

malattie rare



Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare

# RACCOMANDAZIONI RELATIVE ALLA MALATTIA DI POMPE

(afferre ai disturbi da accumul di lipidi - codice di esenzione RCG060)

**Versione aggiornata al gennaio 2021**

<b>1. Introduzione</b>	<b>3</b>
<b>a. Definizione</b>	<b>3</b>
<b>b. Epidemiologia</b>	<b>5</b>
<b>2. Il PDTA</b>	<b>6</b>
<b>a. Criteri d'ingresso</b>	<b>6</b>
<b>b. Criteri di Diagnosi</b>	<b>6</b>
<b>b1. Elementi clinici</b>	<b>6</b>
<b>b2. Dati laboratoristici</b>	<b>6</b>
<b>b3. Accertamenti strumentali</b>	<b>8</b>
<b>b4. Accertamenti complementari</b>	<b>8</b>
<b>b5. Diagnosi differenziale</b>	<b>8</b>
<b>c. Criteri terapeutici</b>	<b>10</b>
<b>c1. Terapia medica</b>	<b>10</b>
<b>c2. Terapia chirurgica</b>	<b>11</b>
<b>c3. Procedure anestesologiche</b>	<b>11</b>
<b>c4. Piano Riabilitativo</b>	<b>13</b>
<b>d. Monitoraggio</b>	<b>13</b>
<b>3. Aspetti assistenziali</b>	<b>15</b>
<b>4. Offerte assistenziali del Piemonte e della Valle d'Aosta (soggette ad aggiornamento periodico)</b>	<b>17</b>
<b>5. Laboratori di diagnostica avanzata</b>	<b>17</b>
<b>6. Bibliografia</b>	<b>18</b>
<b>FLOW-CHART DIAGNOSTICA PER IOPD</b>	<b>20</b>
<b>FLOW-CHART DIAGNOSTICA PER LOPD</b>	<b>21</b>

## 1. Introduzione

### a. Definizione

La malattia di Pompe o glicogenosi di tipo II (GSD II) (OMIM #232300) è una rara malattia da accumulo lisosomiale determinata dal difetto dell'enzima alfa-1-4 glucosidasi acida (GAA), deputato alla degradazione del glicogeno, polimero del glucosio, che ne rappresenta la fonte di deposito e riserva nei muscoli. A ciò consegue un accumulo patologico di glicogeno soprattutto a carico delle cellule muscolari cardiache e delle cellule muscolari scheletriche, ma anche in altri tessuti quali il muscolo liscio e il SNC (1-3). L'accumulo di glicogeno è seguito da una disfunzione del sistema autofagico con conseguente degenerazione cellulare.

Si tratta di una patologia genetica a trasmissione autosomica recessiva con prevalenti sintomi neuromuscolari cronici, altamente invalidante e con ridotta aspettativa di vita, soprattutto nelle forme infantili. Il gene è localizzato sul cromosoma 17q23 e l'eterogeneità clinica dipende in parte dall'eterogeneità delle mutazioni.

Come per altre malattie lisosomiali, la presentazione clinica, l'età di esordio e il fenotipo sono molto eterogenei; la gravità della malattia varia in base all'età di esordio e al grado di progressione ed è inversamente correlato all'attività residua del gene GAA (4,5).

In base all'età d'esordio, si riconoscono due forme della malattia:

**1. La forma neonatale classica (Infantile Onset Pompe Disease, IOPD)** che si manifesta precocemente entro i 12 mesi di vita. In questi pazienti la mutazione genetica determina la completa assenza di proteina, con conseguente assenza completa di attività enzimatica. Il quadro clinico è caratterizzato da un'ipotonìa grave e progressiva ("floppy baby" o tipo "bambola di pezza"), cardiomiopatia ipertrofica, insufficienza respiratoria con progressiva perdita di ventilazione indipendente, ritardo nell'acquisizione o regressione delle tappe motorie ed aumento dei livelli di creatin chinasi (CK). Tale malattia, se non diagnosticata e trattata precocemente, porta a *exitus* entro il primo-secondo anno di vita (6). Tra i sintomi più comuni sono descritti anche la difficoltà di alimentazione con affaticamento precoce, disturbi della deglutizione e macroglossia. In alcuni casi è presente una moderata epatomegalia.

Il cuore mostra una cardiomiopatia ipertrofica con ispessimento delle pareti ventricolari e del setto, che porta a ostruzione del tratto di efflusso e l'evoluzione in insufficienza cardiaca. L'elettrocardiogramma (ECG) mostra alti voltaggi, segno della ipertrofia ventricolare, disturbi della ripolarizzazione e spesso un breve intervallo di PR.

Lo sviluppo neuromotorio è notevolmente ritardato e le principali tappe motorie, come la capacità di rotolare, sedersi o stare in piedi, spesso non vengono raggiunte. I riflessi tendinei sono in genere ridotti. In alcuni bambini è stato descritto anche un deficit uditivo (30-90 dB) che è stato in parte attribuito a cambiamenti patologici nell'orecchio medio, nell'orecchio interno e nel sistema nervoso uditivo. Sono descritte anche un'importante osteopenia e osteoporosi nei bambini affetti, legate all'immobilizzazione del paziente, e anomalie nell'imaging di Risonanza Magnetica (RMN) della sostanza bianca. Solo una piccola percentuale di pazienti non trattati sopravvive oltre il secondo anno di età.

