

## MIOPATIE MITOCONDRIALI



### COMPLICANZE RESPIRATORIE ACUTE

- Le complicanze respiratorie nelle malattie mitocondriali sono **possibili** e possono essere **progressive, ad esordio infantile o ad esordio in età adulta**. La debolezza dei muscoli respiratori può compromettere la funzione della pompa del sistema respiratorio, il tono dei muscoli delle vie aeree superiori e l'efficienza della clearance della secrezione. Le conseguenze respiratorie sono la **ritenzione delle secrezioni, l'ostruzione delle vie aeree superiori, l'ipo-ventilazione** notturna e nelle fasi avanzate anche diurna. Sono riportate anche **anomalie del controllo della respirazione**, dovute alla disfunzione dei centri respiratori.
- Le **infezioni respiratorie** (ad es., la tracheobronchite acuta e la polmonite) sono la causa più frequente di insufficienza respiratoria acuta (IRA) e richiedono una gestione precoce. In caso di infezioni polmonari è raccomandata una bassa soglia per iniziare la terapia antibiotica empirica.
- Se non è evidente una causa infettiva di insufficienza respiratoria acuta (per es., presenza di aumento delle secrezioni polmonari, febbre, leucocitosi e/o addensamento polmonare) andrebbero considerate le cause non infettive come ad esempio il **pneumotorace o l'atelettasia**. Dovrebbe essere escluso anche l'edema polmonare cardiogeno. In caso di fratture delle ossa lunghe o vertebrali, se il paziente presenta dispnea o stato mentale alterato andrebbe considerata, tra le possibili cause, anche la sindrome da embolia adiposa.
- In caso di complicanze respiratorie acute bisogna registrare i sintomi respiratori e **monitorare i livelli di SpO<sub>2</sub> tramite pulso-ossimetria**; se il paziente si è presentato in Pronto Soccorso, anche una lieve ipossiemia (p. es., SpO<sub>2</sub> <95% nell'aria ambiente), può richiedere una radiografia del torace e un'emogasanalisi. La radiografia del torace può essere di difficile interpretazione, specialmente in presenza di scoliosi. In questo caso può essere utile la TC del torace per escludere pneumotorace, polmonite o atelettasia. Se anche la TC del torace non mostra alcuna causa di IRA, è utile approfondire l'esame somministrando mezzo di contrasto per escludere una tromboembolia polmonare.
- La ventilazione non invasiva (**NIV**) è spesso richiesta. In caso di deficit della tosse le manovre di tosse assistita (cioè le tecniche di insufflazione polmonare combinate con la compressione della parete toracica o addominale) o il dispositivo meccanico per l'assistenza alla tosse (**MI-E**) sono spesso necessari per liberare le vie aeree dalle secrezioni bronchiali. Quando disponibili, andrebbero utilizzati i dispositivi che il paziente utilizza a domicilio.
- La **presenza continuativa dei parenti o dei caregiver addestrati** è fondamentale per il successo del trattamento; infatti la loro presenza consente l'erogazione in qualsiasi momento della macchina della tosse ed il riposizionamento dell'interfaccia per la NIV.
- L'**O<sub>2</sub>** non deve mai essere utilizzato da solo, ma, se necessario, va associato alla NIV. L'ossigeno erogato andrebbe titolato per ottenere una SpO<sub>2</sub> del 94-98%, monitorando anche i livelli ematici di CO<sub>2</sub>.
- In caso di evento acuto reversibile, se la NIV fallisce, l'**intubazione** e la ventilazione invasiva sono indicate a meno che non vi siano direttive anticipate note che indichino diversamente. Quando necessaria, l'intubazione tracheale non deve essere ritardata. Si consideri anche che in questi pazienti l'intubazione tracheale potrebbe essere difficoltosa a causa di anchilosi mandibolare, atrofia del muscolo massetere e/o di altri muscoli masticatori, macroglossia e/o limitata mobilità del rachide cervicale.
- Dopo il recupero dalla malattia acuta, questi pazienti dovrebbero essere **prontamente estubati in NIV utilizzata in combinazione con il MI-E**. In alternativa all'estubazione la tracheotomia può essere considerata soprattutto nei pazienti con grave disfunzione bulbare. Tuttavia andrebbe presa in considerazione solo in caso di fallimenti multipli del protocollo di svezzamento, che deve comprendere l'applicazione preventiva, immediatamente dopo l'estubazione, della NIV / MI-E.



