

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

XXI CONGRESSO SIMRI

Spirometria e questionari sul controllo dell'asma

Principali cause di insufficienza respiratoria acuta
delle vie aeree inferiori

Inquadramento clinico dal wheezing all'asma:
quali fenotipi

La fisioterapia respiratoria:
quali aggiornamenti tecnologici?

L'insufficienza respiratoria cronica:
l'esempio della malattia di Pompe

Premi SIMRI 2017 ed Abstract del Congresso SIMRI



INDICE

Editoriale

View point

Nicola Ullmann

Spirometria e questionari sul controllo dell'asma

Sabrina Di Pillo, Paola Di Filippo, Marianna I. Petrosino, Marina Attanasi

Principali cause di insufficienza respiratoria acuta delle vie aeree inferiori

Raffaella Nenna, Antonella Frassanito, Laura Petracca, Fabio Miudulla

Inquadramento clinico dal wheezing all'asma: quali fenotipi

Valentina Ferraro, Silvia Carraro, Sara Bozzetto, Stefania Zanconato

La fisioterapia respiratoria: quali aggiornamenti tecnologici?

Chiara Pizziconi Paola Leone, Stefania Monduzzi, Irene Piermarini

L'insufficienza respiratoria cronica: l'esempio della malattia di Pompe

Maria Beatrice Chiarini Testa, Claudio Cherchi, Alessandra Schiavino, Serena Caggiano, Alessandro Onofri, Virginia Mirra, Renato Cutrera

Premi SIMRI 2017 ed Abstract dal Congresso SIMRI

3

4

14

20

25

30

35

Pneumologia Pediatria

Volume 17, n. 67 - novembre 2017

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Nicola Ullmann (Roma)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell'Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninisp.it

www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi

Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

Realizzazione Editoriale e

Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli

SpA

Napoli

© Copyright 2017 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di novembre 2017

L'insufficienza respiratoria cronica: l'esempio della malattia di Pompe

Chronic respiratory failure: the example of Pompe disease

Maria Beatrice Chiarini Testa, Claudio Cherchi, Alessandra Schiavino, Serena Caggiano, Alessandro Onofri, Virginia Mirra, Renato Cutrera
UOC Broncopneumologia, Area Semi-intensiva Pediatrica Respiratoria, UOS Medicina del Sonno e Ventilazione a lungo termine, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Corrispondenza: Maria Beatrice Chiarini Testa **email:** mbeatrice.chiarini@opbg.net

Riassunto: Le patologie neuromuscolari sono condizioni rare che possono essere secondarie a interessamento del secondo motoneurone, della placca neuromuscolare o del muscolo. Esse sono caratterizzate da un'insufficienza respiratoria cronica secondaria a debolezza muscolare ingravescente. Le complicanze respiratorie rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità in questi pazienti e sono per lo più causate da un riflesso della tosse inefficace. L'insufficienza muscolare coinvolge anche i muscoli del torace, causando un'alterazione della meccanica respiratoria e l'ostruzione da parte delle secrezioni bronchiali, con sviluppo di atelettasie, polmoniti e stati d'insufficienza ventilatoria acuta e/o cronica.

La malattia di Pompe è una malattia neuromuscolare rara causata da una mutazione del gene che codifica per l'enzima lisosomiale alfa-glucosidasi acida localizzato sul braccio lungo del cromosoma 17 (17q25.2-q25.3). L'interesse particolare verso questa patologia nasce dal fatto che è disponibile in commercio, da circa dieci anni, una terapia enzimatica sostitutiva con Myozyme™ (alfa-glucosidasi alfa). Pertanto, il *follow-up* respiratorio in tutte le malattie neuromuscolari, e in particolare nella malattia di Pompe, assume una significativa rilevanza al fine di prevenire e trattare tempestivamente le complicanze polmonari. La fisioterapia respiratoria volta alla distruzione bronchiale e la ventilazione non invasiva a pressione di supporto positiva a lungo termine sono ormai utilizzate largamente nei pazienti affetti da malattie neuromuscolari, avendo cambiato la storia naturale di queste patologie e migliorato la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti affetti.