L'introduzione della terapia enzimatica sostitutiva nel 2006 ha modificato sostanzialmente il quadro clinico della IOPD, soprattutto a livello cardiaco, con una prolungata sopravvivenza in circa il 60% dei pazienti trattati, generando così un **nuovo fenotipo (IOPD long term survivors)**. Infatti, circa la metà di essi riesce a raggiungere alcune tappe motorie, tra cui anche la deambulazione e una autonomia funzionale. Tuttavia, a causa del mancato passaggio della barriera emato-encefalica da parte dell'enzima ricombinante, la progressione a livello del SNC non viene modificata e nei bambini più grandi si osservano disturbi cognitivi e comportamentali, ipostenia dei muscoli mimici, masticatori e della deglutizione; ipoacusia, disturbi gastro-intestinali. Spesso, sono presenti scoliosi e retrazioni tendinee distali.

**2. La forma a esordio tardivo (Late Onset Pompe Disease, LOPD)** può manifestarsi a qualsiasi età dopo il primo anno di vita, ed è caratterizzata da un principale coinvolgimento del tessuto muscolare, con minimo o assente interessamento cardiaco. Questi pazienti, che presentano un'attività enzimatica residua inferiore al 30%, manifestano una progressiva disfunzione motoria con insufficienza respiratoria che è la causa più comune di morte (7,8). Una grave insufficienza respiratoria si può anche manifestare senza evidenza significativa di debolezza muscolare agli arti (9, 10). Questa caratteristica è unica nella malattia di Pompe rispetto alle distrofie muscolari in cui la perdita di deambulazione solitamente precede l'insufficienza ventilatoria.

Recentemente si tende a differenziare la forma giovanile, con esordio dei segni e sintomi motori tra il primo e il dodicesimo anno di età e con decorso più invalidante, dalla forma adulta, molto più variabile.

I pazienti con esordio tardivo presentano comunemente alcuni segni e sintomi quali:

- debolezza muscolare prossimale (muscoli scapolo-omerali e pelvi-femorali), con difficoltà a sollevare gli arti superiori, a fare le scale e alzarsi da una sedia bassa);
- debolezza dei muscoli assiali, con iperlordosi o con spina rigida;
- dispnea da sforzo;
- aumento dei livelli di CK (anche nelle fasi presintomatiche).

Oltre alle complicazioni polmonari che si incontrano frequentemente, è di recente descrizione la presenza di aneurismi cerebrali, dovuti all'accumulo di glicogeno nelle cellule muscolari lisce dei grandi vasi arteriosi

La progressione dei sintomi è relativamente lenta, ma porta a una profonda debolezza e atrofia muscolare, alla perdita della deambulazione autonoma e all'insufficienza respiratoria, con dipendenza dal ventilatore.

Altri segni e sintomi in grado variabile sono disartria e disfagia, osteoporosi, scoliosi, apnea del sonno, neuropatia delle piccole fibre, perdita dell'udito, compromissione della funzionalità gastrica, coinvolgimento delle vie urinarie e dello sfintere anale, dolore e affaticamento. Questi dati sottolineano la natura multisistemica della malattia di Pompe.

L'*exitus* spesso avviene in seguito all'insufficienza respiratoria o come conseguenza di rotture spontanee degli aneurismi cerebrali.

## **b. Epidemiologia**

La malattia di Pompe ha una frequenza stimata di 1:40.000 nella popolazione afro-americana, 1:50.000 in Cina, 1:40.000 in Olanda, 1:146 000 nelle popolazioni australiane e circa 1:100.000 per l'etnia caucasica. L'incidenza totale viene suddivisa in 1:138.000 per la forma infantile e 1:57.000 per la forma LOPD. Più recentemente lo screening neonatale effettuato in alcuni paesi ha rivelato un incremento della prevalenza ad 1:8.700 (11,12).

## **2. II PDTA**

### **a. Criteri d'ingresso**

Questo PDTA si rivolge a tutti i pazienti con segni e sintomi sospetti (vedi anche la sezione *diagnosi differenziale*) per malattie di Pompe, o con familiarità, nati o residenti in regione Piemonte o che si rivolgono ai Presidi Piemontesi provenienti da altre Regioni.

### **b. Criteri di Diagnosi**

I criteri di diagnosi che devono essere soddisfatti per effettuare la diagnosi ed ottenere l'esenzione di malattia rara sono indicati nelle Figure 1 e 2.

#### **b1. Elementi clinici**

La forma infantile è caratterizzata da un predominante interessamento cardiaco con cardiomiopatia e coinvolgimento muscolare scheletrico con ipotonia marcata (tipica assenza di tono muscolare alla nascita: "*floppy baby*"). Le principali caratteristiche, oltre a quelle già descritte, sono la difficoltà respiratoria, con frequenti episodi di bronchiolite, il mancato raggiungimento delle tappe neuromotorie, la difficoltà di alimentazione. Il coinvolgimento cardiopolmonare si manifesta con un aumento della frequenza respiratoria, l'uso di muscoli accessori per la respirazione, infezioni toraciche ricorrenti, diminuzione dell'ingresso aereo nella zona inferiore sinistra (a causa della cardiomegalia), aritmie e evidenza di insufficienza cardiaca. Relativamente frequente è la macroglossia.

Nella forma ad esordio tardivo l'età di insorgenza è variabile (dopo il primo anno di vita fino ai 60/70 anni), ed è caratterizzata da una progressiva debolezza della muscolatura prossimale, in particolare degli arti inferiori, intolleranza all'esercizio fisico, progressiva o improvvisa comparsa di insufficienza respiratoria, causata da debolezza del diaframma e dei muscoli respiratori accessori, che talvolta si associa ad apnee notturne. Spesso nelle fasi pre-sintomatiche si rileva la sola presenza di aumento della CK sierica, in genere tra 2 e 4 volte i valori normali, che diventa in questi casi un indizio importante per accertare la diagnosi precocemente mediante il dosaggio enzimatico su DBS.

