

## MIOPATIE METABOLICHE - GLICOGENOSI



### COMPLICANZE RESPIRATORIE ACUTE

- Le complicanze respiratorie **sono frequenti soprattutto nella glicogenosi di tipo II** (malattia di Pompe), **sia nella forma infantile che in quella a esordio tardivo**. La debolezza dei muscoli respiratori può compromettere la funzione di pompa respiratoria, il tono delle vie aeree superiori e l'efficienza della eliminazione delle secrezioni. Le conseguenze a livello respiratorio sono **accumulo di secrezioni, ostruzione delle vie aeree superiori, ipoventilazione** notturna e successivamente anche diurna.
- Le **infezioni respiratorie** (es., tracheobronchiti o polmoniti) sono la causa più frequente di insufficienza respiratoria acuta (IRA) e richiedono una gestione immediata. Si raccomanda di iniziare precocemente una terapia antibiotica empirica per le infezioni polmonari.
- Se non sono evidenti cause infettive di insufficienza respiratoria acuta, vanno considerate cause non infettive (es., **pneumotorace** o **atelettasia**). Si deve anche escludere un 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**.
- **Vanno monitorizzati i sintomi respiratori e i livelli di SpO2 tramite pulso-ossimetria**; anche una ipossiemia lieve (es., SpO2 <95% in aria ambiente) può essere significativa e si deve richiedere una radiografia del torace e una emogasanalisi. La radiografia del torace può essere di difficile interpretazione, soprattutto in presenza di scoliosi. In questo caso può essere meglio indicata una TC torace per escludere pneumotorace, polmonite o atelettasia. Se anche la TC del torace basale non evidenzia cause di IRA, può essere indicato somministrare il mezzo di contrasto per escludere una tromboembolia polmonare.
- Spesso è necessario iniziare una ventilazione non invasiva (**NIV**). Inoltre, per liberare le secrezioni delle vie aeree sono indicate le tecniche di insufflazione polmonare con un pallone Ambu combinate con la compressione della parete toracica o addominale, oppure l'uso della macchina per l'assistenza alla tosse (**MI-E**). Quando disponibile, va utilizzata l'attrezzatura 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'**ossigenoterapia** va sempre somministrata in associazione alla NIV. Se necessario, aumentare l'ossigenoterapia fino a raggiungere una SpO<sub>2</sub> del 94-98%, con monitoraggio della CO<sub>2</sub>.
- In presenza di un evento acuto e reversibile, quando si verifica un fallimento della NIV sono indicate l'**intubazione** e la ventilazione invasiva (a meno che non vi siano direttive anticipate note che indichino diversamente). Se indicata, l'intubazione tracheale non deve essere ritardata. Va ricordato che in questi pazienti l'intubazione tracheale può essere difficoltosa a causa di anchilosi mandibolare, atrofia del muscolo massetere e/o di altri muscoli masticatori, macroglossia o limitata mobilità del rachide cervicale.
- Dopo il superamento della fase acuta, questi pazienti dovrebbero essere **rapidamente estubati e passati alla NIV associata all'uso della macchina per la tosse (MI-E)**. La tracheotomia può essere valutata soprattutto nei pazienti con grave disfunzione bulbare. Tuttavia, nella fase post-acuta la tracheotomia deve essere presa in considerazione solo in caso di fallimenti multipli del protocollo di svezzamento, compresa l'applicazione preventiva di NIV associata a MI-E dopo l'estubazione.



## ALTERAZIONI DELLA DEGLUTIZIONE

- Le difficoltà della deglutizione sono frequenti nella malattia di Pompe ad esordio infantile, più rare nella malattia di Pompe ad esordio tardivo. Vanno rilevati e considerati i segni e sintomi indicativi di disfunzione della deglutizione, come una durata del pasto oltre 30 minuti, **infezioni polmonari ricorrenti**, perdita di peso non intenzionale e **rischio di soffocamento** con cibi solidi o liquidi.
- Una grave disfunzione bulbare aumenta il rischio di **aspirazione** e ostacola l'eliminazione delle secrezioni delle vie aeree. Inoltre, può impedire l'uso corretto della NIV.
- In caso di soffocamento, va utilizzata la **MI-E**, oppure vanno applicate le tecniche per assistenza manuale alla tosse; se è inefficace, va considerata l'**intubazione tracheale in emergenza**.



## COMPLICANZE CARDIACHE ACUTE

- La **cardiomiopatia dilatativa** è più frequente in alcuni sottotipi di glicogenosi (es., tipo III, IV, VII e IX). Nella forma infantile classica della malattia di Pompe (tipo II) è sempre presente una cardiomiopatia ipertrofica precoce. In tutte le forme possono essere presenti **difetti di conduzione** e **aritmie**. Tuttavia, in alcuni casi le manifestazioni cliniche dell'insufficienza cardiaca possono venire riconosciute solo tardivamente, a causa delle limitazioni motorie.
- Valutare il peggioramento della cardiomiopatia ed escludere una insufficienza cardiaca congestizia, blocchi atrio-ventricolari e aritmie.
- Consultare i precedenti esami del paziente, inclusi ecocardiogrammi e elettrocardiogrammi.
- Raccogliere una breve anamnesi con particolare attenzione allo stato cardiaco di base, incluso l'uso di farmaci.
- Chiedere precisazioni sui sintomi cardiaci e **monitorizzare frequenza cardiaca, pressione del sangue e SpO<sub>2</sub>**.
- Dosare i livelli ematici di **peptide natriuretico di tipo B (pro-BNP)** e eseguire un **elettrocardiogramma**; una radiografia e/o una ecografia del torace possono essere utili se si sospetta un edema polmonare.
- Eseguire una **ecocardiografia** e una visita cardiologica appena possibile.
- In questi pazienti i livelli ematici di troponina T cardiaca (cTnT) possono essere cronicamente elevati, mentre quelli di Troponina I cardiaca (cTnI) si alzano più raramente. Di conseguenza, in caso di sospetta miocardite o ischemia miocardica, si raccomanda di dosare la cTnI.



