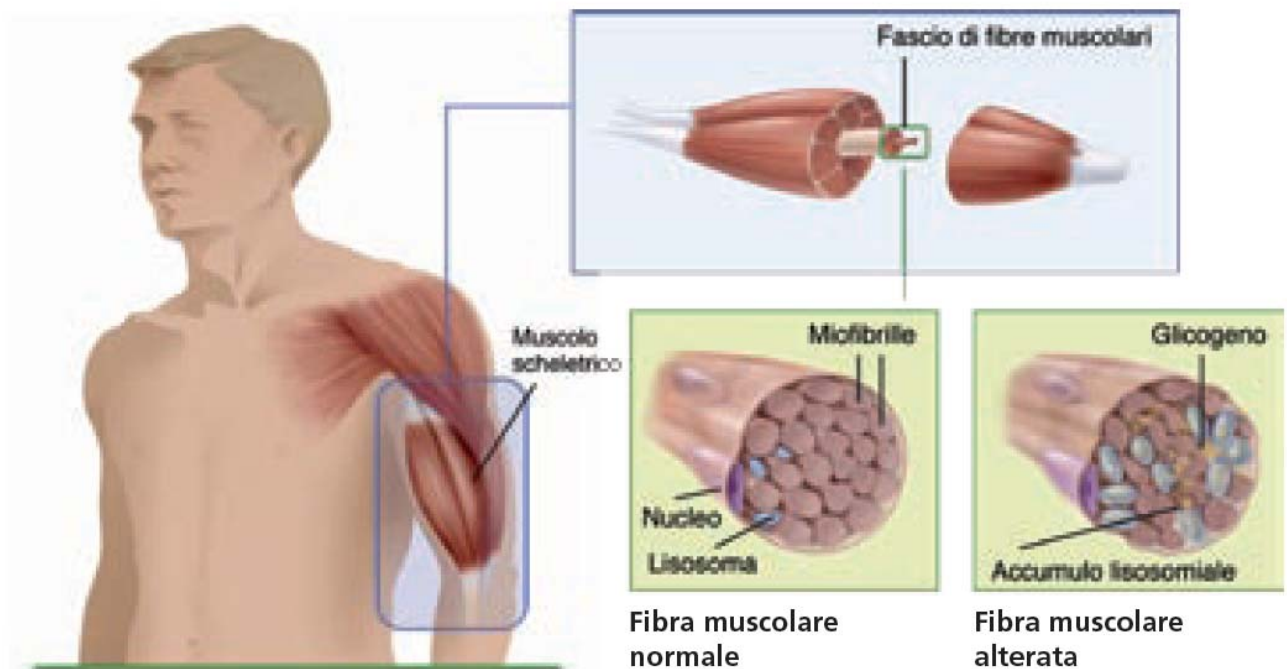


Manifestazioni e sintomi della Malattia di Pompe

La Malattia di Pompe è una malattia rara progressiva geneticamente ereditata, vale a dire trasmessa ai bambini quando entrambi i genitori presentano un gene difettoso. Questa malattia provoca debolezza muscolare che si aggrava nel corso del tempo, causando spesso problemi respiratori. Le persone che soffrono di questa malattia sono carenti di un enzima chiamato **alfa-glicosidasi acida** o **maltasi acida**. Questo enzima è necessario per scomporre il **glicogeno**, una forma di zucchero accumulata nelle cellule muscolari. Quando nelle cellule muscolari si deposita una quantità eccessiva di glicogeno, le cellule si danneggiano e i muscoli non sono più in grado di funzionare correttamente. Dato che l'enzima in questione si trova in una parte della cellula chiamata **lisosoma**, la Malattia di Pompe viene inserita nel gruppo delle **malattie da accumulo lisosomiale**. Inoltre, dato che interessa i muscoli, viene anche definita una **malattia neuromuscolare**. I sintomi della Malattia di Pompe possono manifestarsi in qualsiasi momento della vita dall'infanzia all'età adulta. I pazienti ricevono di conseguenza una diagnosi di Malattia di Pompe ad insorgenza infantile oppure ad insorgenza tardiva.