#### **b2. Dati laboratoristici**

##### Diagnosi biochimica

I test di laboratorio di primo livello mostrano generalmente in entrambe le forme un aumento della Creatin chinasi (CK), talvolta con aumento delle transaminasi AST e ALT (con normali valori di gamma-GT), della mioglobinememia e della lattatodeidrogenasi (LDH).

I livelli ematici di CK possono aumentare da 1,5 a 5 volte i limiti superiori della norma. Tale incremento si riscontra in circa il 95% dei pazienti con LOPD, tuttavia in alcuni soggetti adulti i valori di CK possono invece mantenersi entro range di normalità.

#### Diagnosi enzimatica e di laboratorio

La conferma della diagnosi avviene attraverso un dosaggio biochimico dell'attività enzimatica della GAA (13). Nei bambini con IOPD, l'attività della GAA è praticamente assente, mentre nelle altre forme si riscontrano diversi livelli di attività residua.

Il dosaggio è generalmente effettuato su linfociti, in colture di fibroblasti cutanei o su tessuto muscolare prelevato con biopsia e congelato. Il dosaggio su goccia di sangue raccolto su cartina di Guthrie (dried blood spot - DBS) è un metodo rapido di screening, che identifica i casi sospetti per i quali deve essere effettuato un secondo test di conferma.

I fibroblasti cutanei in coltura hanno di gran lunga l'attività alfa 1-4 glucosidasi acida più elevata e non contengono attività alfa-glucosidasi neutra, che potrebbe interferire con il dosaggio, ma richiedono tempo e costi più elevati.

In rari pazienti, soprattutto di origine asiatica, la diagnosi è complicata dalla presenza di pseudodeficit enzimatici (14). Nelle forme LOPD può essere eseguita una biopsia muscolare che permette di valutare le alterazioni morfologiche e il grado di compromissione del sistema autofagico.

#### Analisi di status CRIM (Cross-Reactive Immunologic Material)

L'analisi dello stato di cross-reattività ai materiali immunologici, CRIM+ (Cross-Reactive Immunologic Material positive) e CRIM- (Cross-Reactive Immunologic Material negative) è importante per poter scegliere il miglior trattamento possibile per il paziente con IOPD (13).

Quasi tutti i pazienti con malattia di Pompe sviluppano nel tempo anticorpi contro la proteina esogena somministrata a scopo terapeutico, ma l'impatto della risposta immunitaria è particolarmente dannoso nei pazienti pediatrici classici che non producono la proteina GAA. In questi pazienti si osserva spesso uno status CRIM-, ovvero le mutazioni gravi determinano una assente produzione di frammenti proteici del GAA, che si associa ad attività enzimatica residua assente, traducendosi in una maggior probabilità di sviluppo di anticorpi anti GAA nel caso di somministrazione di terapia enzimatica sostitutiva.

Lo stato CRIM può essere determinato con Western blot su tessuto o dedotto dal genotipo, se già noto.

([http://www.erasmusmc.nl/klinische\\_genetica/research/lijnen/pompe\\_center/](http://www.erasmusmc.nl/klinische_genetica/research/lijnen/pompe_center/)).

#### Diagnosi molecolare

Il gene che codifica per la GAA è localizzato sul cromosoma 17q25.2-q25.3 e contiene 19 esoni codificanti. Al momento, sono state segnalate oltre 400 diverse mutazioni, la maggior parte delle quali è stata identificata in una singola famiglia o in una piccola popolazione, il 75% delle quali sono patogene.

La malattia di Pompe è ereditata in modo autosomico recessivo. È ancora discussa la presenza di casi di portatori di una sola mutazione con manifestazioni cliniche.

Se una mutazione non viene rilevata dall'analisi del DNA genomico, l'analisi dell'mRNA può essere indicativa per l'individuazione di grandi delezioni o inserzioni o mutazioni nella regione del promotore o in uno degli introni.

Per alcune mutazioni è noto un certo grado di correlazione genotipo-fenotipo, ma esistono altri fattori che influenzano le manifestazioni cliniche che non sono completamente noti.

Diverse mutazioni si trovano comunemente in pazienti di determinate origini etniche, tra questi la c.-32-13T> G (IVS1) è il difetto più comune nei caucasici. Molto spesso questa mutazione si trova negli eterozigoti composti e si associa a un fenotipo *late onset*.

Un problema diagnostico è rappresentato dalle pseudodeficienze, ovvero varianti del gene GAA che determinano una bassa attività GAA misurata negli esami enzimatici, ma non associata a un fenotipo clinico.

Una volta raggiunta la diagnosi molecolare di malattia, è necessario fornire *counseling* genetico per i familiari del paziente.

#### Diagnosi prenatale

I villi coriali rappresentano il materiale migliore per la diagnosi prenatale enzimatica della malattia di Pompe. A differenza degli amniociti, i villi possono essere raccolti in una fase precoce della gravidanza e fornire una risposta diagnostica entro pochi giorni. Tale test va confermato dall'analisi molecolare su villi coriali o su amniociti o su DNA fetale circolante. Nessuna delle procedure enzimatiche discrimina in modo affidabile tra portatori e non portatori. Nelle gravidanze a rischio di forme a insorgenza tardiva della malattia di Pompe con attività residua, potrebbe essere difficile distinguere tra feti affetti e portatori. In questi casi l'analisi molecolare può essere dirimente. In casi molto rari la diagnosi prenatale è complicata dalla presenza di pseudodeficit enzimatici.