Parole chiave: malattie neuromuscolari, tosse inefficace, *mechanical in-exsufflator*, ipo-ventilazione, ventilazione meccanica non invasiva, malattia di Pompe, insufficienza respiratoria.

Summary: Neuromuscular disorders (NMD) are rare conditions characterized by the involvement of muscular junction, voluntary muscle or nerves, causing muscular weakness. Chronic respiratory failure is one of the major cause of morbidity and mortality in patients affected by NMD. Furthermore, muscular weakness and inefficient cough are the main determinants of pump failure, atelectasies and increased risk of pulmonary infections.

Pompe disease is a rare neuromuscular disorder caused by a mutation in the gene that encodes the lysosomal enzyme acid alpha-glucosidase and that is located on the long arm of chromosome 17 (17q25.2-q25.3). Since ten years ago a treatment with Myozyme™ (alpha-glucosidase alfa) has been available for patients affected by Pompe disease. Hence, the prevention of respiratory complications during follow-up is crucial to allow a well-timed treatment of the disease. Thereby, respiratory physiotherapy for airway clearance and long term non invasive ventilation can change the natural history of patients affected by NMD, prolonging survival and allowing access to available treatments.

Key words: neuromuscular diseases, non-efficient cough, mechanical in-exsufflator, hypoventilation, non-invasive mechanical ventilation, Pompe disease, respiratory failure.

L'insufficienza respiratoria (IR) è definita come l'incapacità dei polmoni a garantire adeguati scambi gassosi. La diagnosi di IR non è esclusivamente clinica, ma è caratterizzata anche dal rilievo emogasanalitico di una $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg o di una $\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg. L'IR può essere secondaria ad alterazioni specifiche sia del parenchima polmonare, sia della funzionalità ventilatoria (1).

L'IR può distinguersi in due tipi. Quella di tipo I, ipossiémica e normocapnica/ipocapnica, è comune in tutte quelle patologie che sono secondarie ai seguenti meccanismi:

- riduzione della pressione parziale di ossigeno inspirata (alte quote);
- alterazione del rapporto ventilazione/perfusione;
- shunt ematico;
- alterata diffusione di ossigeno dagli alveoli ai capillari ematici.

L'IR di tipo II, invece, è secondaria a ipo-ventilazione alveolare e si caratterizza per la presenza di un'insufficienza respiratoria ipossiémica ed iper-capnica. Si manifesta principalmente nelle malattie neuromuscolari (MNM) ed in presenza di fenomeni di *air-trapping* e di danno polmonare da bronco-pneumopatia cronica ostruttiva severa.

In funzione del tempo necessario all'instaurarsi dell'insufficienza respiratoria, si distinguono:

- l'IR acuta, caratterizzata dalla comparsa, in periodi di tempo relativamente breve, di una significativa alterazione degli scambi gassosi, che può portare anche alla morte;
- l'IR cronica (IRC), che si manifesta più lentamente e porta alla compromissione della funzionalità dell'apparato respiratorio, che non è più in grado di fornire un'adeguata ossigenazione del sangue e dei tessuti, né di eliminare la giusta quantità di anidride carbonica (1).

Dal punto di vista terapeutico, tali distinzioni rivestono una notevole rilevanza. Se nell'IR di tipo I la strategia principale è rappresentata dalla somministrazione di ossigeno al fine di correggere l'ipossiémia, nell'IR di tipo II appare fondamentale l'eliminazione dell'anidride carbonica. Nelle forme croniche d'insufficienza respiratoria di tipo II, infatti, la somministrazione di ossigeno può rivelarsi dannosa, causando ipo-ventilazione e peggioramento degli scambi gassosi, poiché il drive respiratorio è sensibile all'ipossia piuttosto che all'ipercapnia cui l'organismo si è lentamente adattato. Nell'IR di II tipo la principale scelta terapeutica è rappresentata, pertanto, dalla ventilazione meccanica erogata attraverso apposite interfacce. Tali strategie, ormai largamente utilizzate nei bambini affetti da MNM, hanno modificato la storia naturale di queste patologie e migliorato la sopravvivenza e la qualità di vita di questi pazienti.