Domanda (D): Che correlazione esiste fra la gravità della Malattia di Pompe e l'età in cui compaiono i primi sintomi?

Risposta (R): Tutti i pazienti affetti da Malattia di Pompe sono caratterizzati da accumulo di glicogeno nei muscoli, causa di debolezza muscolare progressiva. Lo spettro della Malattia di Pompe è ampio e varia dalla forma più grave infantile classica a quelle a decorso più attenuato ad esordio tardivo. Il grado di severità della Malattia di Pompe dipende dall'età di comparsa dei sintomi, dal livello di coinvolgimento degli organi e dei muscoli (scheletrici, respiratori e cardiaci) e dalla velocità di progressione della malattia.

Tradizionalmente vengono distinte tre forme di malattia in base all'età di comparsa dei sintomi:

- Malattia di Pompe Infantile Classica
- Malattia di Pompe Infantile Non Classica
- Malattia di Pompe ad Esordio Tardivo

D: Quali sono le manifestazioni e i sintomi della Malattia di Pompe Infantile Classica ed Infantile Non Classica?

R: Malattia di Pompe Infantile Classica: La Malattia di Pompe ad insorgenza infantile, la forma della malattia più aggressiva e ad esito fatale, compare di norma entro i primi 6 mesi di vita. L'eccessiva debolezza muscolare (miopatia) è la manifestazione più evidente della malattia. I neonati con la Malattia di Pompe appaiono ipotonicici (bambino molle tipo "bambola di pezza") e non sono in grado di sollevare il capo. Generalmente sono caratterizzati da un ritardo nell'acquisizione delle tappe motorie o può verificarsi una regressione di quelle acquisite. È possibile che non riescano a sedersi, a rotolare o a trascinarsi, mentre gli altri bambini della loro età sono in grado di farlo. La debolezza muscolare progredisce rapidamente. La respirazione, la suzione e la deglutizione diventano estremamente difficili. Il cuore (cardiomegalia), il fegato (epatomegalia) e la lingua (macroglossia) si ingrossano. Il neonato con Malattia di Pompe può essere sottopeso, presentare problemi di crescita e problemi a respirare. Il crescente indebolimento del cuore provoca insufficienza cardiaca e respiratoria. Lo sviluppo mentale non sembra essere influenzato dalla malattia. Se non trattata, questa forma di malattia porta al decesso entro il primo anno di vita.

Malattia di Pompe Infantile Non Classica: Generalmente compare tra il primo e il secondo anno di vita. È caratterizzata da ritardo nell'acquisizione delle tappe motorie (rotolare o sedersi) e da debolezza muscolare progressiva. Il cuore può essere ingrossato (cardiomegalia), portando ad insufficienza cardiaca come nei neonati più gravi; la velocità di progressione è meno rapida. Alcuni bambini sono caratterizzati da coinvolgimento cardiaco minimo o assente e la prima manifestazione della malattia è il coinvolgimento muscolare. La debolezza muscolare può provocare problemi respiratori gravi. Se non trattata, la prognosi di questa forma della malattia è più variabile con decesso nella prima fase dell'infanzia.

D: Quali sono le manifestazioni e i sintomi della Malattia di Pompe ad Esordio Tardivo?

R: La Malattia di Pompe ad Esordio Tardivo può comparire in età pediatrica o in età adulta. Generalmente, questa forma della malattia è meno grave della forma infantile e il coinvolgimento cardiaco è meno frequente. La maggior parte degli individui con Malattia di Pompe ad Esordio Tardivo presentano debolezza muscolare progressiva, soprattutto nelle gambe e nel tronco, inclusi i muscoli della respirazione.

Il primo sintomo è spesso la debolezza degli arti inferiori, che provoca un'andatura traballante o barcollante. I pazienti possono manifestare dolori muscolari ed essere soggetti a frequenti cadute. È possibile che i neonati non imparino a strisciare, a reggersi in piedi, a camminare o a raggiungere altre importanti tappe dello sviluppo. I bambini più grandi possono essere spesso soggetti allo sviluppo di

una curvatura anomala della colonna vertebrale (lordosi, cifosi o scoliosi) che permane fino all'età adulta.

