Coinvolgimento respiratorio nella malattia di Pompe a esordio tardivo

Angelo Canora
Antonio Starace

La malattia di Pompe, o malattia da accumulo di glicogeno di tipo II (GSDII), è una rara forma autosomica recessiva di malattia causata da un *deficit* dell'enzima lisosomiale acidalfa-glucosidasi (GAA). Questo porta a un accumulo di glicogeno nei muscoli lisci, scheletrici e respiratori, e nei miociti cardiaci. A seconda dell'attività residua della GAA la malattia può manifestarsi in due forme: quella a esordio infantile (*Infantile Onset Pompe Disease* - IOPD), causata dall'assenza di GAA con presenza di cardiomiopatie, insufficienza respiratoria e/o ipotonia muscolare entro il primo anno di vita, in cui la sopravvivenza dei pazienti solitamente non supera i 18 mesi; la forma a esordio tardivo (*Late Onset Pompe Disease* - LOPD), causata da ridotta attività della GAA, che si presenta con una forma più lieve sebbene presenti caratteristiche progressive e possa portare a grave disabilità e insufficienza respiratoria.

La diagnosi della malattia di Pompe, in particolare la forma a insorgenza tardiva, è spesso difficile perché essa può assomigliare clinicamente ad altri disturbi neuromuscolari. La determinazione del livello di attività dell'enzima GAA nel sangue tramite l'analisi della goccia di sangue secco (*Dried Bloods Spot* - DBS) e l'eventuale successiva analisi genetica del gene GAA può fornire una diagnosi definitiva.

Si stima che la LOPD abbia una prevalenza di circa 3,9 casi per milione. La maggior parte dei pazienti presenta un esordio con debolezza muscolare. In circa un terzo dei pazienti la prima manifestazione di malattia si presenta con sintomi respiratori; circa la metà avrà coinvolgimento respiratorio durante il corso della malattia e il 30-40% dei pazienti richiederà un trattamento ventilatorio, la maggior parte ventilazione non invasiva (NIV). È importante sottolineare che la causa più comune di decesso nella LOPD non trattata è la severa insufficienza respiratoria.

Il ruolo dello pneumologo nel paziente con LOPD è mirato a ritardare il deterioramento della funzione respiratoria e prevenire il decesso a causa di infezioni del tratto respiratorio inferiore. Il periodo di *follow-up* dovrebbe variare in base alla gravità e al tasso di deterioramento della funzione polmonare. Negli ultimi anni il *follow-up* è stato standardizzato da raccomandazioni e linee guida per ogni specifica patologia neuromuscolare. Sulla base di queste

U.O.C. Pneumologia e Fisiopatologia Respiratoria, AORN A. Cardarelli, Napoli, *a_starace@virgilio.it*

linee guida alcuni autori hanno proposto un modello di *follow-up* che individua tre differenti categorie di pazienti:

1) pazienti con malattia rapidamente progressiva che necessitano di uno stretto *follow-up* a tre mesi;
2) pazienti con malattia lentamente progressiva per i quali possono essere sufficienti valutazioni ogni 6-12 mesi;
3) pazienti con NIV a lungo termine dove il *follow-up* dovrebbe essere effettuato ogni 3 mesi.

L'insufficienza respiratoria nella LOPD è attribuita all'accumulo di glicogeno nella muscolatura scheletrica del sistema respiratorio; il diaframma sembra essere colpito più gravemente. La ridotta capacità muscolare respiratoria contemporaneamente a un ridotto *drive* respiratorio centrale e a un aumento delle resistenze delle vie respiratorie si tradurrà in ipoventilazione.

I test di funzionalità respiratoria sono fondamentali nella valutazione di un paziente con LOPD, e possono essere utilizzati per prevedere la necessità di ventilazione notturna o di 24 ore. Il rapporto tra capacità vitale (VC) e debolezza dei muscoli respiratori è importante da considerare nell'interpretazione dei test di funzionalità polmonare nella LOPD. È quindi importante misurare sia la forza dei muscoli respiratori che la volumetria polmonare. La spirometria tende a dimostrare un difetto restrittivo. Una metanalisi dei dati ha dimostrato che il progressivo peggioramento della FVC è associato a cambiamenti nella tolleranza all'esercizio, forza muscolare periferica e qualità della vita. La forza muscolare respiratoria, valutata dalla massima pressione inspiratoria (MIP) e dalla massima pressione espiratoria (MEP), è ridotta. MIP e MEP possono essere ridotti oltre il 50% dei valori predetti e questa riduzione è progressiva, con un 3-4% di calo annuo.

La debolezza diaframmatica viene solitamente valutata mediante il cambiamento

taoxedge

dei valori spirometrici da seduto a supino. In individui sani, la differenza di FVC o VC lenta dalla posizione seduta a quella supina è solitamente del 5-10%, mentre un calo maggiore del 30% è un indicatore di debolezza/paralisi diaframmatica. Nella LOPD la FVC si riduce da seduto a supino di oltre il 25%.

