



**CONVEGNO AIG  
RIMINI, 30 – 31 MAGGIO 2009**

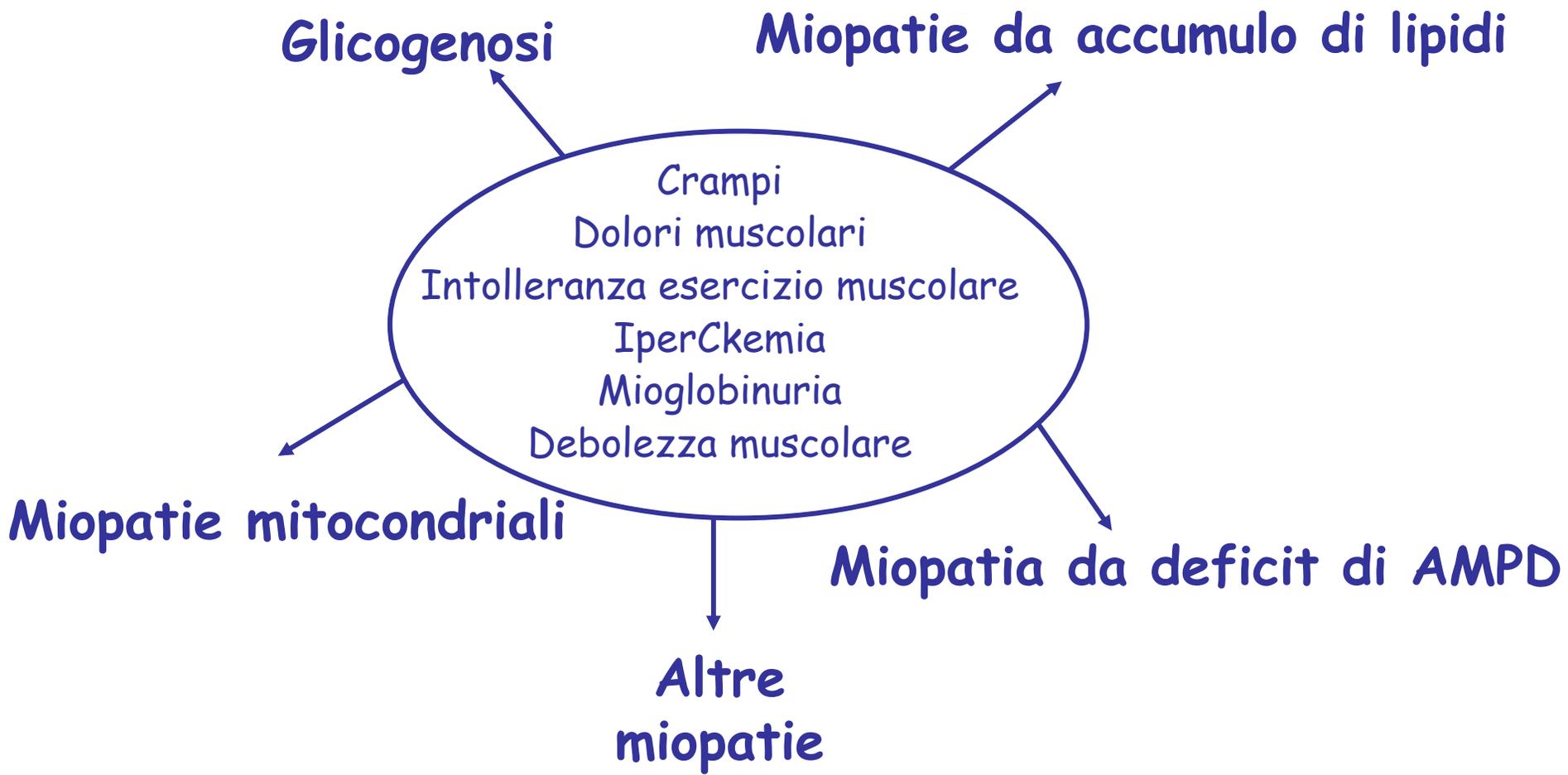


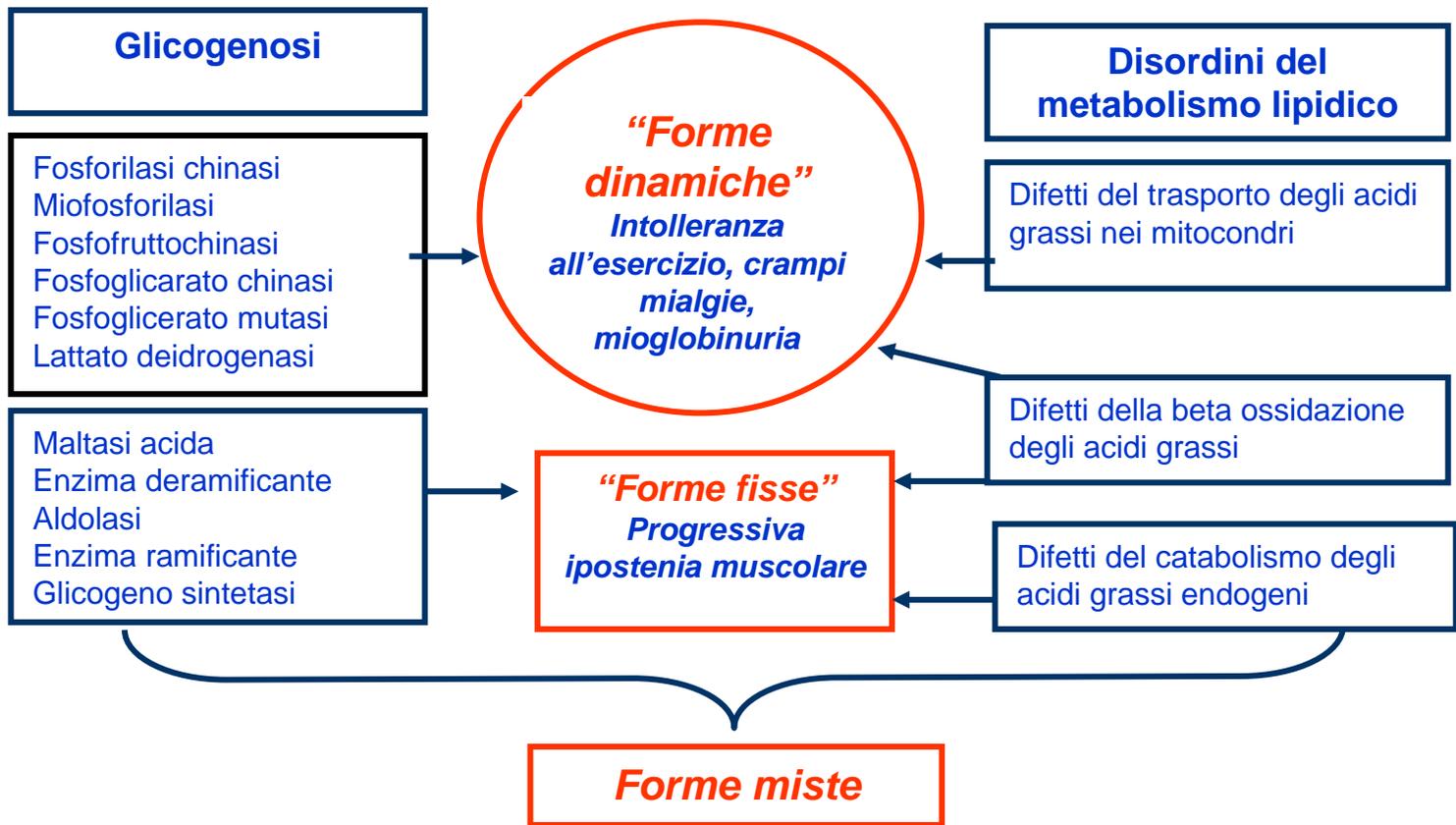
**Dalla diagnosi alla terapia della  
Glicogenosi tipo II nell'adulto**

**Antonio Toscano**

**Olimpia Musumeci**

***Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Psichiatriche ed  
Anestesiologiche, Università degli Studi di Messina***





# Malattia di Pompe

## Sinonimi

Glicogenosi tipo II (GSD-II)

Deficit di Maltasi Acida (AMD)

