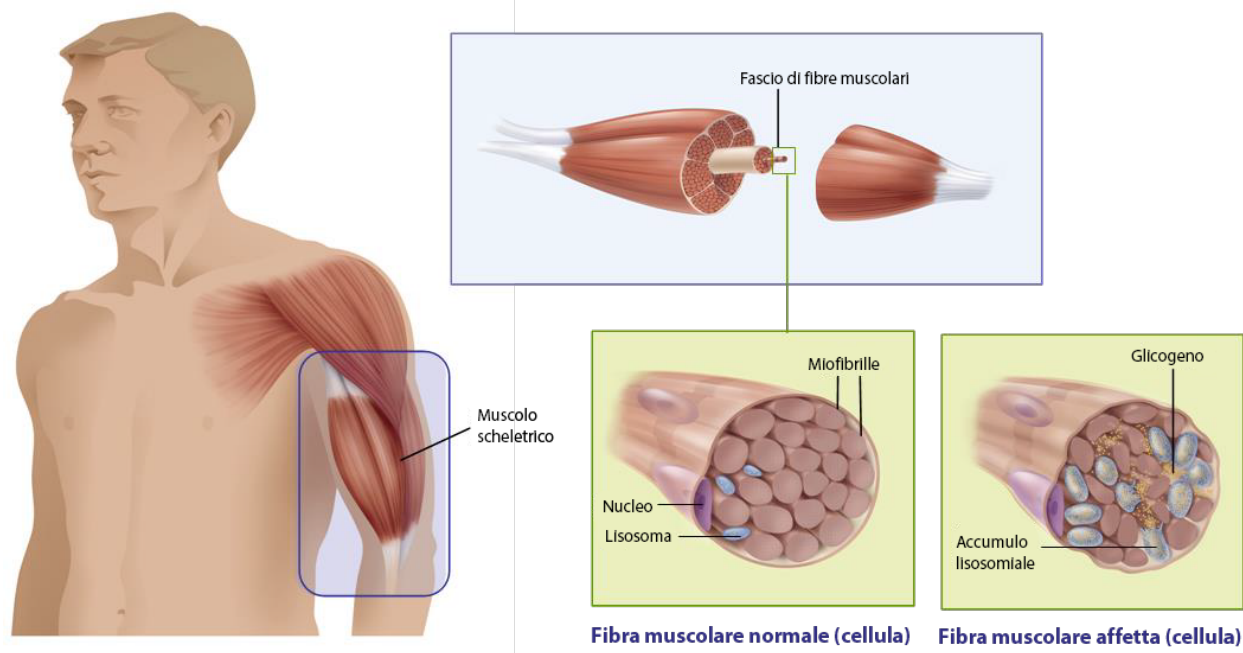


MANIFESTAZIONI E SINTOMI DELLA MALATTIA DI POMPE

La Malattia di Pompe è una malattia rara, progressiva, geneticamente ereditata, vale a dire trasmessa ai figli quando entrambi i genitori presentano un gene difettoso. Le persone cui viene diagnosticata la Malattia di Pompe sono carenti di un enzima chiamato **alfa-glucosidasi acida (acid alpha-glucosidase, GAA)** o **maltasi acida**. Questo enzima è necessario per scomporre il **glicogeno**, una forma di zucchero che si accumula 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**.

Dal momento che il materiale che si accumula è il glicogeno, la Malattia di Pompe viene pure definita malattia da deposito di glicogeno (glycogen storage disease, GSD) e, dato che interessa i muscoli, anche **malattia neuromuscolare**. Sebbene i sintomi della Malattia di Pompe possano manifestarsi in qualsiasi momento della vita, dall'infanzia all'età adulta, i pazienti ricevono una diagnosi di Malattia di Pompe a insorgenza infantile o tardiva. Questo opuscolo descrive la storia naturale della Malattia di Pompe quando non viene trattata. Si noti che in commercio esiste un trattamento, disponibile e accessibile nella maggior parte dei Paesi del mondo, in grado di rallentare o arrestare la progressione della malattia in molti pazienti. Questo argomento sarà trattato in altri opuscoli.