I bambini affetti dalla Malattia di Pompe possono avere difficoltà a stare al pari dei loro coetanei quando svolgono attività fisiche. Gli adulti possono stancarsi facilmente e rimanere senza fiato dopo aver svolto attività fisiche oppure aver salito le scale. Alcuni soffrono di dolore alla parte bassa della schiena. L'ingrossamento del cuore o del fegato, un classico sintomo della Malattia di Pompe ad Esordio Infantile, si nota raramente in questa forma della malattia. Con il progredire della debolezza muscolare, i pazienti possono richiedere l'uso di sedia a rotelle o di ventilazione assistita. Per saperne di più sulla ventilazione assistita fare riferimento al capitolo "Problemi respiratori nella Malattia di Pompe".

La Malattia di Pompe interessa uno dei muscoli più importanti utilizzati per la respirazione, il diaframma. Questo muscolo si trova proprio sotto i polmoni e il cuore, e separa il torace dall'addome. Con il progressivo indebolimento del diaframma, la respirazione diventa più difficile, soprattutto durante il sonno. Ne conseguono mal di testa mattutini e sonnolenza diurna. In alcuni casi la debolezza del diaframma può manifestarsi prima di ogni altro segno di debolezza.

È importante ricordare che la malattia progredisce più o meno rapidamente in ogni paziente e che alcuni bambini e adulti presentano sintomi meno gravi rispetto ad altri. La Malattia di Pompe ad Esordio Tardivo può insorgere a qualsiasi età tra la seconda e sesta decade di vita.

D: La fatica è un'importante manifestazione della Malattia di Pompe ad Esordio Tardivo?

R: La fatica è un sintomo frequente della Malattia di Pompe negli adulti e può avere un impatto inabilitante sulla vita dei pazienti. Solo recentemente la fatica ha iniziato a ricevere attenzione nella Malattia di Pompe e ad essere misurata. La fatica è ampiamente diffusa sia tra i pazienti con patologia più moderata che più severa. La Fatigue Severity Scale (FSS) sembra essere un buono strumento di misurazione della fatica nella Malattia di Pompe; è costruita per distinguere la fatica dalla depressione clinica, poiché entrambi condividono alcuni degli stessi sintomi. La FSS consiste nel rispondere ad un breve questionario e ciascun paziente deve valutare il proprio livello di fatica.

Oltre ai sintomi legati alla debolezza dei muscoli scheletrici e respiratori, anche problemi non strettamente motori, come la fatica, possono impattare significativamente la vita dei pazienti. È difficile definire la fatica, perché è spesso non specifica e soggettiva. Sono state suggerite due possibili definizioni:

- (1) stanchezza estrema e persistente, debolezza od esaurimento mentale, fisico od entrambi;
- (2) difficoltà ad iniziare o mantenere attività volontarie. Sebbene la fatica sia un sintomo comune in diverse malattie croniche, ha ricevuto scarsa attenzione nella malattia di Pompe ed è stata riportata solo sporadicamente.

Per un miglior trattamento della fatica è importante sapere il motivo della sua manifestazione nella Malattia di Pompe. Una recente pubblicazione parla di componenti "centrale" e "periferico" alla fatica nelle malattie neurologiche. Nella Malattia di Pompe, la causa periferica della fatica, dovuta alla debolezza muscolare, sembra essere la spiegazione più probabile. La debolezza dei muscoli respiratori è soprattutto rilevante in relazione alla fatica nella Malattia di Pompe, poiché può portare a sonno frammentario che porta a sonnolenza diurna e fatica.

La fatica è un sintomo frequente della Malattia di Pompe negli adulti. È diffusa sia tra i pazienti con patologia più moderata che più severa. La FSS sembra essere un buono strumento di misurazione della fatica nei pazienti adulti affetti da Malattia di Pompe. Sono necessari altri studi per comprendere il meccanismo fisiopatologico ed identificare target per la gestione della fatica.

D: La fatica e il dolore sono manifestazioni della Malattia di Pompe ad Esordio Tardivo?