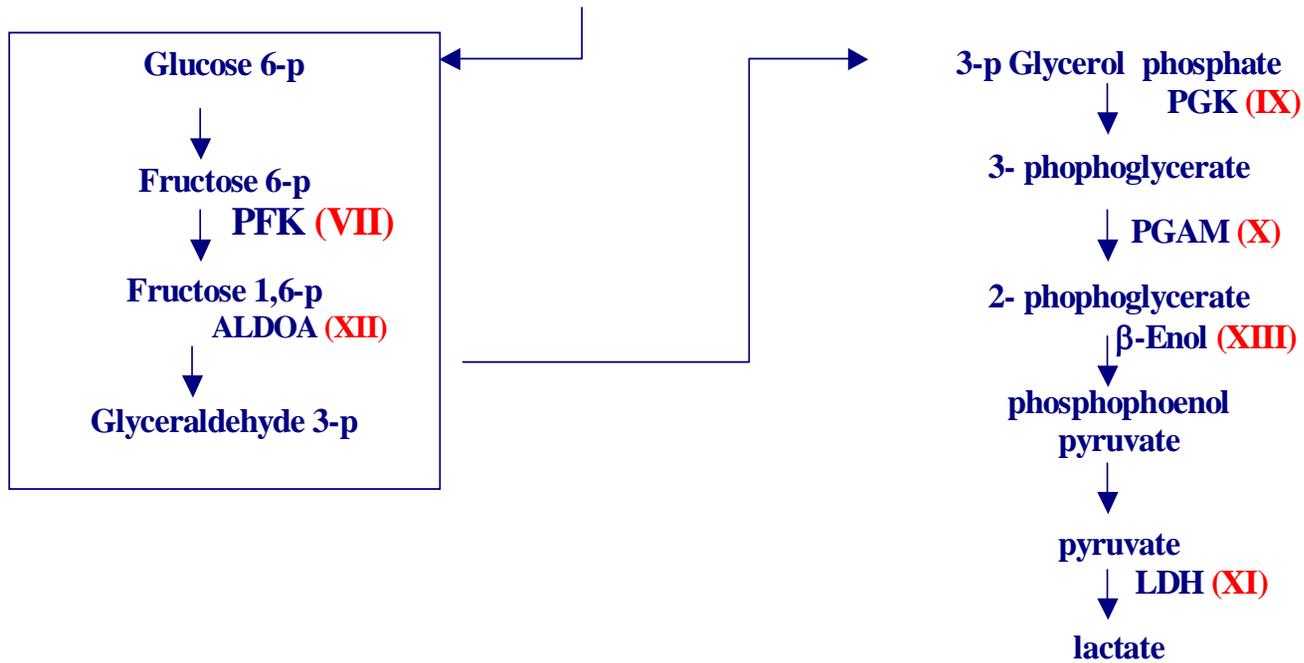
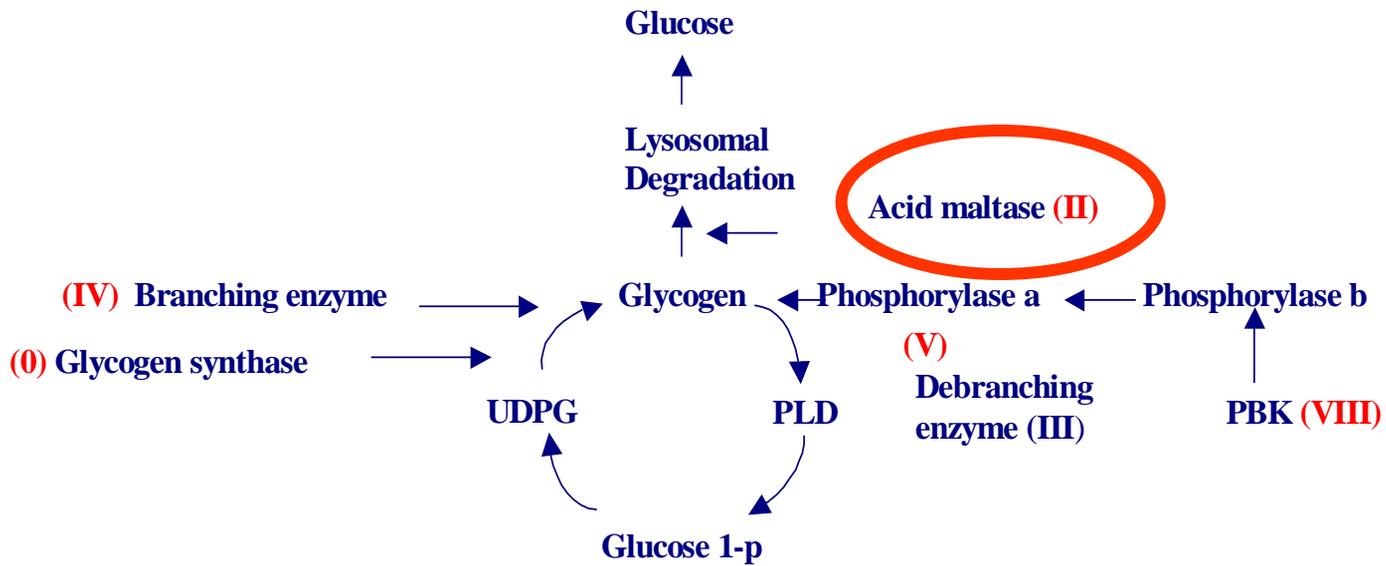
Deficit di GAA (acid alpha-glucosidase)

