FBS sono caratterizzati da forti limitazioni di efficacia, tollerabilità, e/o distribuzione.
- Nel caso discusso, un'opzione terapeutica alternativa, il fosfato acido di sodio, si è dimostrata ben tollerata ed efficace nella gestione di un'ipofosfemia severa refrattaria.
- L'adozione di un piano dietetico specifico può contribuire a ridurre le complicanze della sindrome limitando l'accumulo di glicogeno intracellulare, agendo a livello del meccanismo patogenetico.
- Con lo stesso razionale fisiopatologico, in recenti studi l'impiego di SGLT2 inibitori ha portato, sebbene in una casistica limitata, ad un miglioramento della funzionalità tubulare renale tale da sospendere/ridurre la supplementazione.

TAKE HOME MESSAGE

- La gestione dell'ipofosfemia associata a FBS è complessa per le limitazioni dei trattamenti di supporto disponibili.
- La variabilità di risposta alle diverse formulazioni sembra suggerire un potenziale ruolo della composizione dei preparati nell'influenzare l'esito terapeutico.
- La ricerca di una medicina personalizzata e l'utilizzo di terapie dirette al meccanismo fisiopatologico potrebbero ottimizzare il trattamento, ancora insoddisfacente, di questa complicanza.

REFERENCES

1. Sharari S, Abou-Alloul M, Hussain K, Ahmad Khan F. Fanconi-Bickel Syndrome: A Review of the Mechanisms That Lead to Dysglycaemia. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 31;21(17):6286.
2. Overduin RJ, Grünert SC, Besouw MTP, Bolhuis MS, Groen J, Schreuder AB, Woidy M, Murko S, Santer R, Derks TGJ. Repurposing SGLT2 inhibitors: Treatment of renal proximal tubulopathy in Fanconi-Bickel syndrome with empagliflozin. *J Inher Metab Dis.* 2024 May 27.
3. Trepiccione F, Iervolino A, D'Acerno M, Siccardi S, Costanzo V, Sardella D, De La Motte LR, D'Apolito L, Miele A, Perna AF, Capolongo G, Zacchia M, Frische S, Nielsen R, Staiano L, Sambri I, De Cegli R, Unwin R, Eladari D, Capasso G. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin improves kidney function in glycogen storage disease XI. *Sci Transl Med.* 2023 Nov;15(720):eabn4214.