## ALTERAZIONI DELLA DEGLUTIZIONE

- Le alterazioni della deglutizione sono frequenti (più spesso legate a coinvolgimento del Sistema Nervoso Centrale che al coinvolgimento muscolare primitivo). Devono essere presi in considerazione come segni sospetti un pasto più lungo di 30 minuti, **infezioni polmonari ricorrenti**, perdita di peso non intenzionale e/o **segni di soffocamento** quando il paziente mangia o beve.
- Una grave disfunzione bulbare aumenta il rischio di **inalazione**, può peggiorare il deficit della tosse e l'eliminazione delle secrezioni e può ostacolare l'uso della NIV.
- In caso di segni di soffocamento utilizzare il **MI-E** o le tecniche di tosse manuale assistita; se inefficaci considerare rapidamente l'**intubazione tracheale**.



## COMPLICANZE CARDIACHE ACUTE

- La **cardiomiopatia dilatativa** è molto frequente. I **difetti di conduzione** e le **aritmie** sono frequenti. Tuttavia, le manifestazioni cliniche dell'insufficienza cardiaca sono spesso misconosciute a causa delle limitazioni muscolo-scheletriche.
- In caso di eventi acuti considerare il peggioramento della cardiomiopatia ed escludere l'insufficienza cardiaca congestizia, i blocchi atrio-ventricolari e le aritmie.
- Richiedere i referti degli esami cardiologici eseguiti in passato inclusi l'ecocardiogramma e l'elettrocardiogramma.
- Effettuare una breve anamnesi focalizzata allo stato cardiaco di base, incluso l'uso di farmaci.
- Chiedere informazioni sui sintomi cardiaci e **monitorare il ritmo cardiaco, la pressione arteriosa e la SpO<sub>2</sub>**.
- Misurare i livelli ematici di **peptide natriuretico di tipo B** ed effettuare un **elettrocardiogramma**; una radiografia del torace e/o un'ecografia del torace possono essere utili in caso di sospetto di edema polmonare.
- Richiedere un **ecocardiogramma** e una consulenza cardiologica urgente.
- In questi pazienti i livelli ematici di Troponina T cardiaca (cTnT) possono essere cronicamente elevati, mentre i livelli ematici di Troponina I cardiaca (cTnI) sono più raramente cronicamente elevati. Di conseguenza, in caso di sospetta miocardite o ischemia miocardica si raccomanda, se possibile, di misurare il cTnI.



## GESTIONE ANESTESIOLOGICA E PERIOPERATORIA

- Idealmente, gli interventi chirurgici dovrebbero essere eseguiti in Centri con personale esperto nella gestione dei pazienti neuromuscolari. Gli interventi chirurgici urgenti possono essere eseguiti in centri non specializzati seguendo le raccomandazioni relative all'anestesia e alla gestione perioperatoria.
- È fondamentale ottenere una **valutazione preoperatoria che includa i test di funzionalità polmonare e della efficacia della tosse**; se la capacità vitale forzata è inferiore al 50% del valore predetto e/o il picco di flusso della tosse è inferiore a 270 l/min, sarebbe importante addestrare il paziente all'uso del MI-E e della NIV prima della procedura chirurgica, quando possibile.
- I pazienti dovrebbero inoltre essere sottoposti ad un'attenta **valutazione della funzione cardiaca** e all'ottimizzazione delle terapie cardiologiche nel periodo preoperatorio. Un elettrocardiogramma e un ecocardiogramma devono essere eseguiti prima dell'anestesia, qualora il paziente non li abbia eseguiti recentemente.
- Visto che questi pazienti possono presentare aumento del livello dei lattati in condizioni di stress fisiologico, il digiuno preoperatorio potrebbe essere particolarmente pericoloso. Quindi, durante tale fase di digiuno, dovrebbero essere somministrati fluidi isotonici contenenti destrosio (es., 0,9% sodio cloruro con 5% destrosio), per permettere il mantenimento della normoglicemia e evitare l'eccessiva ossidazione glicolitica, processo che potrebbe ulteriormente aumentare i livelli plasmatici di lattato.



## GESTIONE ANESTESIOLOGICA E PERIOPERATORIA

- **L'uso della succinilcolina e degli anestetici inalatori deve essere evitato** per prevenire la rabdomiolisi. Al fine di evitare l'uso prolungato di propofol, che può aumentare l'acidosi lattica, possono essere utilizzati gli anestetici inalatori.
- È importante ricordare che questi pazienti hanno una **maggiore sensibilità ai sedativi, agli agenti anestetici e ai miorilassanti**. Pertanto, la profondità dell'anestesia e la funzione neuromuscolare devono essere monitorate al fine di titolare la dose appropriata di tali farmaci. Inoltre, l'effetto dei miorilassanti deve essere completamente annullato a fine intervento chirurgico, vale a dire che deve essere utilizzato il rocuronio che deve essere antagonizzato col sugammadex.
- **L'intubazione tracheale può essere difficile** nei pazienti con NMD ed è riportato un uso frequente dell'intubazione endotracheale assistita dal broncoscopio.
- L'uso dell'**anestesia regionale o locale** evita l'anestesia generale e riduce le complicanze respiratorie postoperatorie.
- L'infusione postoperatoria di  **morfina**, quando possibile, dovrebbe essere evitata, soprattutto nei pazienti con ridotta funzionalità respiratoria o apnee notturne ostruttive.
- Il **ricovero postoperatorio in Terapia Intensiva** dovrebbe essere considerato in ogni paziente a rischio di complicanze respiratorie o cardiache. Infatti questi pazienti richiedono un monitoraggio e una gestione respiratoria postoperatoria aggressiva, che comprende l'**utilizzo della NIV e del MI-E subito dopo l'estubazione**. L'O<sub>2</sub> non deve mai essere utilizzato da solo ma, se necessario, va associato alla NIV.