## Classificazione di malattia: malattia rara

Malattia lisosomiale

Malattia da accumulo di glicogeno

Malattia neuromuscolare/ miopatia  
metabolica



## Current Practices in Diagnosis, Management and Treatment of Glycogenosis Type II

Diagnosis of glycogenosis type II

Management and treatment of glycogenosis  
type II

B. Bembi  
E. Cerini  
C. Danesino  
M.A. Donati  
S. Gasperini  
L. Morandi  
O. Musumeci  
G. Parenti  
S. Ravaglia  
F. Scidita  
A. Toscano  
A. Vianello

### ABSTRACT

Glycogenosis type II is a multisystem disorder that requires management by a multidisciplinary team. The team should include several specialists, such as a metabolic disease specialist or biochemical geneticist, cardiologist, pulmonologist, neurologist, neuromuscular specialist, intensivist, orthopedist, respiratory therapist, physical therapist, occupational therapist, otolaryngologist speech therapist, audiologist, genetic counselor, and a metabolic dietician, who, as a team, will be capable of addressing the different manifestations of the condition. Aspects of functional assessment, rehabilitation, nutritional management, care coordination, nursing, genetic counseling, prenatal diagnosis, and screening are discussed in this article. In addition, treatment of glycogenosis type II is reviewed with attention to emerging therapeutic options. **NEUROLOGY** 2008;71(Suppl 2):S12-S36

## **Classificazione clinica**

**Forma ad esordio infantile (<12 mesi), piu' grave e puo' portare a morte entro il primo anno di vita: a) fenotipo classico; b) fenotipo non classico**