LE COMPLICANZE RESPIRATORIE NEI PAZIENTI CON MALATTIE NEUROMUSCOLARI

Per MNM s'intende quella vasta categoria di pazienti che presentano un interessamento del secondo motoneurone, della placca neuromuscolare e/o del muscolo. Nei pazienti affetti da MNM, l'IRC è secondaria a debolezza muscolare ingravescente. Le complicanze respiratorie rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità in questi pazienti e sono per lo più secondarie ad un riflesso della tosse inefficace.

Tosse inefficace: assistenza manuale/meccanica

La riduzione della forza dei muscoli inspiratori porta all'inadeguata ventilazione alveolare, mentre la progressiva debolezza dei muscoli espiratori determina l'inadeguata capacità di eliminare le secrezioni dalle vie aeree per la presenza di un insufficiente riflesso della tosse. La tosse rappresenta un meccanismo che interviene nella rimozione di materiale che impegna lo spazio delle vie aeree e che il sistema muco-ciliare non è stato in grado di espellere (2). Essa dipende dalla compressione e dall'espirazione forzata, a glottide chiusa, dell'aria inspirata al 60-90% della capacità polmonare totale. La debolezza muscolare ne determina l'inefficienza riducendo il volume dell'inspirazione, la chiusura della glottide e il flusso di aria espirata. Negli individui normali, il picco di flusso della tosse (PCF) varia tra i 360 ed i 1200 L/min (in media 600 L/min). Un PCF di almeno 270 L/min è necessario per produrre un flusso capace di mobilizzare le secrezioni, mentre al di sotto di 160 L/min la tosse è inefficace (3).

Nei pazienti affetti da MNM, le secrezioni a livello delle vie aeree tendono ad aumentare, sia perché esse vengono mantenute in modo persistente a causa dello stato infiammatorio cronico, sia per la difficoltà ad essere eliminate a causa della tosse inefficace. Ne consegue un accumulo di secrezioni a livello delle vie aeree, che determina un rischio elevato di atelettasie e polmoniti secondarie a sovra-infezioni batteriche e di alterazione del rapporto ventilazione/

perfusione, con conseguenti stati d'ipossiemia e/o ipercapnia. Mentre l'aumento di secrezioni tracheo-bronchiali dovuto allo stato infiammatorio cronico è trattato con terapia farmacologica, il problema della tosse inefficace è affrontato con varie tecniche di fisioterapia respiratoria. Qualora la funzione bulbare del paziente sia sufficiente a mantenere la glottide chiusa, è possibile eseguire manovre di assistenza manuale alla tosse incrementando sia il volume polmonare inspiratorio sia quello espiratorio. Ciò avviene, nel primo caso, attraverso l'insufflazione di aria (*aria-stacking*), con l'ausilio di un ventilatore o di un pallone AMBU (*Auxiliary Manual Breathing Unit*), fino ad arrivare alla capacità massima d'insufflazione (*Maximum Insufflation Capacity*), nel secondo caso tramite manovre che determinano delle compressioni toraco-addominali (4).

Nei pazienti con incapacità bulbare, o in quelli in cui le manovre di assistenza manuale alla tosse non risultano efficaci, deve essere presa in considerazione la tecnica di insufflazione, queste tecniche non risultano efficaci e quindi deve essere presa in considerazione la tecnica d'insufflazione/essufflazione meccanica (*Mechanical Insufflation/Exsufflation*).