#### **b3. Accertamenti strumentali**

- Radiografia (RX) del torace
- Elettrocardiogramma (ECG),
- Ecocardiogramma
- Elettromiografia (EMG) solo per LOPD
- Spirometria, MIP, MEP, EGA; monitoraggio notturno cardiorespiratorio; picco tosse

#### **b4. Accertamenti complementari**

- Biopsia muscolare (in casi selezionati, per valutare interessamento d'organo)
- Risonanza magnetica nucleare (RMN) muscolare
- RMN e angio-RM cerebrale
- Audiometria
- Videofluorografia o transito esofageo
- Ecodoppler aorta addominale
- Biopsia muscolare per valutare l'aspetto istologico e per il dosaggio enzimatico

## **b5. Diagnosi differenziale**

Per la IOPD classica si devono considerare numerose forme caratterizzate da ipotonia precoce con ritardo dello sviluppo motorio e insufficienza respiratoria; tra queste, vanno ricordate l'atrofia muscolare spinale 5q (SMA5q) tipo 1 e tipo 2, la distrofia miotonica tipo 1 congenita (malattia di Steinert), alcune distrofie e miopatie congenite quali la malattia centronucleare e la malattia nemalinica, varie forme di encefalomiopatie mitocondriali e le miastenie congenite. Le forme LOPD giovanili vanno differenziate da varie forme di distrofia muscolare, tra cui la distrofia di Duchenne e Becker, le distrofie dei cingoli e altre miopatie metaboliche.

In età più adulta, la diagnosi differenziale della sindrome dei cingoli, con o senza insufficienza respiratoria, è molto ampia e comprende forme neurogene (es., SBMA o malattia di Kennedy), malattie della giunzione muscolare (es. miastenia gravis), le miopatie infiammatorie e varie forme di distrofie muscolari e miopatie metaboliche.

*Nei casi paucisintomatici con sola iperCKemia, si consiglia di praticare sempre il test di su DBS per il dosaggio di GAA per una diagnosi differenziale precoce.*

## **c. Criteri terapeutici**

### **c1. Terapia medica**

#### **Terapia dietetica:**

Sono stati proposti trattamenti dietetici iperproteici associati ad attività fisica, con aggiunta anche di aminoacidi. I risultati non sono stati clinicamente rilevanti.

#### **Terapia farmacologica:**

Oltre al trattamento sintomatico, dal 2006 l'α-glucosidasi alfa ha ottenuto dall'Unione Europea l'autorizzazione all'immissione in commercio come farmaco orfano per il trattamento dei pazienti affetti dalla malattia di Pompe. La terapia enzimatica sostitutiva (ERT) con infusione bimensile dell'enzima alfa-1,4 glucosidasi acida prodotto per via ricombinante, rappresenta attualmente lo standard di cura per il trattamento della malattia di Pompe.

Questa terapia prevede l'infusione ogni 15 giorni di enzima ricombinante arricchito con residui di mannosio 6-fosfato, per migliorarne il *targeting* lisosomiale.

La terapia ha cambiato il decorso naturale della malattia e ha notevolmente prolungato la durata della vita dei pazienti. I principali effetti benefici della terapia enzimatica sono evidenti nei pazienti con IOPD a livello cardiaco, con diminuzioni dell'indice di massa ventricolare sinistra e dello spessore della parete ventricolare sinistra, correzione di parametri ECG e miglioramento della funzione cardiaca; molti pazienti inoltre raggiungono alcune tappe nello sviluppo motorio (15-21). La terapia enzimatica è in grado di stabilizzare anche la funzionalità respiratoria, ma molti pazienti progrediscono comunque verso l'insufficienza respiratoria (22, 23). Tale terapia non è invece in grado di modificare le alterazioni a livello neurologico centrale poiché la proteina ricombinante non è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica (24, 25).

La terapia può essere molto efficace nelle forme infantili, a patto che il paziente non sviluppi anticorpi ad alto titolo contro l'enzima, i quali possono annullare i benefici della ERT. Questo



accade soprattutto nelle forme più gravi, dove la proteina enzimatica è assente e vi è uno status CRIM-. In questi casi, può essere effettuato, nei pazienti in cui sia stato accertato lo stato CRIM-, un trattamento immunosoppressivo preventivo della produzione di anticorpi, concomitante al trattamento enzimatico sostitutivo. Nei casi in cui la produzione di anticorpi diretti contro l'enzima sia già stata documentata, è possibile il trattamento immunosoppressivo terapeutico, previo accertamento di un alto titolo anticorpale, ritenuto possibile causa di insuccesso terapeutico della ERT.

Un recente studio ha riportato risultati migliori in pazienti con IOPD che hanno ricevuto dosi più alte e più frequenti del farmaco (40 mg/kg/settimana), invece dei 20 mg/kg attualmente raccomandati a settimane alterne (26,27). Tuttavia, anche i neonati trattati in modo tempestivo tendono a sviluppare problemi motori. Inoltre, la risonanza magnetica cerebrale e i test neuropsicologici hanno rivelato anomalie cerebrali della sostanza bianca e diversi gradi di declino cognitivo nei sopravvissuti a lungo termine (24, 25).

Sono stati proposti numerosi protocolli per l'induzione della tolleranza nei pazienti CRIM- che spesso sfruttano una combinazione di rituximab con metotrexate, con o senza gamma globuline per via endovenosa (13). L'aggiunta di bortezomib (Velcade) si è dimostrata efficace e sicura in un gruppo di pazienti infantili con una risposta immunitaria associata a declino clinico. Titoli elevati di anticorpi sono stati riportati anche in rari pazienti adulti CRIM+ per cui sono state proposte varie strategie terapeutiche di immuno-modulazione farmacologica o con l'ausilio di aferesi per indurre la tolleranza al farmaco.