**Forma ad esordio tardivo (>12 mesi): giovanile ed adulta con lenta progressione dei sintomi**

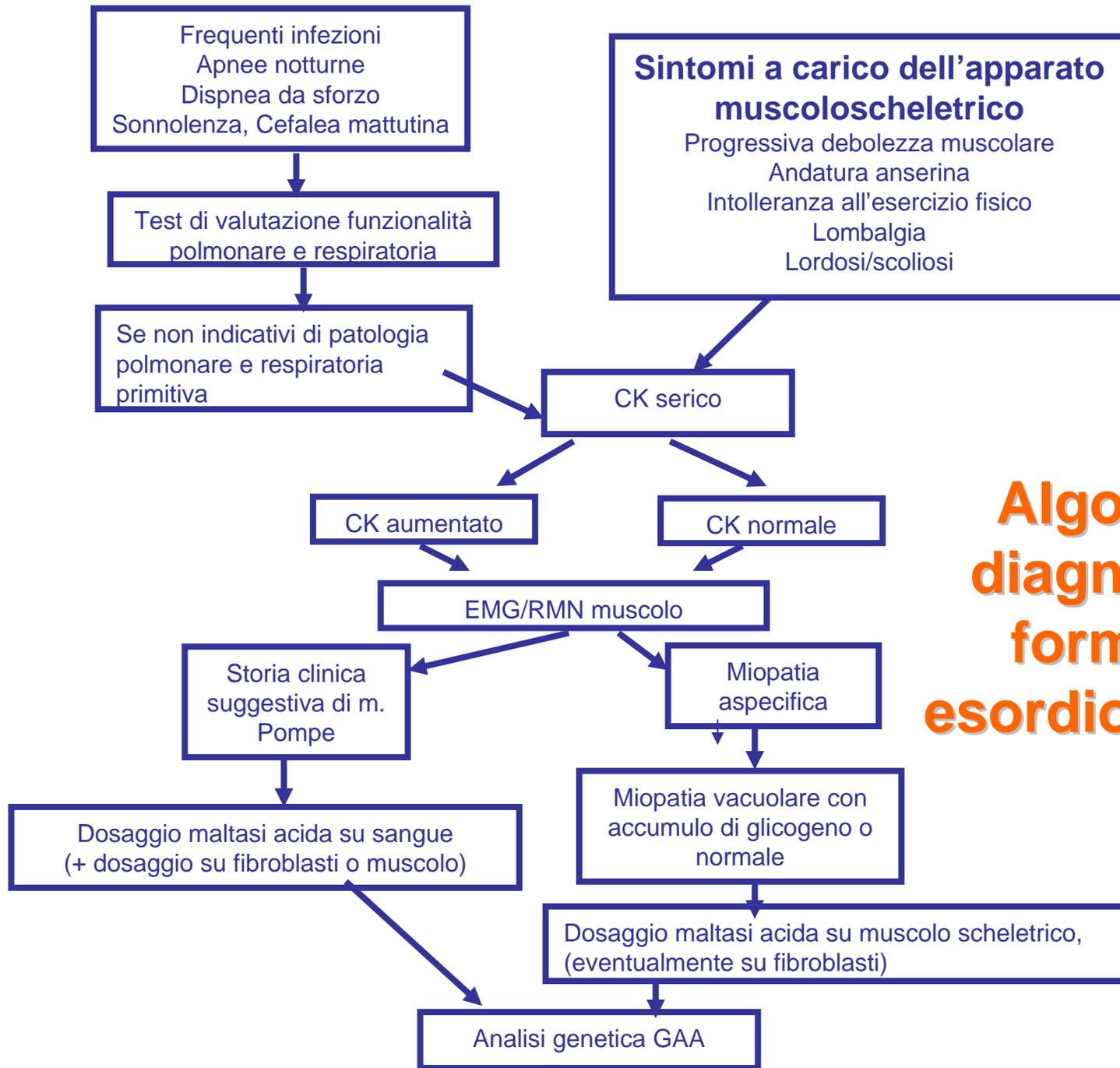
## **Aspetti clinici della forma ad insorgenza tardiva (>12m)**

<b>Muscolo-scheletrici</b>	<b>Ipostenia muscolare prossimale (mm. assiali e mm. cingoli) Intolleranza all'esercizio fisico Mialgie</b>
<b>Polmonari</b>	<b>Deficit respiratorio progressivo Infezioni respiratorie frequenti Sindrome delle apnee</b>
<b>SNC</b>	<b>Aneurismi cerebrali (rari)</b>
<b>Cuore</b>	<b>Non coinvolgimento- aritmie (rare)</b>

**5-30% esordio con insufficienza respiratoria**

# **Diagnosi differenziale della forma ad esordio tardivo**

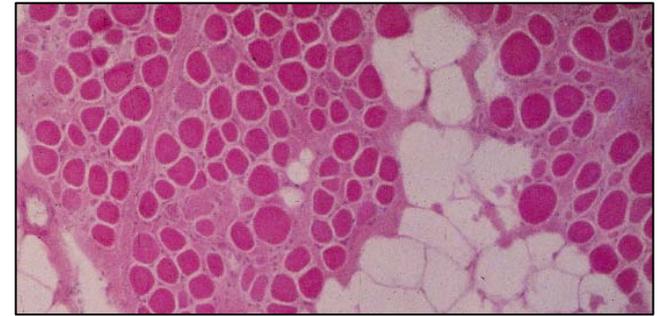
- \* **Distrofie muscolari dei cingoli**
- \* **Distrofinopatie**
- \* **Malattia di Danon**
- \* **GSD V**
- \* **Miopatie mitocondriali**
- \* **Miopatie infiammatorie**



**Algoritmo  
diagnostico  
forma ad  
esordio tardivo**

# Il Centro: la storia

- ◆ 1976: 1° biopsia muscolare
- ◆ 1984: istituito il Servizio per le Malattie Neuromuscolari
- ◆ 2000: istituita l'U.O. di Neurobiologia Clinica e Malattie Neuromuscolari
- ◆ 2008-09: istituito ambulatorio multidisciplinare per il follow-up dei pazienti con malattie neuromuscolari