Le cellule muscolari (o fibre) sono raggruppate in fasci. Ogni cellula è costituita da fasci di **miofibrille**. Il glicogeno inizia ad accumularsi in una parte della cellula muscolare chiamata **lisosoma**. Questo fa sì che i lisosomi si espandano fino a occupare così tanto spazio da danneggiare la cellula muscolare. Il glicogeno può anche fuoriuscire dalle cellule e causare ulteriori danni alle cellule muscolari.

Domande frequenti:

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 condividono lo stesso decorso generale della malattia, ovvero l'accumulo costante di glicogeno nei tessuti muscolari, che porta a una progressiva debolezza muscolare. L'ampio spettro della Malattia di Pompe va dalla forma più grave di esordio infantile classico a quella più attenuata ad esordio tardivo. La gravità della Malattia di Pompe dipende dall'età di insorgenza, dagli organi coinvolti e dalla gravità del coinvolgimento dei muscoli (scheletrici, respiratori e cardiaci), nonché dalla velocità di progressione della malattia.

Nel tentativo di stabilire una terminologia uniforme, la Malattia di Pompe viene classificata come segue:

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

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

R: Malattia di Pompe Infantile Classica: si tratta della forma della malattia più aggressiva e ad esito fatale, che di norma compare 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 presentano uno scarso tono muscolare (ipotonia), appaiono "molliti" e non sono in grado di sollevare il capo. Di solito acquisiscono in ritardo le capacità motorie, oppure possono perdere quelle acquisite in precedenza. Potrebbero non raggiungere mai la capacità di sedersi, rotolare o reggersi in piedi. 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. I neonati affetti da Malattia di Pompe possono anche non prendere peso, non crescere al ritmo previsto (ritardo nella crescita) e avere problemi a respirare. Il crescente indebolimento del cuore provoca insufficienza cardiaca e respiratoria. Se non trattata, questa forma della Malattia di Pompe porta al decesso entro il primo anno di vita. Essa rappresenta la forma più grave della malattia.

Lo sviluppo mentale non sembra essere influenzato dalla malattia.

Malattia di Pompe Infantile Non Classica: generalmente compare nel primo anno di vita. È caratterizzata da ritardo nell'acquisizione delle capacità motorie (come rotolare e sedersi) e da debolezza muscolare progressiva. Il cuore può ingrossarsi (cardiomegalia), portando a un'insufficienza cardiaca simile a quella dei neonati affetti dalla forma più grave della malattia; la velocità di progressione potrebbe essere meno rapida. Alcuni pazienti presentano un coinvolgimento cardiaco minimo o assente, con precoce coinvolgimento muscolare come prima manifestazione della malattia. La debolezza muscolare può provocare seri problemi respiratori e, se non trattata, i bambini affetti da questa forma della Malattia di Pompe riusciranno a vivere solo la prima infanzia.

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

R: La Malattia di Pompe a Esordio Tardivo può diventare evidente solo più tardi, ovvero durante l'infanzia, l'adolescenza o l'età adulta. Talvolta, però, si manifesta fin dal primo anno di vita. La gravità

MANIFESTAZIONI E SINTOMI DELLA MALATTIA DI POMPE

della Malattia di Pompe a esordio tardivo di solito è più attenuata rispetto alla forma infantile ed è meno probabile che coinvolga il cuore. La maggior parte dei soggetti con Malattia di Pompe a esordio tardivo manifesta una debolezza muscolare progressiva, soprattutto nelle gambe e nel tronco, compresi i muscoli che controllano la respirazione.

Coloro che manifestano i primi sintomi della Malattia di Pompe durante l'infanzia possono avere difficoltà a stare al passo 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 sintomo classico della Malattia di Pompe a Esordio Infantile, di rado è presente nella Malattia di Pompe a Esordio Tardivo. Con il progredire della debolezza muscolare, i pazienti spesso iniziano a usare la sedia a rotelle e possono richiedere la ventilazione assistita.

