



PROBLEMI RESPIRATORI NELLA MALATTIA DI POMPE

Molti neonati, bambini e adulti affetti da Malattia di Pompe presentano sintomi precoci di difficoltà respiratoria, che può aggravarsi con il progressivo aumento della debolezza muscolare. Questo problema può svilupparsi lentamente o insorgere improvvisamente, in funzione dello stadio o della gravità della malattia. Questa sezione descrive quali sono i problemi respiratori più comuni e come trattarli. Spiega inoltre quali misure bisognerebbe adottare per mantenere o ripristinare la funzionalità polmonare in caso d'emergenza o di necessità di un intervento chirurgico.



Domanda (D): Perché chi soffre della Malattia di Pompe sviluppa problemi respiratori?

Risposta (R): La Malattia di Pompe indebolisce il diaframma, un muscolo a forma di cupola che separa il torace dalla cavità addominale. I muscoli che controllano il sistema respiratorio sono divisi in quattro gruppi: il diaframma, i muscoli intercostali, i muscoli addominali e i muscoli accessori. Questi quattro gruppi di muscoli svolgono un ruolo molto importante nella respirazione. Quando si indeboliscono, può essere difficile inspirare abbastanza a fondo per riempire i polmoni di aria ed espirare per espellere l'anidride carbonica (CO₂). Di conseguenza, la CO₂ si accumula nel sangue, provocando una sensazione di malessere e compromettendo lo stato generale di salute. Il termine medico per indicare questo stato è **insufficienza respiratoria**.

Con il progredire della Malattia di Pompe, i muscoli si indeboliscono causando volumi polmonari bassi, anomalie dei volumi gassosi nel sangue, disturbi respiratori durante il sonno e riflesso della tosse compromesso. Se la tosse non è abbastanza potente da espellere il muco dalle vie respiratorie, possono insorgere infezioni polmonari e altri problemi di salute.

La Malattia di Pompe può provocare una progressiva perdita della funzione polmonare, soprattutto nei soggetti non trattati. In una pubblicazione del 2006,^{Rif 1} circa il 60% dei pazienti affetti da Malattia di Pompe a Esordio Tardivo era caratterizzato da una moderata riduzione della capacità di respirare profondamente e, quindi, da un flusso ridotto di aria dentro e fuori i polmoni. Sebbene il modello di debolezza muscolare sia variabile, è stato trovato un legame approssimativo tra le misure della funzione polmonare e la debolezza muscolare, soprattutto a livello degli arti inferiori.

PROBLEMI RESPIRATORI NELLA MALATTIA DI POMPE

La debolezza del diaframma può essere un problema precoce e molto importante della Malattia di Pompe e i pazienti possono sviluppare insufficienza respiratoria anche se sono perfettamente in grado di camminare; per alcuni pazienti l'insufficienza respiratoria può essere perfino la manifestazione clinica iniziale della malattia. La debolezza diaframmatica può essere caratterizzata da una riduzione della capacità vitale (vital capacity, VC) mentre il paziente è in posizione supina (sdraiato con la pancia in su) rispetto alla posizione seduta. La valutazione oggettiva della funzione polmonare nei neonati è tecnicamente difficile, quindi la valutazione polmonare complessiva può richiedere ulteriori valutazioni di fattori clinici quali livello di energia durante il giorno e grado di faticabilità (ad es. la capacità di mangiare senza provocare un aumento del lavoro respiratorio).

D: Cos'è l'insufficienza respiratoria (insufficienza polmonare)?

R: L'insufficienza respiratoria è la condizione in cui i polmoni non sono in grado di assorbire una quantità sufficiente di ossigeno o di espellere una quantità sufficiente di CO₂ per soddisfare le esigenze delle cellule dell'organismo. È chiamata anche insufficienza polmonare. Se non viene trattata adeguatamente, può portare all'insufficienza respiratoria, ovvero un inadeguato scambio di gas da parte del sistema respiratorio, con il risultato che i livelli di ossigeno arterioso e/o di anidride carbonica non riescono ad essere mantenuti entro i loro intervalli normali. Se non viene trattata in tempo, l'insufficienza respiratoria può portare alla morte.