# Il Centro: le attività

- ◆ *Ambulatori per le Malattie Neuromuscolari*
- ◆ *Ricoveri ordinari, day hospital e day service*
- ◆ *Presa in carico dei pazienti con malattie neuromuscolari*
- ◆ *Laboratorio di esplorazione del sistema nervoso vegetativo*
- ◆ *Laboratorio di Istochimica ed Immunoistochimica*
- ◆ *Laboratorio di Biochimica e Biologia Molecolare*

# Il Centro: nel 2008

- ◆ 1910 pazienti inviati per visita neuromuscolare (45% nuovi casi)
- ◆ 74% di attrazione dalle altre province
- ◆ 320 test neurovegetativi
- ◆ 142 test da sforzo/test ischemico
- ◆ 196 esami del liquor con isoelectrofocusing
- ◆ 140 biopsie di muscolo/nervo periferico (n. tot.: 3109)
- ◆ 55 esami immunoistochimici
- ◆ 96 Western blot
- ◆ 1187 esami metabolici
- ◆ 927 esami genetici
  
- ◆ 6 medici, 5 biologi, 2 tecnici, in stretta sinergia con le altre U.O.

# Casistica UOC Neuropatologia Messina

Anni 1997-2009

**Sono state analizzate circa 650 biopsie con sospetto di Miopatia Metabolica:**

<b>Tipo</b>	<b>N. pazienti</b>
Miopatie mitocondriali	87
Miopatie da alterazioni metabolismo lipidico	39
Miopatie da alterazioni metabolismo del glicogeno	53

<b>Glicogenosi tipo II</b>	<b>26</b>
Glicogenosi tipo III	3
Glicogenosi tipo V	13
Glicogenosi tipo IV	1
Glicogenosi tipo VII	6
Glicogenosi tipo X	2
Glicogenosi tipo XIII	1
Glicogenosi tipo 0	1



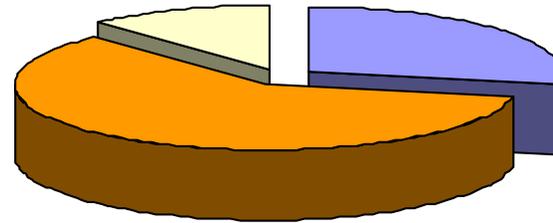
# Casistica UOC Neuropatologia

## ASPETTI CLINICI

**Insufficienza  
respiratoria (13%)**

**Iperckemia  
asintomatica (30%)**

**Miopatia tipo  
cingoli (57%)**

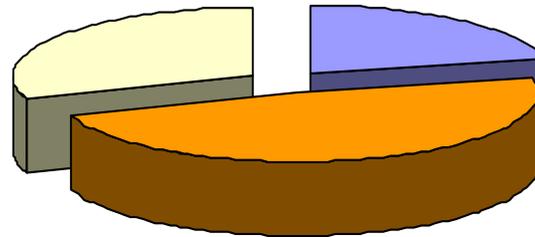


# Casistica UOC Neuropatologia

## ASPETTI MORFOLOGICI

BM normale/minimi  
segni (25%)

Miopatia con lieve  
accumulo di  
glicogeno (30%)



Miopatia vacuolare  
con accumulo di  
glicogeno (45%)

# Gestione e trattamento della malattia di Pompe



# Aspetti cardiologici

**Cardiomiopatia**

**Aritmie**

**Scompenso cardiaco**

**Diuretici ed ACE inibitori:** riduzione resistenze periferiche, miglioramento funzionalità ventricolo sinistro,

**Beta bloccanti:** riduzione della congestione, del dolore toracico e della tensione della parete del miocardio

**Follow-up:** Ecocardiografia ad intervalli regolari

# Aspetti pneumologici

**Insufficienza respiratoria:** prevalente causa di morbidità e mortalità nelle forme ad esordio tardivo

Infezioni polmonari ricorrenti

Atelettasie

Aumento secrezioni

Paralisi diaframma

Disturbi respiratori in sonno (apnee, ipoventilazione)