## GESTIONE ANESTESIOLOGICA E PERIOPERATORIA

- Idealmente, l'intervento chirurgico dovrebbe essere eseguito in un centro specializzato con personale esperto nella gestione di queste patologie. Se questo non è possibile, gli interventi chirurgici urgenti possono essere eseguiti in centri non specializzati, seguendo le raccomandazioni relative all'anestesia e alla gestione perioperatoria.
- Va richiesta una **valutazione preoperatoria comprendente i test di funzionalità respiratoria e la valutazione della tosse**; se è presente debolezza dei muscoli respiratori (cioè, in presenza di una capacità vitale forzata (FVC) inferiore al 50% del valore previsto o un picco di tosse inferiore a 270 l/min), prima dell'intervento andrebbe effettuato un breve addestramento al supporto ventilatorio (cioè MI-E e NIV), quando possibile.
- I pazienti vanno sottoposti a una attenta **valutazione della funzione cardiaca** e all'ottimizzazione delle terapie cardiache nel periodo preoperatorio. Prima dell'anestesia vanno richiesti elettrocardiogramma e ecocardiogramma.
- **L'uso di succinilcolina e anestetici inalatori deve essere evitato** per prevenire una eventuale rhabdomiolisi.



## GESTIONE ANESTESIOLOGICA E PERIOPERATORIA

- Questi pazienti possono manifestare 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 alla fine dell'intervento chirurgico: deve essere utilizzato rocuronio e deve essere annullato da sugammadex.
- Nella forma infantile della malattia di Pompe con significativa cardiomiopatia ipertrofica, sono state osservate riduzione della gittata cardiaca e ischemia miocardica durante l'anestesia; la rigidità delle pareti ventricolari ipertrofiche può indurre un rilassamento diastolico anomalo e causare ostruzione dinamica del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, aumento della pressione telediastolica del ventricolo sinistro e ridotto riempimento diastolico. Tale condizione può precipitare per la diminuzione delle resistenze vascolari sistemiche, del precarico o di entrambi, indotta dai farmaci anestetici, con un aumentato rischio di arresto cardiaco intraoperatorio.
- **L'intubazione tracheale può essere difficoltosa** nei pazienti con malattie neuromuscolari; spesso viene utilizzata l'intubazione endotracheale assistita da fibre ottiche.
- L'uso di una **anestesia regionale o locale** è significativamente vantaggioso per evitare l'anestesia generale e ridurre le complicanze respiratorie postoperatorie.
- Le infusioni di  **morfina** dovrebbero essere evitate, soprattutto nei pazienti con ridotta funzionalità respiratoria o apnee notturne ostruttive.
- **Il ricovero in una Unità di Terapia Intensiva** va considerato in tutti i pazienti a rischio di complicanze respiratorie o cardiache. I pazienti con ridotta forza dei muscoli respiratori richiedono un attento monitoraggio e una gestione respiratoria postoperatoria aggressiva, compresa **l'estubazione precoce con passaggio alla NIV associato a intensivo uso di MI-E**. L'ossigenoterapia non deve mai essere utilizzata senza associare la NIV.



## GESTIONE DELLE FRATTURE DEL FEMORE

- A causa della debolezza, delle retrazioni e dello scarso equilibrio, i pazienti con malattie neuromuscolari hanno un alto rischio di cadute. Inoltre, l'osteoporosi può aumentare il rischio di fratture.
- Nei pazienti adulti che deambulano, la **fissazione interna** di una frattura femorale è preferibile al **trattamento conservativo**, poiché consente un recupero precoce della deambulazione, preservando la funzione muscolare.
- Nei pazienti adulti non deambulanti, il **trattamento conservativo** può essere preso in considerazione in caso di frattura del collo femorale sottocapitata non scomposta. Al contrario, nella frattura diafisaria o trocanterica del femore è necessaria la **fissazione interna**.
- Nei pazienti pediatrici il trattamento delle fratture femorali dipende strettamente dall'età del bambino, dalla sede della frattura e dalla disabilità causata dalla debolezza muscolare. Il **trattamento conservativo** può essere preso in considerazione nei pazienti di età inferiore a 5-6 anni, con fratture non scomposte 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 e calchi in gesso, chiodi endomidollari flessibili o fissatori esterni leggeri).



## ALTERAZIONI DELLA MOTILITÀ INTESTINALE

- Alcuni pazienti possono manifestare stitichezza a causa di alterazioni della motilità gastrointestinale.
- **Una distensione gastrica e/o addominale può causare insufficienza respiratoria acuta** in pazienti ad alto rischio di complicanze respiratorie. In questi casi risulta spesso efficace la decompressione gastrointestinale mediante sondino nasogastrico e/o sondino rettale.



## ALTRI PROBLEMI

- In questi pazienti i livelli sierici delle **transaminasi** e della **creatinchinasi (CK)** possono essere aumentati. Se altri test di funzionalità epatica (ad es., bilirubina e gamma-GT) sono normali, questo pattern non corrisponde necessariamente a una epatopatia e può essere secondario al coinvolgimento muscolare.
- Le glicogenosi caratterizzate da **intolleranza all'esercizio** (es., glicogenosi V - malattia di McArdle, glicogenosi VII – malattia di Tarui) **possono presentarsi con grave rabdomiolisi acuta**, marcata iperCKemia, intenso dolore muscolare e mioglobinuria. In questi casi esiste un elevato rischio di insufficienza renale acuta.

### 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.