D: Quali sono i sintomi e le manifestazioni dei problemi respiratori in una persona cui è stata diagnosticata la Malattia di Pompe?

R: I sintomi e le manifestazioni dell'insufficienza respiratoria, ovvero il problema di respirazione causato dalla riduzione del flusso di aria nei polmoni, sono numerosi, tra cui:

Impatto sulle attività quotidiane

- Difficoltà a concentrarsi o a rimanere vigili
- Marcata riduzione delle prestazioni (ad esempio, scarso rendimento nelle lezioni di ginnastica a scuola o bisogno di più tempo per svolgere le attività sul lavoro)
- Mancanza di respiro a riposo oppure dopo uno sforzo o esercizio fisico
- Perdita di appetito o del desiderio di mangiare

Problemi legati al sonno

- Eccessiva stanchezza o sonnolenza durante il giorno
- Difficoltà ad addormentarsi o a rimanere svegli
- Incubi frequenti

Altri problemi

- Ansia
- Depressione
- Mal di testa mattutini

PROBLEMI RESPIRATORI NELLA MALATTIA DI POMPE

- Tosse e starnuti deboli
- Utilizzo della muscolatura del collo e della colonna vertebrale per favorire la respirazione

Il fatto di presentare uno o più di questi sintomi non sempre significa che esiste un problema di respirazione. Prendere coscienza dei sintomi che complicano la funzionalità respiratoria durante il giorno o che impediscono di dormire profondamente di notte, può aiutarti ad adottare le dovute misure per tenere sotto controllo tali sintomi.

D: Quanto spesso dovrei farmi valutare la funzione respiratoria?

R: Se un paziente presenta difficoltà di respirazione, la valutazione dello stato respiratorio dovrebbe essere effettuata con regolarità, secondo le raccomandazioni dello specialista. I sintomi da riesaminare comprendono: tosse, presenza di sibilo o fiato corto, tolleranza all'esercizio, livello di energia, grado di fatica e, nei neonati, capacità di alimentarsi. L'esame fisico potrebbe concentrarsi sulla velocità di respirazione, l'uso dei muscoli accessori della respirazione, l'adeguatezza dello scambio di aria e la qualità della tosse del paziente.

La spirometria (misura del respiro) è il test più comune della funzionalità polmonare (pulmonary function test, PFT). Essa misura la funzionalità dei polmoni, nello specifico la quantità (volume) e/o la velocità (flusso) dell'aria che può essere inspirata ed espirata.

Nei pazienti affetti da malattia a esordio tardivo, i test della funzionalità polmonare possono includere la misurazione della capacità vitale (VC) e il volume espiratorio forzato in 1 secondo (forced expiratory volume in 1 second, FEV1). Le misure della massima pressione inspiratoria (maximal inspiratory pressure, MIP) e della massima pressione espiratoria (maximal expiratory pressure, MEP) possono permettere di valutare la debolezza dei muscoli respiratori. La debolezza diaframmatica può essere inoltre valutata tramite la misurazione della capacità vitale in posizione supina (sdraiato a pancia in su).

Nei pazienti affetti da malattia a esordio infantile la spirometria non è effettuabile e i test di valutazione della funzionalità polmonare nei neonati possono richiedere la sedazione, che non è consigliabile. Se disponibile, la misurazione della capacità vitale nel pianto (crying vital capacity, CVC) può fornire una misura riproducibile della capacità vitale del neonato. La misura del flusso negativo inspiratorio (negative inspiratory flow measurement, NIFM), un parametro simile alla MIP, fornisce una misura della forza dei muscoli inspiratori.