Per quanto riguarda la LOPD, è accertato che dopo un iniziale parziale miglioramento delle funzioni motorie nel primo anno, la terapia stabilizza la malattia o ne rallenta la progressione. Lo sviluppo della ERT ha cambiato il decorso naturale della malattia nei neonati e ha portato a una sopravvivenza più lunga; l'effetto più evidente è stato ottenuto nella patologia cardiaca. Al contrario, la risposta del muscolo scheletrico è variabile.

Un aspetto importante è che l'inizio precoce della terapia si associa ad un miglior risultato. Per questa patologia sono allo studio anche terapie alternative quali molecole con funzione di chaperon, terapia genica e nuove forme di enzima ricombinante.

## **c2. Terapia chirurgica**

Tipo di intervento:

- Allungamento tendineo
- Eventuale posizionamento di accesso vascolare a lunga permanenza per ERT
- Eventuale intervento ortopedico per correzione scoliosi del rachide
- Tracheostomia
- Gastrostomia endoscopica percutanea (PEG)
- qualunque tipo di intervento sia necessario per la sopravvivenza e/o il miglioramento della qualità di vita del paziente.

### **c.3 Procedure anestesilogiche**

L'avvento della ERT ha incrementato notevolmente la sopravvivenza dei pazienti con malattia di Pompe a esordio infantile, pertanto si rendono necessari alcuni interventi chirurgici, quali a esempio il posizionamento di una gastrostomia percutanea (PEG), la timpanostomia e il posizionamento di cateteri a permanenza per la somministrazione del farmaco, che richiedono una sedazione del paziente per garantirne la sopravvivenza e il miglioramento della qualità di vita.

La contemporanea presenza della cardiomiopatia ipertrofica e dell'insufficienza respiratoria, comportano significativi rischi anestesilogici e richiedono un delicato equilibrio emodinamico durante l'induzione e il mantenimento dell'anestesia. L'anestesia generale pertanto dovrebbe essere utilizzata solo se strettamente necessaria e sostituita da anestesi loco-regionali ove possibile.

È noto che i bambini con cardiomiopatia ipertrofica presentano anomalie della perfusione coronarica e compressione delle arterie coronarie intramurali, che possono determinare ischemia miocardica. (28) La parete ventricolare ispessita infatti, determina una pressione telediastolica ventricolare sinistra più alta a volumi ventricolari inferiori e un aumento del rischio di una ischemia sub-endocardica.

La presenza di miocardio ispessito e di una cavità ventricolare sinistra ridotta richiedono inoltre pressioni di riempimento elevate, che necessitano di una idratazione e di un precarico adeguati al mantenimento della gettata cardiaca.

Inoltre, l'accumulo di glicogeno può coinvolgere anche il sistema di conduzione cardiaca; la contemporanea presenza di ipertrofia miocardica e di una pressione di perfusione coronarica già labile rendono i pazienti suscettibili allo sviluppo di aritmie ventricolari e sopraventricolari.

Sono inoltre note una associazione tra la malattia di Pompe ad esordio infantile e ritmi di pre-eccitazione come la sindrome di Wolff-Parkinson-White (31-32).

È necessario quindi che l'anestesia venga condotta dopo una attenta valutazione delle condizioni cliniche del paziente, da personale esperto e in un presidio dotato di ogni strumento e farmaco pediatrico per la rianimazione.

Una attenta valutazione pre-operatoria è necessaria anche in tutti i pazienti con LOPD, soprattutto in coloro che possono avere una insufficienza respiratoria ancora subclinica, ma che può scompensarsi proprio durante o al risveglio da anestesia generale. In questi pazienti non vi è generalmente un coinvolgimento cardiaco clinicamente rilevate, pertanto l'esecuzione di ECG ed ecocardiogramma sono importanti per escludere problematiche coincidentali.

I pazienti devono essere regolarmente sottoposti a un'ampia valutazione preoperatoria che comprenda, oltre a un ECG, l'ecocardiografia per valutare il volume della cavità ventricolare ed eventualmente la misurazione dell'indice di massa ventricolare sinistra, un Holter pressorio e qualunque ulteriore esame necessario alla valutazione corretta del rischio procedurale. (30) Il paziente deve inoltre avere un adeguato monitoraggio postoperatorio per evitare complicanze.

Dal punto di vista respiratorio, la debolezza muscolare può comportare collasso lobare polmonare per compressione cardiaca delle vie aeree o polmoniti da inalazione. La

complicanza più comune nel periodo peri-operatorio è rappresentata dalla desaturazione <90% causata dal coinvolgimento del diaframma, che provoca una riduzione della capacità vitale forzata soprattutto in posizione supina. Per questo motivo è estremamente importante eseguire la spirometria sia in posizione seduta sia in posizione supina nei bambini più grandi (sopra i 6 anni di età) e/o una polisonnografia preoperatoria nei più piccoli. (33)

Per evitare la ventilazione meccanica prolungata che spesso segue gli interventi chirurgici, può essere utile l'impiego di una anestesia loco-regionale che eviti l'intubazione e assicuri la ventilazione spontanea con sedazione minima (29).

È quindi di fondamentale importanza un approccio multidisciplinare e una stretta collaborazione tra pediatri, chirurghi pediatrici e anestesisti pediatrici per minimizzare i rischi procedurali.