La debolezza del diaframma può portare a ipoventilazione notturna, che può provocare alterazioni dell'architettura del sonno e eccessiva sonnolenza diurna che determinano un significativo impatto negativo sulla qualità di vita di questi pazienti. I disturbi respiratori del sonno (DRS) possono essere presenti in circa il 48% dei pazienti indipendentemente dalla debolezza del diaframma. Solitamente i DRS si verificano quasi esclusivamente durante la fase REM. La progressione da apnee/ipopnee del sonno REM a fenomeni di vera e propria ipoventilazione notturna sembra essere significativamente associata al declino del VC. Se in questi pazienti i DRS sono caratterizzati solo da apnee ostruttive il trattamento indicato è la CPAP notturna con valutazioni della saturimetria notturna periodica (ogni 6-12 mesi) per escludere la progressione verso l'ipoventilazione notturna.

Il fondamento della gestione dell'insufficienza respiratoria nella LOPD è la NIV, usata per trattare l'ipoventilazione notturna ed eventualmente l'ipercapnia diurna. Le ipotesi relative al meccanismo d'azione della NIV in pazienti con LOPD si basano su tre meccanismi d'azione principali:

1) sulla chemio-sensibilità del centro respiratorio, se applicata durante la notte la NIV. In questo caso previene l'ipoventilazione durante il sonno e consente un *reset* del centro respiratorio. La sensibilità del centro respiratorio, infatti, sarebbe altrimenti ridotta a causa dell'esposizione cronica all'ipercapnia;
2) un altro meccanismo sembrerebbe agire sull'affaticamento dei muscoli respiratori. Infatti la notte il supporto ventilatorio può aiutare a ripristinare la forza e la resistenza dei muscoli respiratori;
3) infine, la ventilazione meccanica può avere un effetto sull'espansione della

gabbia toracica attraverso l'applicazione di un volume tidalico superiore a quello ottenuto tramite la ventilazione spontanea.

Le principali indicazioni a iniziare cicli di NIV sono legate a sintomi attribuibili a ipoventilazione (affaticamento, dispnea, cefalea mattutina) e a uno dei seguenti criteri fisiologici: significativo incremento di CO_2 ($PaCO_2$ > 50mm Hg); comparsa di desaturazione notturna (SaO_2 < 88% per almeno cinque minuti consecutivi); evidenza di FVC < 50% del previsto o pressione inspiratoria massima < 60 cmH_2O.

Possono presentarsi alcune condizioni che riducono significativamente l'efficacia della NIV come gravi disturbi della deglutizione con rischio di inalazione cronica e polmonite *ab ingestis*, insufficiente mobilizzazione delle secrezioni bronchiali nonostante l'uso di assistenza per la tosse manuale/meccanica, necessità continua di supporto ventilatorio (>20 h/giorno); queste sono condizioni che spesso richiedono un trattamento ventilatorio invasivo. La combinazione di NIV domiciliare con tecniche di assistenza della tosse o "mini-tracheostomia" cricotiroidea può talvolta evitare la tracheostomia in soggetti con grave difficoltà nel mobilizzare le secrezioni. La principale tecnica di ventilazione meccanica utilizzata in questi pazienti è la *Pressure Support Ventilation* (PSV). Tuttavia, non ci sono sufficienti dati che suggeriscano quale modalità di ventilazione sia la migliore.

Un elemento importante nella gestione della LOPD, quindi, è garantire un'efficace *clearance* delle secrezioni. È disponibile un'ampia gamma di tecniche di rimozione delle secrezioni che possono andare dalla fisiokinesiterapia con ausilio di assistenti della tosse a tracheo-aspirazioni, a seconda che il paziente abbia bisogno di supporto mobilitando le secrezioni dalle vie aeree distali o prossimali. Altre misure importanti nella gestione respiratoria di un paziente con LOPD sono: assicurarsi che il paziente pratichi le consuete vaccinazioni contro l'influenza e lo pneumococco e porre particolare attenzione e trattare quanto più precocemente possibile le infezioni del tratto respiratorio inferiore.

In conclusione, la LOPD è una rara malattia da accumulo di glicogeno che può portare, oltre a *deficit* neuromuscolari, a DRS e insufficienza respiratoria. I pazienti possono presentarsi tipicamente con progressiva debolezza muscolare, ma questo può essere insidioso e possono essere necessari molti anni per una diagnosi di LOPD. La pietra angolare del trattamento per l'insufficienza respiratoria e i DRS nella LOPD è la NIV domiciliare. Alla luce di questi dati risulta quindi evidente come sia indispensabile in questi pazienti un'accurata valutazione funzionale respiratoria avvalendosi sia di prove di funzionalità respiratoria globale che di un esame poligrafico notturno.

Bibliografia di riferimento

- Ambrosino N, Confalonieri M, Crescimanno G, et al. *The role of respiratory management of Pompe disease*. Respir Med 2013;107:1124-32.
- Berger KI, Kanters S, Jansen JP, et al. *Forced vital capacity and cross-domain late-onset Pompe disease outcomes: an individual patient-level data meta-analysis*. J Neurol 2019;266:2312-21.
- Johnson EM, Roberts M, Mozaffar T, et al. *Pulmonary function tests (maximum inspiratory pressure, maximum expiratory pressure, vital capacity, forced vital capacity) predict ventilator use in late-onset Pompe disease*. Neuromuscul Disord 2016;26:136-45.
- Mellies U, Ragette R, Schwake C, et al. *Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency*. Neurology 2001;57:1290-5.
- Shah NM, Sharma L, Ganeshamoorthy S, Kaltsakas G. *Respiratory failure and sleep-disordered breathing in late-onset Pompe disease: a narrative review*. J Thorac Dis 2020;12(Suppl 2):S235-47.