Lo scambio gassoso può essere misurato nei pazienti affetti da Malattia di Pompe per valutare lo sviluppo di insufficienza respiratoria. L'ossimetria pulsata è un metodo non invasivo che consente di monitorare il livello di ossigenazione dell'emoglobina del paziente e la capnografia può essere effettuata di routine. Viene effettuata mediante l'uso di un pulsossimetro da dito.

L'emoglobina nel sangue è ciò che trasporta l'ossigeno dai polmoni al resto del corpo (ad es. i tessuti), rilasciandolo alle cellule per il loro utilizzo.

La capnografia è la misurazione della concentrazione o della pressione parziale di anidride

PROBLEMI RESPIRATORI NELLA MALATTIA DI POMPE

carbonica (CO₂) nei gas respiratori. È soprattutto utilizzata come strumento di monitoraggio durante l'anestesia e la terapia intensiva.

D: La debolezza dei muscoli addominali e del diaframma possono compromettere la tosse?

R: La debolezza muscolare può compromettere la tosse, provocando la ritenzione del muco e l'incapacità di liberare sia il volume normale delle secrezioni polmonari che quelle dovute ad infezioni acute. Tale debolezza può quindi predisporre il paziente affetto da Malattia di Pompe a sviluppare atelettasia (collasso parziale o completo del polmone) e polmonite.

D: Che tipo di terapia può favorire l'estensione dei polmoni e dei muscoli pettorali e facilitare l'atto del tossire?

R: Le terapie che seguono possono favorire l'estensione dei polmoni e dei muscoli pettorali e facilitare l'atto del tossire:

- **Air stacking (profonda insufflazione):** l'air stacking si verifica quando una persona fa un respiro e lo trattiene, quindi ne prende un secondo cercando di trattenerlo sopra al primo inalando più aria possibile nei polmoni. Il pallone Ambu (dotato di una maschera che si applica sulla bocca e sul naso, e di una sacca flessibile che spinge l'aria nei polmoni quando viene schiacciata) può essere usato per insufflare l'aria in una persona.
- **Tosse assistita manualmente:** questa forma di tosse assistita consiste nell'insufflare il paziente con un profondo respiro, quindi utilizzare una spinta addominale o una compressione toracica per aumentare la tosse del paziente stesso. Le insufflazioni profonde (soffiare l'aria nei polmoni) permettono al contraccollo elastico dei polmoni e della parete toracica di agevolare l'espiazione, mentre una spinta addominale o una compressione toracica aiutano la fase espulsiva (e, in misura minore, la fase compressiva). La tosse assistita manuale è possibile se il paziente è in grado di mantenere chiusa la glottide.
- **Insufflatore-esufflatore meccanico (tosse assistita):** terapia non invasiva che permette di rimuovere in maniera sicura e costante le secrezioni nelle persone con riflesso della tosse compromesso. L'insufflatore-esufflatore meccanico rimuove le secrezioni applicando gradualmente una pressione positiva alle vie aeree, quindi passando rapidamente ad una pressione negativa. Il passaggio rapido di pressione produce un elevato flusso espiratorio, simulando la tosse naturale.

Rischio di infezione:

Se hai il raffreddore o la bronchite, il riflesso della tosse compromesso aumenta il rischio di sviluppare una polmonite. La polmonite è una malattia che causa l'infezione dei polmoni dovuta all'invasione di un virus o di un batterio, con conseguente accumulo di liquido nei polmoni. I sintomi includono febbre, brividi, tosse e difficoltà a respirare. Le infezioni polmonari andrebbero

PROBLEMI RESPIRATORI NELLA MALATTIA DI POMPE

trattate in maniera aggressiva per evitare complicanze.

Se si sviluppa un'insufficienza respiratoria acuta o un'infezione respiratoria difficili da trattare, potrebbe essere necessario effettuare un'incisione (o taglio) nella pelle per inserire un tubo per la respirazione nelle vie aeree per mantenere la ventilazione. Questa procedura operatoria è chiamata **tracheotomia**. La maggior parte dei pazienti affetti da Malattia di Pompe dovrebbero avere il supporto respiratorio a loro necessario con una combinazione di tecniche non invasive (con utilizzo di maschere facciali o altri dispositivi facciali che non necessitano di un'operazione chirurgica). A volte la tracheotomia viene rimossa successivamente. È indispensabile essere seguiti da uno pneumologo o da un terapeuta della respirazione per poter iniziare il supporto respiratorio tempestivamente ed evitare situazioni di emergenza.