Ventilazione a pressione positiva cronica non invasiva  
( $\text{PaCo}_2$  diurna  $> 50$  mmHg;  $\text{PaCo}_2$  notturna  $> 45$  mmHg,  
 $\text{SaO}_2 < 88\%$ )

Macchina della tosse per mobilizzare le secrezioni

Broncodilatatori, H<sub>2</sub>-antagonisti

# Aspetti gastroenterologici/nutrizionali

Razionale terapia iperproteica: danno muscolare dovuto in parte ad un aumentato catabolismo proteico

30% proteine

35% carboidrati

35% lipidi

Utile combinazione con terapia fisica

Tecniche per il miglioramento della deglutizione

Nutrizione enterale (gastrostomia)

# Aspetti muscolo-scheletrici/riabilitativi

Riabilitazione muscolare (esercizio aerobico tramite tappeto rotante)

Riabilitazione respiratoria

Prevenzione alterazioni ossee

Adeguate assunzione di calcio e vitamina D

Albuterolo (riduzione massa grassa)

# Aspetti medicina generale

Programma di vaccinazioni (pneumococco, virus influenzali) per preservare il sistema respiratorio

Cautela nell'uso di cortisonici per rischio di osteopenia, osteoporosi ed atrofia muscolare

Ipercolesterolemia: cautela nell'uso di statine (controlli frequenti del CK nel 1° mese di trattamento)

# Aspetti anestesiológicos

Maggiore ricorrenza di IMA durante l'anestesia nei bambini

Ketamina: profilo sicuro da usare in anestesia generale

Etomidato: determina una minore depressione cardiovascolare e può essere usato per l'induzione dell'anestesia

Anestetici volatili: da usare solo nei pazienti con sintomatologia meno severa

# Aspetti genetici

Frequenza generale: 1 su 40000

Frequenza dei portatori: 1 su 100

Consulenza genetica: utile per informare le famiglie

Diagnosi prenatale: villi coriali (entro la 11° sett.), fluido amniotico (entro 16° sett)

# Terapia Enzimatica Sostitutiva (ERT)

Alglucosidasi alfa (Myozyme); disponibile dal 2006

Infusione ogni 2 settimane 20mg/Kg

Efficacia provata da vari studi per la forma infantile:  
superamento del 1 anno di vita, miglioramento prestazioni  
cardiache e motorie

Recenti studi su soggetti adulti hanno mostrato un  
miglioramento della funzione polmonare e una riduzione  
della faticabilità muscolare specie nella deambulazione

# Terapia Enzimatica Sostitutiva (ERT)

## Criteri di Elegibilità

Diagnosi accertata

Età 0-80 anni

Sintomi o segni clinici di debolezza muscolare

Per i casi con iperCKemia asintomatica di qualsiasi età: monitoraggio e protocollo di valutazione ogni sei mesi; una variazione dei parametri esaminati in senso peggiorativo puo' porre indicazione alla terapia

# Conclusioni

Nella M. di Pompe gli aspetti clinici possono essere variabili sia nel bambino che nell'adulto

Gli esami diagnostici devono essere indirizzati in base all'età ed agli aspetti clinici

L'esame genetico è particolarmente utile per la diagnosi (casi con esame biochimico "borderline"- att. enzimatica tra 30 e 40%) e per la consulenza genetica.

Ad oggi, la diagnosi deve essere più precoce possibile per consentire l'eventuale trattamento enzimatico sostitutivo sia nei bambini che negli adulti

Il follow-up clinico e strumentale dei pazienti deve essere eseguito sia prima che durante il trattamento enzimatico sostitutivo

La gestione del paziente con m. di Pompe deve essere condotta in continua collaborazione tra i vari specialisti

## **U Neuropatologia**

C. Messina  
A. Toscano  
C. Rodolico  
C. Fazio  
A. Autunno  
M. Buccafusca

## **U Neurobiologia**

G. Vita  
A. Mazzeo  
O. Musumeci  
S. Messina  
M. Aguenouz  
A. Ciranni  
N. Lanzano

## **U Neurofisiologia**

P. Girlanda  
A. Quartarone  
C. Nicolosi  
S. Sinicropi  
V. Rizzo  
F. Morgante

## **U Riabilitazione Neurologica**

R. Dattola  
A. Baradello  
A. Tisano  
M. Sofi  
A. Graceffa



**Facoltà di Medicina  
Università di Messina**