#### **c4. Piano Riabilitativo**

Per la malattia di Pompe è indicata una fisioterapia riabilitativa psicomotoria nei bambini e di tipo aerobico submassimale negli adulti (è previsto anche il piano riabilitativo individuale per malattia rara, analogamente al piano terapeutico per i farmaci). È importante l'aspetto preventivo con stretching, controllo della postura e monitoraggio dell'eventuale scoliosi.

In alcuni casi IOPD è indicata la riabilitazione cardiologica e/o respiratoria: quest'ultima è necessaria anche nei casi LOPD con interessamento respiratorio.

Se vi è indicazione, il medico specialista prescrittore potrà stilare un piano riabilitativo individuale per poter effettuare la fisioterapia in modo continuativo presso una struttura vicina al domicilio, oltre a prescrivere eventuali ausili per la marcia, antidecubito, etc.

#### **NOTA**

##### **Vaccinazioni**

Nella malattia di Pompe il calendario vaccinale è il medesimo di ogni altro cittadino, senza indicazioni diverse rispetto a quelle usuali, senza particolari controindicazioni.

Sono consigliate anche le vaccinazioni facoltative: antipneumococcica, antinfluenzale ed eventualmente la somministrazione di Palivizumab per la prevenzione dell'infezione da virus respiratorio sinciziale nel primo anno di vita.

Le vaccinazioni possono essere effettuate anche in strutture diverse dal Presidio che ha in carico il paziente.

#### **d. Monitoraggio**

Indipendentemente dai singoli interventi di trattamento curativo e palliativo, che saranno monitorati diversamente secondo le necessità cliniche, il paziente affetto da malattia di Pompe deve essere valutato periodicamente da un punto di vista multidisciplinare, considerato che la malattia è evolutiva. Nella Tabella I sono riportati gli esami e le visite raccomandate con la loro rispettiva frequenza.

**TABELLA 1: ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO**

<b>Esame/Procedura</b>	<b>Indicazioni</b>
Visita medica ed esame obiettivo	Da individualizzare secondo necessità clinica
Esami ematochimici: anticorpi anti GAA ricombinante	Da individualizzare secondo necessità clinica, ogni 6-12 mesi se in ERT In caso di mancata risposta terapeutica
Ecocardiogramma, ECG	Ogni 3 mesi nel IOPD fino a normalizzazione, poi ogni 6 mesi - anno
EMG	Ogni 2 anni nelle forme giovanili e dell'adulto Solo nella LOPD per la diagnosi differenziale una tantum
Saturimetria, polisonnografia	Da individualizzare, anche ogni 6 mesi se deficit respiratori
Spirometria e valutazione delle pressioni polmonari, EGA, picco tosse	Ogni 6-12 mesi nelle forme giovanili e dell'adulto
RMN encefalo e angio-RM	Secondo necessità
RMN muscolare	Secondo necessità
RX rachide per valutazione scoliosi	Secondo necessità
RX altri segmenti scheletrici	Secondo necessità
Valutazione fisiatrica	0-3 anni: ogni 3-6 mesi > 3 anni: ogni 6-12 mesi
Audiometria	Ogni 2 anni nella forma infantile a lunga sopravvivenza
Test del cammino	Ogni 6-12 mesi nelle forme giovanili e dell'adulto
Visita neurologica con valutazione mediante scale di forza muscolare validate	Ogni 3 mesi nelle forme infantili fino a 1-2 anni di vita, poi ogni anno Ogni 6-12 mesi nelle forme giovanili e dell'adulto
Test di sviluppo psico e neuromotorio	Ogni sei mesi nella forma infantile
Visita foniatria	Ogni sei mesi nella forma infantile, secondo necessità nella forma adulta
Visita dietologica	Secondo necessità

### 3. Aspetti assistenziali

#### Attivazione di percorsi di presa in carico del paziente cronico attraverso:

- coinvolgimento attivo del MMG o PLS;
- percorsi di continuità ospedale-territorio con attivazione del NOCC-NDCC per dimissione protette-cure domiciliari- riabilitazione;
- piani assistenziali dell'Unità di valutazione multidimensionale;
- attivazione percorsi di transitional care nel passaggio dall'età pediatrica all'età adulta.

#### Utilizzo di presidi/ausili/piani terapeutici: valutare, prescrivere, revisionare periodicamente:

- fornitura di presidi/ausili;
- piani terapeutici;
- prescrizione per NPD o NED.

Bisogni riabilitativi che necessitano di interventi fisioterapici, logopedici, cognitivi, neuropsicomotori e occupazionali: i piani riabilitativi personalizzati sono definiti in modo multidisciplinare in base alle esigenze del paziente. Nella definizione del piano di riabilitazione più adeguato al soggetto devono essere presi in considerazione:

- Livello di adeguatezza del paziente e/o del caregiver nell'attuazione del progetto riabilitativo personalizzato;
- Frequenza e durata degli interventi riabilitativi: tali parametri variano a seconda della necessità del paziente e sono di norma effettuati sul territorio.

La valutazione del bisogno e l'erogazione dei servizi sono in carico ai servizi territoriali (Neuropsichiatria infantile e fisiatria)

Bisogni assistenziali ed educativi che necessitano di interventi infermieristici specialistici: con particolare riferimento alla possibilità di garantire il diritto allo studio (DGR 50-7641 del 21/5/2014: "approvazione del protocollo di intesa fra l'USR per il Piemonte del MIUR e la regione Piemonte recante: Sinergie istituzionali per il diritto allo studio delle alunne e degli alunni affetti da patologie croniche che comportano bisogni speciali di salute in orario scolastico/formativo").