D: Quanto spesso devo eseguire una valutazione di routine della funzione respiratoria notturna?

R: Tutti i pazienti affetti da Malattia di Pompe dovrebbero parlare con il proprio specialista della necessità di effettuare, in presenza di sintomi, un esame del sonno. In alcuni casi ciò può includere uno studio del sonno (polisomnografia). Studi alternativi come la pulsossimetria e/o la capnografia non sono sufficienti per valutare i disturbi respiratori nel sonno, anche se possono essere utilizzati per valutare, rispettivamente, l'ipossia o l'ipoventilazione notturna. L'ossimetria da sola non è una modalità di screening sufficiente per la valutazione dei disturbi respiratori nel sonno.

L'ipossia è una condizione patologica con la quale l'intero organismo (ipossia generalizzata) o una sua regione (ipossia tissutale) viene privato/a di un apporto adeguato di ossigeno.

L'ipoventilazione è una respirazione troppo superficiale o troppo lenta, che non soddisfa le esigenze dell'organismo. Se una persona ipoventila, il livello di anidride carbonica dell'organismo aumenta, con la conseguenza che l'ossigeno nel sangue risulta insufficiente. L'iperventilazione (o respirazione eccessiva) è lo stato di respirazione più veloce e/o più profonda del normale.

D: Cosa significa disturbo respiratorio nel sonno?

R: Il disturbo respiratorio nel sonno è un sintomo comune nei pazienti affetti da Malattia di Pompe caratterizzati da debolezza dei muscoli respiratori. La diminuzione del tono delle vie aeree superiori, soprattutto durante il sonno REM (rapido movimento degli occhi) può ulteriormente compromettere la ventilazione. L'ipoventilazione notturna (che avviene durante la notte) generalmente precede l'insufficienza respiratoria durante il giorno.

Nelle persone affette da Malattia di Pompe a Esordio Tardivo i disturbi respiratori nel sonno possono manifestarsi anche se la capacità vitale in posizione eretta presenta solo delle anomalie moderate a causa del coinvolgimento diaframmatico sproporzionato. Tali pazienti possono inoltre presentare una capacità compromessa di compensare gli eventuali problemi di apnea ostruttiva notturna e che causa il peggioramento dell'ipercapnia (troppa CO₂ nel sangue) ed ipossiemia (diminuita pressione parziale di ossigeno nel sangue). Nei pazienti affetti da

PROBLEMI RESPIRATORI NELLA MALATTIA DI POMPE

Malattia di Pompe a Esordio Infantile i disturbi respiratori nel sonno possono presentarsi prima che i pazienti ne riportino i sintomi.

D: Come è possibile riconoscere se si hanno problemi di apnee notturne?

R: L'apnea notturna è un problema del sonno caratterizzato da pause nella respirazione durante il sonno. Ciascun episodio ha una durata sufficiente da far saltare uno o più respiri e questi episodi si verificano ripetutamente durante tutto il sonno. La definizione standard di ogni episodio apneico include un intervallo minimo di 10 secondi tra i respiri accompagnato da un picco neurologico (aumento di 3 secondi o maggiore nella frequenza dell'elettroencefalogramma), da una diminuzione del 3-4% del livello d'ossigeno nel sangue (desaturazione) o da entrambi. Per diagnosticare problemi di apnea notturna è necessario effettuare un test del sonno chiamato polisonnografia, o "studio del sonno".

D: Esiste un elenco di raccomandazioni polmonari che possono essere seguite da una persona affetta da Malattia di Pompe e che ha problemi di respirazione?