R: Sebbene fatica e dolore non siano manifestazioni specifiche della Malattia di Pompe, possono avere un forte impatto sulla vita dei pazienti. I dati del questionario IPA- Erasmus MC Pompe mostrano che il 76% dei pazienti partecipanti riportavano fatica e il 46% lamentavano dolore “spesso” o “sempre” in una o più zone del corpo, soprattutto braccia e gambe.

Non ci sono molto altri dati di letteratura sul dolore nella Malattia di Pompe, mentre la fatica nei pazienti adulti è stata studiata più approfonditamente grazie alla Fatigue Severity Scale (FSS). È stato trovato che non solo i pazienti severamente affetti lamentavano fatica, ma anche quelli caratterizzati da patologia più moderata e con pochi altri sintomi.

Per arrivare al miglior trattamento per la fatica è necessario sapere il motivo della sua importanza come sintomo della Malattia di Pompe. Una recente pubblicazione ha evidenziato che la fatica nella Malattia di Pompe è probabilmente dovuta alla debolezza muscolare che provoca una progressiva faticabilità dei muscoli. Tuttavia, i pazienti sono caratterizzati anche da un senso di fatica generalizzato, probabilmente dovuti ad un meccanismo compensativo del cervello per prevenire un eccessivo sforzo muscolare. Sono necessari studi futuri sul problema della fatica nella Malattia di Pompe.

Il problema della debolezza dei muscoli respiratori è soprattutto rilevante se si considera la fatica nella Malattia di Pompe. L'insufficienza respiratoria può portare a sonno frammentario che, a sua volta, è causa di sonnolenza diurna e fatica. Nei pazienti caratterizzati da eccessivo affaticamento è, quindi, necessario misurare la funzione polmonare nelle posizioni seduta e supina, così come effettuare la polisonnografia per verificare se ipoventilazione notturna o altri problemi durante il sonno possono essere la causa dei sintomi legati alla fatica.

D: Perché a volte occorre tanto tempo per giungere alla diagnosi corretta?

R: La Malattia di Pompe è una malattia rara, che colpisce circa 1 persona su 40.000. La forma della malattia ad esordio infantile può essere più facile da individuare, perché i sintomi peculiari indicano una diagnosi specifica.

Nei bambini più grandi e negli adulti la malattia può essere difficile da diagnosticare, poiché i sintomi che compaiono gradualmente possono essere confusi con altre malattie quali la Malattia di Werdnig-Hoffmann, la polimiosite la distrofia muscolare di Becker/Duchenne o la distrofia muscolare dei cingoli. Tutt'oggi si parla di un ritardo diagnostico medio di 7 anni nei bambini e negli adulti. La conferma diagnostica di Malattia di Pompe si effettua misurando l'attività enzimatica dell'enzima alfa glucosidasi acida. È possibile misurare l'attività enzimatica in maniera accurata su campione di sangue essiccato su carta bibula (dried blood spot, DBS), leucociti misti e linfociti.

D: Quali problemi di salute possono accompagnare la Malattia di Pompe?

R: Il progressivo indebolimento muscolare ed i problemi respiratori causati dalla Malattia di Pompe possono aumentare il rischio di infezioni respiratorie, apnee del sonno (pause nella respirazione mentre si dorme) e problemi di deglutizione, nonché scoliosi (curvatura della colonna vertebrale), contratture (rigidità muscolare) e dolore alla parte bassa della schiena.

D: Esiste una cura per la Malattia di Pompe?

R: Ad oggi non esiste una cura per la Malattia di Pompe, ma esiste una terapia specifica, chiamata Myozyme, farmaco commercializzato in diversi Paesi del Mondo.

La presente pubblicazione si prefigge di fornire informazioni generali sul tema trattato. Viene distribuita come servizio pubblico erogato dall' IPA - International Pompe Association, fermo restando che l'IPA non si impegna a fornire prestazioni mediche o altri servizi professionali. La medicina è una scienza in costante evoluzione. L'errore umano e i cambiamenti della prassi medica non consentono di garantire la precisione di materiali che trattano una materia così complessa. Le presenti informazioni devono essere pertanto confermate da altre fonti, in particolare fonti mediche.

Tradotto da AIG - Associazione Italiana Glicogenosi www.aig-aig.it