Fragilità/risorse sociali e previdenziali: prendere in considerazione i parametri sociali di fragilità/risorse sociali e previdenziali, con specifico riferimento a:

- Rete familiare, informale e istituzionale;
- Abitazione/territorio;
- Condizioni economiche e diritti esigibili;
- Esenzioni dalla spesa sanitaria: in fase diagnostica utilizzare R99, a diagnosi confermata utilizzare quella specifica parziale o totale a seconda della malattia di base e della gravità del quadro clinico (RCG060);

- richiesta di invalidità civile (che prevede in alcuni casi l'erogazione di un diritto economico) e dei diritti previsti dalla L. 104/92 per il paziente o i suoi caregiver.

#### **4. Offerte assistenziali del Piemonte e della Valle d'Aosta (soggette ad aggiornamento periodico)**

- SC Pediatria - Presidio "Ospedale Infantile Regina Margherita" - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, piazza Polonia 94, Torino, tel. 011.3135363;
- SS Malattie Neuromuscolari, SC Neurologia 1, Dipartimento di Neuroscienze e Salute Mentale, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Molinette, via Cherasco 15, tel 011 6709178;
- Ambulatorio Malattie Neuromuscolari, SC Neuropsichiatria Infantile, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio OIRM, piazza Polonia 94, Torino.

#### **5. Laboratori di diagnostica avanzata**

- Laboratorio di Biochimica Clinica (Baldi e Riberi) Ospedale Molinette, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, corso Bramante 88, Torino. Tel. 011-6337240.
- Laboratorio Malattie Neuromuscolari, SS Malattie Neuromuscolari, via Cherasco 15 per:
  - dosaggio biochimico GAA su linfociti, fibroblasti e tessuto muscolare;
  - studio morfologico e immunoistochimico per marcatori autofagici su biopsia muscolare;
  - studio ultrastrutturale.(Modalità di prenotazione degli esami: inviare FAX di richiesta al numero 011 6335135)
- SCdU Immunogenetica e Biologia dei Trapianti.