R: Quello che segue è un elenco di raccomandazioni polmonari:

- Valutazione clinica dello stato respiratorio, che dovrebbe essere effettuata con regolarità.
- Se possibile, la valutazione polmonare e lo scambio dei gas dovrebbero essere misurati alla diagnosi, su base regolare e quando si verificano variazioni nella condizione clinica del paziente.
- Le radiografie al torace possono essere richieste laddove clinicamente indicato.
- Massimizzare l'espulsione delle secrezioni dalle vie aeree in maniera routinaria.
- Se il paziente avverte cambiamenti nella sonnolenza diurna, affaticamento inspiegabile o ha osservato apnee durante il sonno, deve discutere con il proprio specialista i cambiamenti nella funzione respiratoria durante il sonno.
- Tutte le infezioni polmonari devono essere trattate in maniera aggressiva.

D: Che tipo di terapia può aiutare le persone con problemi respiratori?

R: La ventilazione meccanica aiuta le persone con la Malattia di Pompe a gestire i problemi respiratori in quanto fornisce aria ai polmoni. L'impiego di macchine (note come "ventilatori") può migliorare notevolmente la qualità di vita dei bambini e degli adulti con insufficienza respiratoria.

Inizialmente, la terapia di supporto ventilatorio non invasiva può essere necessaria solo di notte per mantenere il normale flusso d'aria durante il sonno. Una macchina portatile viene utilizzata per fornire un flusso costante di aria mediante una maschera da applicare al naso, oppure sia al naso che alla bocca. Se necessario, i boccagli possono essere utilizzati per fornire un supporto alla respirazione anche durante il giorno.

PROBLEMI RESPIRATORI NELLA MALATTIA DI POMPE

Tipi di ventilatori maggiormente utilizzati dai pazienti affetti da Malattia di Pompe:

- **Ventilatori BiPAP** (Bi-level Positive Airway Pressure)/**VPAP** (Variable Positive Airway Pressure): Il BiPAP favorisce l'ossigenazione e la ventilazione nei casi di apnea notturna o di affaticamento dei muscoli ventilatori. È stato utilizzato anche per evitare procedure più invasive come intubazione o tracheotomia. Con la ventilazione a pressione a due livelli, la macchina spinge l'aria nei polmoni a una pressione costante, per poi scendere a una pressione inferiore in modo da consentire l'espirazione.
- **Ventilatori a ciclo volumetrico**: La ventilazione volumetrica eroga un determinato volume, piuttosto che una determinata pressione, di aria ai polmoni, ad ogni "respiro". I ventilatori a ciclo volumetrico possono erogare volumi e pressioni d'aria più elevati rispetto a quelli massimi possibili con i ventilatori BiPAP.
- **Ventilatore CPAP** (Continuous Positive Airway Pressure): eroga aria ad un livello di pressione costante e positiva nella gola per evitare che collassi durante il sonno, ma non offre alle persone con debolezza dei muscoli respiratori il tipo di supporto respiratorio di cui hanno realmente bisogno. Il ventilatore CPAP deve essere utilizzato dalle persone con Malattia di Pompe esclusivamente in casi rari per trattare le apnee notturne. In generale si può dire che il ventilatore CPAP non dovrebbe essere usato dalle persone affette da Malattia di Pompe.

D: Come si può migliorare il comfort di un ventilatore BiPapp/VPAP?

R: Si potrebbe raccomandare l'opzione di umidificazione riscaldata, che riscalda l'aria nel ventilatore e fornisce un'umidità sufficiente a prevenire la disidratazione del muco.

D: Alcune persone potrebbero incontrare delle difficoltà nell'utilizzo dell'umidificatore per il loro ventilatore perché in alcuni casi di notte il tubo del ventilatore si riempie di condensa. Perché succede?