La Malattia di Pompe interessa uno dei muscoli più importanti utilizzati per la respirazione: il diaframma, che 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. Per saperne di più sulla ventilazione assistita fare riferimento all'opuscolo dal titolo "Problemi respiratori nella Malattia di Pompe".

Un'altra caratteristica comune che identifica la Malattia di Pompe è la debolezza spesso presente nelle gambe e nelle anche, che provoca un'andatura traballante o barcollante. I pazienti possono manifestare dolori muscolari ed essere soggetti a cadute frequenti. I neonati potrebbero non imparare a strisciare, reggersi in piedi, camminare o raggiungere altre importanti tappe dello sviluppo. Spesso i bambini più grandi sono soggetti allo sviluppo di una curvatura della colonna vertebrale: lordosi (schiena insellata), cifosi (gobba) o scoliosi (curvatura da un lato all'altro della colonna), che permane anche nell'età adulta.

È importante ricordare che ogni paziente presenta una diversa velocità di progressione della malattia e che alcuni bambini e adulti presentano sintomi meno gravi rispetto ad altri. La Malattia di Pompe a Esordio Tardivo può insorgere dal secondo al sesto decennio di vita.

D: La fatica è un'importante manifestazione della Malattia di Pompe a 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 grave. La Scala di gravità della fatica (Fatigue Severity Scale, FSS) sembra essere un utile 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 a 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 motori, come la fatica, possono avere un impatto profondo e inabilitante nella vita dei pazienti. È difficile definire la fatica, poiché spesso si tratta di un disturbo non-specifico e soggettivo. Due possibili definizioni che sono state suggerite sono: "stanchezza estrema e persistente, debolezza o esaurimento mentale, fisico od entrambi" e "difficoltà a 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 segnalata solo sporadicamente.

Per trattare la fatica nel miglior modo possibile, è importante capire perché sia presente in modo così rilevante nella Malattia di Pompe. In una recente pubblicazione è stato discusso il contributo dei

MANIFESTAZIONI E SINTOMI DELLA MALATTIA DI POMPE

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 l'insufficienza respiratoria può provocare un sonno frammentario che, a sua volta, causa 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 grave, ed è indipendente dalla durata della malattia. La FSS sembra essere un utile strumento di misurazione della fatica nei pazienti adulti affetti da Malattia di Pompe. Sono necessari altri studi per comprendere il meccanismo fisiopatologico e identificare i target per la gestione della fatica.

D: La fatica e il dolore sono manifestazioni della Malattia di Pompe a 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^{Rif2} mostrano che il 76% dei pazienti partecipanti riportava fatica e il 46% lamentava dolore “spesso” o “sempre” in una o più zone del corpo, soprattutto braccia e gambe.

Non sono state condotte molte altre ricerche sul dolore nella Malattia di Pompe, mentre la fatica nei pazienti adulti è stata studiata più approfonditamente grazie alla Scala sulla gravità della fatica (FSS). È stato riscontrato che la fatica non veniva lamentata solo dai pazienti affetti dalla forma più grave della malattia, ma anche da quelli interessati dalla patologia in forma più attenuata e con pochi altri sintomi. È importante notare che la fatica è un primo sintomo importante anche fra i pazienti adulti affetti da Malattia di Pompe.

Per individuare il miglior trattamento possibile della fatica occorre innanzitutto sapere perché è un sintomo così importante nella Malattia di Pompe. Una recente pubblicazione¹ ha evidenziato che la fatica nella Malattia di Pompe è probabilmente dovuta alla debolezza muscolare che provoca una progressiva faticabilità dei muscoli. I pazienti, tuttavia, manifestano anche un senso di fatica generalizzato, probabilmente dovuto a un meccanismo compensativo del cervello per prevenire un eccessivo sforzo muscolare. Sulla causa della fatica nella Malattia di Pompe si sa ben poco, pertanto sono necessarie ulteriori ricerche sull'argomento.