## GESTIONE DELLE FRATTURE DEL FEMORE

- A causa della debolezza muscolare, delle contratture e dello scarso equilibrio, i pazienti con patologie neuromuscolari sono ad alto rischio di cadute. D'altra parte, l'osteoporosi aumenta il rischio di fratture.
- Nei pazienti adulti deambulanti, la **fissazione interna** della frattura femorale è preferibile al **trattamento conservativo** perché può consentire, preservando la funzione muscolare, un più rapido recupero della deambulazione.
- Nei pazienti adulti non deambulanti, il **trattamento conservativo** può essere preso in considerazione in caso di frattura composta del collo femorale subcapitale. Al contrario, nella frattura diafisaria o trocanterica del femore è necessaria la **fissazione interna**.
- Nei pazienti pediatrici il trattamento delle fratture femorali è strettamente correlato all'età del bambino, alla sede della frattura e alla disabilità correlata alla debolezza muscolare. Il **trattamento conservativo** può essere preso in considerazione nei pazienti di età inferiore a 5-6 anni, con fratture composte e quando si prevede un breve periodo di immobilizzazione. Negli altri casi è preferibile la **fissazione chirurgica con tecniche minimamente invasive** (ad es., fissazione percutanea mediante fili di Kirshner, chiodi endomidollari o fissatori esterni leggeri).



## ALTERAZIONI DELLA MOTILITÀ INTESTINALE

- Alcuni pazienti possono manifestare stitichezza a causa delle alterazioni della motilità intestinale.
- **La distensione gastrica e/o addominale può causare IRA** in pazienti ad alto rischio di complicanze respiratorie. In questi casi la decompressione mediante sondino nasogastrico e/o sondino rettale è spesso efficace.



## ALTRI PROBLEMI

- Un punto cruciale da considerare nelle malattie mitocondriali è il **coinvolgimento multisistemico**, che può includere:
  - Sistema nervoso centrale: episodi stroke-like, crisi epilettiche, mioclono, atassia, ritardo dello sviluppo o regressione psicomotoria, demenza, emicrania, distonia.
  - **Occhio**: retinite pigmentosa, atrofia ottica, cataratta.
  - Sistema nervoso periferico: neuropatia, disautonomia.
  - Sistema endocrino: diabete, ipoparatiroidismo.
  - **Rene**: disfunzione tubulare renale, glomerulopatia.
  - Sistema gastrointestinale: alterata motilità intestinale, disfunzione epatica, episodi di nausea e vomito, disfunzione pancreatica esocrina.
  - **Sistema ematologico**: anemia sideroblastica e pancitopenia.
  - **Acidosi metabolica dovuta agli elevati livelli di lattato**.
- I livelli di lattato possono essere elevati, normali o minimamente elevati. Questi pazienti possono avere elevati livelli di lattato solo durante i periodi di stress fisiologico. L'indicazione al trattamento dell'acidosi con bicarbonato di sodio endovena è controversa; alcuni autori ritengono che il trattamento dovrebbe essere riservato solo ai casi di estrema acidosi, con pH ematico < 7.2.
- Possono essere presenti **disabilità intellettiva** o deterioramento cognitivo.
- Le miopatie mitocondriali possono peggiorare durante i periodi di stress, come ad esempio stati morbosi o interventi chirurgici/anestesia. In queste condizioni possono verificarsi anche episodi di rabdomiolisi.
- In questi pazienti i livelli ematici delle **transaminasi** e del **CK** possono essere aumentati. Se altri test di funzionalità epatica (ad es., bilirubina e gamma GT) sono normali, questo pattern non riflette necessariamente un'epatopatia e può essere dovuto al coinvolgimento muscolare.

## RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO

Racca F et al. Emergencies cards for neuromuscular disorders 1st Consensus Meeting from UILDM - Italian Muscular Dystrophy Association Workshop report. Acta Myol. 2022 Dec 31;41(4):135-177.