R: Questa condensa si chiama "rainout". Se la stanza è fredda, l'aria riscaldata e umidificata colpisce la temperatura più fredda della stanza e si raffredda. Quando l'aria si raffredda, la quantità di umidità (vapore acqueo) che può contenere si riduce, facendo sì che l'umidità "piova". La quantità di acqua che l'aria può trasportare varia in base alla temperatura: l'aria più calda può trasportare più acqua, mentre l'aria fredda ne può trasportare meno. Quando l'aria calda diventa più fredda (cioè durante la notte), ha meno capacità di trasportare acqua, quindi l'acqua si condensa e forma goccioline.

Ci sono diversi modi per gestire il rainout:

- Cercare di abbassare il livello di umidità
- Aumentare la temperatura della stanza durante la notte per diminuire la differenza tra la temperatura ambiente e l'umidificatore; assicurarsi che la finestra della stanza da letto

PROBLEMI RESPIRATORI NELLA MALATTIA DI POMPE

sia chiusa.

- Far passare il tubo dell'aria sotto le coperte per tenerle al caldo.
- Coprire il tubo con la carta stagnola o un altro tipo di isolante, ad es. l'involucro per tubi, in modo da mantenere caldi il tubo e l'aria al suo interno.
- Scegliere un altro modello di ventilatore con tubo flessibile riscaldato.

D: Cos'è l'umidificazione riscaldata?

R: L'umidificazione riscaldata nel circuito di respirazione del ventilatore scalda l'aria e fornisce umidità sufficiente per impedire la deidratazione del muco.

D: Mi è stato programmato un intervento chirurgico ed è probabile che venga eseguito in anestesia generale. Quali misure devo adottare per prevenire problemi respiratori o infezioni polmonari?

R: Se un intervento chirurgico richiede un'anestesia generale, devi informare preventivamente l'equipe medica che necessiti di un supporto supplementare per respirare e tossire una volta terminato l'intervento. Chiarisci la tua preferenza: alcune persone con la Malattia di Pompe preferiscono una ventilazione non invasiva (come un ventilatore BiPAP e un apparecchio per tosse assistita). Altri invece ritengono che la ventilazione invasiva (ad esempio un tubo di respirazione inserito in gola) sia più efficace. I familiari che ti assisteranno durante il periodo di convalescenza dovranno imparare come utilizzare questi apparecchi. Un terapeuta della respirazione potrà offrire l'addestramento necessario. Dovrai inoltre informare l'equipe chirurgica nel caso in cui tu stia già utilizzando un ventilatore affinché l'anestesista possa gestire per tempo e nel migliore dei modi le tue specifiche esigenze. È una buona idea portare il proprio ventilatore in ospedale e comunque parlarne con il proprio dottore ed anestesista.

D: Che cosa devo riferire ai medici sull'uso dell'ossigeno?

R: Gli operatori sanitari potrebbero non sapere che non è consigliabile somministrare ossigeno a persone affette da Malattia di Pompe che presentano problemi respiratori. Di fatto, può essere pericoloso e deve essere utilizzato con cognizione di causa e cautela, in un ambiente controllato e solo quando necessario. Si noti che i problemi respiratori nella Malattia di Pompe sono causati da debolezza muscolare, non da malattie polmonari. Non a caso, la maggior parte dei pazienti affetti da Malattia di Pompe ha polmoni sani. Invece di favorire una respirazione più profonda, il forte flusso di ossigeno riduce lo stimolo naturale della respirazione. Il livello di CO₂ nel sangue aumenta, mettendo il paziente a rischio di deficit respiratorio. Tale situazione può essere prevenuta somministrando una terapia ventilatoria che favorisca il ripristino di una respirazione profonda. Come misura di sicurezza in caso d'emergenza, sarebbe opportuno indossare un bracciale con avvertenze mediche oppure portare con sé le indicazioni scritte del proprio

PROBLEMI RESPIRATORI NELLA MALATTIA DI POMPE

pneumologo. Una terapia a base d'ossigeno può essere somministrata solo in ospedale quando si soffre anche di malattie polmonari, come la polmonite, oppure negli stadi avanzati della Malattia di Pompe.

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

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](#), PhD¹⁵

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.