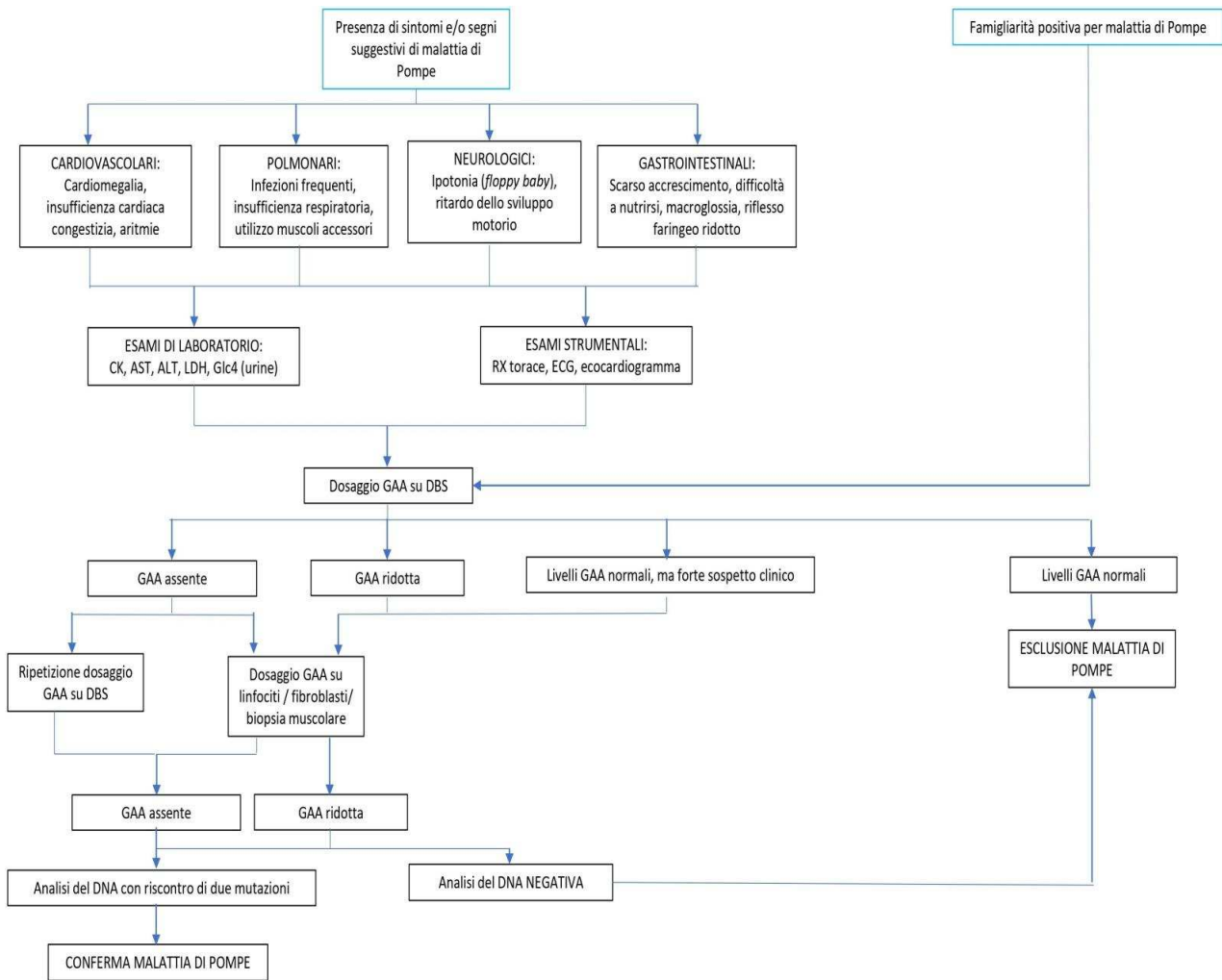
## 6. Bibliografia

1. Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. *Neurotherapeutics*. 2018; 15(4):928-42.
2. Fuller DD, et al. The respiratory neuromuscular system in Pompe disease. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;189(2):241-9.
3. Kroos M, et al. The genotype-phenotype correlation in Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012;160C(1):59-68
4. Kroos MA, et al. Two extremes of the clinical spectrum of glycogen storage disease type II in one family: A matter of genotype. *Hum Mutat*. 1997;9(1):17-22.
5. Van den Hout HM, et. al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics*. 2003;112(2):332-40.
6. Gungor D, et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:34.
7. Hagemans ML, et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain*. 2005;128(Pt 3):671-7.
8. Pellegrini N, et al. Respiratory insufficiency and limb muscle weakness in adults with Pompe's disease. *European respiratory journal*, 2005, 26: 1024-1031.
9. Kansagra S, et al. Death from supine asphyxia in late onset pompe disease: Two patients. *Am J Med Genet A*. 2016;170(7):1928-9.
10. Prosser LA, et al. Using Decision Analysis to Support Newborn Screening Policy Decisions: A Case Study for Pompe Disease. *MDM Policy Pract*. 2018;3(1).
11. Wasserstein MP, et al. The New York pilot newborn screening program for lysosomal storage diseases: Report of the First 65,000 Infants. *Genet Med*. 2019;21(3):631-40.
12. Tarnopolsky M et al. Pompe disease: Diagnosis and Management. Evidence Based Guidelines from Canadian Expert Panel. *Can J Neurol Sci* 2016; 43:472-485
13. Momasaki K. Newborn screening for Pompe Disease in Japan. *J Hum Gen* 2019;64 (8):741-755
14. Byrne BJ, et al. Pompe disease gene therapy. *Hum Mol Genet*. 2011;20(R1):R61-8.
15. Byrne BJ, et al. Pompe disease: Design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab*. 2011;103(1):1-11.
16. Van Capelle CI, et al. Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: A three-year open-label study. *Neuromuscul Disord*. 2010;20(12):775-82.
17. Jurecka A, et al. Effect of rapid cessation of enzyme replacement therapy: A report of 5 cases and a review of the literature. *Mol Genet Metab*. 2012;107(3):508-12.
18. Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: A systematic literature review. *J Neurol*. 2013;260(4):951-9.
19. Fernandez C, et al. Correction of a short cardiac PR interval in a 12-year-old girl with late-onset Pompe disease following enzyme replacement therapy. *Genet Med*. 2012;14(8):757-8.

20. Chen CA, et al. Left ventricular geometry, global function, and dyssynchrony in infants and children with pompe cardiomyopathy undergoing enzyme replacement therapy. *J Card Fail.* 2011;17(11):930-6.
21. van der Meijden JC, et al. Enzyme replacement therapy reduces the risk for wheelchair dependency in adult Pompe patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):82.
22. Yang CC, et al. Rapid progressive course of later-onset Pompe disease in Chinese patients. *Mol Genet Metab.* 2011;104(3):284-8.
23. Kikuchi T, et al. Clinical and metabolic correction of pompe disease by enzyme therapy in acid maltasedeficient quail. *J Clin Invest.* 1998;101(4):827-33.
24. Raben N, et al. Enzyme replacement therapy in the mouse model of Pompe disease. *Mol Genet Metab.* 2003;80(1- 2):159-69.
25. artin JJ et al. Pompe's disease: an imborn lysosomal disorder with storage of glycogen A study of brain and striated muscle. *Acta neuropathol* 1973; 23(3): 229-44.
26. Hahn A et al. Diagnosis and Care of Infants and Children with Pompe Disease. *Klin Padiatr.* 2020 Feb 18.
27. Mohiddin SA, Fananapazir L. Systolic compression of epicardial coronary and intramural arteries in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Tex HeartInst J* 2002; 29: 290–298.
28. Richard J, D. Ryan Cook, Resai AB, Eric A. Williams, John E, Guy De L. Dear Mb, Allison K. Ross, Frank H. Kernand P. S. Kishnani“Anaesthetic management of infants with glycogen storage disease type II: a physiological approach *Pediatric Anesthesia* 2004 14: 514–519.
29. LUKE Y.-J. WANG MD\*, ALLISON K. ROSS MD\*, JENNIFER S. LI MD†, STEPHANIE M. DEARMEY MHS PA-C‡, JOANNE F. MACKEY CPNP‡, MARYALICE WORDEN§, DEYANIRA CORZO§, CLAIRE MORGAN MD MPH§ AND PRIYA S. KISHNANI MD‡ Cardiac arrhythmias following anesthesia induction in infantile-onset Pompe disease: a case series *Pediatric Anesthesia* 2007 17: 738–748.
30. Cook AL, Kishnani PS, Carboni MP et al. Ambulatory elec- trocardiogram analysis in infants treated with recombinant human acid alpha glucosidase enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Genet Med* 2006; 8: 313–317.
31. Ansong AK, Li JS, Nozik-Grayck E et al. Electrocardiographic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease. *GenetMed* 2006; 8: 297–301.
32. Bosman L, Hoeks SE, Candel AG, van den Hout HJM, van der Ploeg AT, Staals LM. Perioperative management of children with glycogen storage disease type II—Pompe disease. *PediatrAnesth.*2018;28:428–435.



## FLOW-CHART DIAGNOSTICA PER IOPD



## FLOW-CHART DIAGNOSTICA PER LOPD