In relazione alla fatica nella Malattia di Pompe, particolarmente importante è la debolezza dei muscoli respiratori. 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 indicata la misurazione della funzione polmonare nelle posizioni seduta e supina, nonché l'esecuzione di uno studio sul sonno (polisonnografia) per verificare se l'ipoventilazione notturna o altri problemi durante il sonno possano 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 molto rara, che colpisce circa 1 persona su 40.000. La forma infantile della malattia può essere più facile da individuare, perché lo sviluppo rapido e peculiare dei sintomi porta a una diagnosi specifica.

Riconoscere la Malattia di Pompe può essere una vera sfida, poiché le manifestazioni e i sintomi possono essere diversi e condivisi con altre malattie, quali la Malattia di Werdnig-Hoffmann, la polimiosite, la distrofia muscolare di Becker/Duchenne o la distrofia muscolare dei cingoli. I ritardi diagnostici si aggirano intorno a una media di 7 anni nei bambini più grandi e negli adulti. La diagnosi della Malattia di Pompe può essere confermata misurando l'attività dell'enzima alfa glucosidasi acida (GAA). Oggi è possibile misurare l'attività del GAA in maniera accurata su campioni di sangue essiccato, leucociti misti e linfociti.

MANIFESTAZIONI E SINTOMI DELLA MALATTIA DI POMPE

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

R: Il progressivo indebolimento muscolare e 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 difficoltà nella deglutizione (disfagia), nonché scoliosi, contratture (rigidità muscolare) e dolore alla parte bassa della schiena. Per saperne di più sui problemi di salute causati dalla Malattia di Pompe fare riferimento all'opuscolo dal titolo "Problemi medici comuni".

D: Esiste una cura per la Malattia di Pompe?

R: Le Terapie enzimatiche sostitutive di prima e seconda generazione sono ora disponibili anche in alcuni Paesi del mondo.

I ricercatori stanno studiando anche altri modi per rallentare la progressione dei sintomi o curare la malattia. Per ulteriori informazioni su questi approcci, consultare l'opuscolo sulle correlazioni con la Malattia di Pompe dal titolo "Progressi medici nella Malattia di Pompe e nella terapia genica". Per riuscire a gestire i sintomi della malattia, sono disponibili anche delle terapie di supporto che possono dare conforto e sollievo ai pazienti, aiutandoli a vivere la loro vita nel modo più completo possibile.

Rif 1

Pompe disease diagnosis and management guideline

[Genetics in Medicine](#)

ACMG Work Group on Management of Pompe Disease: [Priya S. Kishnani, MD](#),¹ [Robert D. Steiner, MD](#) (Presidente),² [Deeksha Bali, PhD](#),¹ [Kenneth Berger, MD](#),³ [Barry J. Byrne, MD, PhD](#),⁴ [Laura Case, PT, DPT](#),¹ [John F. Crowley, JD, MBA](#),⁵ [Steven Downs, MD](#),⁶ [R. Rodney Howell, MD](#),⁷ [Richard M. Kravitz, MD](#),¹ [Joanne Mackey, CPNA](#),¹ [Deborah Marsden, MBBS](#),⁸ [Anna Maria Martins, MD](#),⁹ [David S. Millington, PhD](#),¹ [Marc Nicolino, MD, PhD](#),¹⁰ [Gwen O'Grady, MA](#),¹ [Marc C. Patterson, MD, FRACP](#),¹¹ [David M. Rapoport, MD](#),¹² [Alfred Slonim, MD](#),¹³ [Carolyn T. Spencer, MD](#),⁴ [Cynthia J. Tiff, MD, PhD](#),¹⁴ e [Michael S. Watson, PhD](#)¹⁵

Rif 2

Pompe disease in children and adults: natural course, disease severity and impact on daily life. Results from an international patient survey
Marloes Hagemans

Dove trovare maggiori informazioni: vedere la sezione "Per saperne di più"

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.