Da alcuni anni è utilizzato un apparecchio denominato *Mechanical In-Exsufflator*, noto anche come "macchina della tosse", strumento già sperimentato e proposto negli anni novanta da John R. Bach, che ha poi ottenuto un consenso mondiale ed è stato citato nelle Linee Guida del 2012 come presidio indispensabile alla gestione dei pazienti con incapacità di tossire (4).

Questo strumento, riproducendo in maniera meccanica il riflesso naturale della tosse, riduce il rischio di accumulo di secrezioni nell'albero bronchiale.

La sua azione si manifesta applicando gradualmente alle vie aeree una pressione positiva seguita rapidamente da una pressione negativa.

Le tecniche di disostruzione delle vie tracheo-bronchiali nei pazienti neuromuscolari devono essere sempre effettuate durante un episodio di riacutizzazione infettiva e/o quando i livelli di saturazione arteriosa dell'ossigeno in aria ambiente scendono al di sotto del 92%.

Può essere indicata la valutazione medica se con tutte le tecniche in uso il valore della saturazione di ossigeno rimane sotto tale valore. L'interessamento polmonare è ulteriormente compromesso dalla frequente presenza in questi pazienti di inalazioni croniche secondarie a problemi legati alla difficoltà di deglutizione.

Ipo-ventilazione notturna e disturbi respiratori

Nella maggior parte dei pazienti affetti da MNM si manifesta una diminuzione degli scambi gassosi secondaria allo sviluppo di ipo-ventilazione alveolare, con conseguente comparsa di ipercapnia e/o ipossiemia. Queste ultime si manifestano dapprima nel sonno e poi anche durante la fase di veglia. Il sonno determina, infatti, delle modifiche nella funzione e nel controllo del sistema respiratorio che si manifestano come alterazioni degli scambi gassosi; viene, infatti, a mancare il "drive" centrale presente nello stato di veglia e la posizione declive riduce l'efficacia meccanica del sistema torace-addome, con conseguente alterazione degli scambi (5). Le MNM possono associarsi, infatti, a disturbi respiratori del sonno, specialmente nella fase REM. La severità dei disordini respiratori durante il sonno (*sleep-disordered breathing*, SDB) è correlata alla funzionalità polmonare residua. Tali disturbi vanno dalla transitoria presenza di ipopnea durante il sonno REM alla comparsa di ipo-ventilazione, tipica degli stadi avanzati di malattia.

Gli SDB, spesso, precedono di anni l'esordio dell'IR diurna conclamata e portano a disturbi della qualità del sonno, ipossiemia e ritenzione di CO₂ notturna (6).

La poligrafia notturna con la misurazione transcutanea della CO₂ rappresenta un utile strumento di valutazione dell'ipo-ventilazione durante il sonno. Il riscontro di ipoventilazione notturna impone l'utilizzo della ventilazione non-invasiva (NIV) notturna.

La NIV può essere utilizzata come terapia routinaria, anche durante il giorno se necessario, o come strumento palliativo. L'utilizzo della NIV può favorire la riduzione dei ricoveri presso i reparti di terapia intensiva pediatrica e, quando possibile, evitare o ritardare il posizionamento della tracheostomia (7).

Ridotta compliance polmonare e toracica

Dal punto di vista funzionale, i test respiratori sono caratterizzati da un pattern restrittivo con capacità vitale polmonare totale e capacità funzionale residua diminuite, associati a un rapporto conservato tra volume espiratorio forzato nel primo secondo e capacità vitale forzata (indice di Tiffenau). La ridotta *compliance* polmonare e toracica determina, inoltre, l'aumento del carico elastico, per cui questi pazienti presentano, nel tempo, un declino della capacità vitale e un aumento del lavoro respiratorio (8). La cifoscoliosi associata aggrava la malattia polmonare restrittiva, determinando la comparsa di atelettasie e l'interessamento cardiaco (cuore polmonare cronico).

L'ESEMPIO DELLA MALATTIA DI POMPE

La malattia di Pompe è stata descritta per la prima volta nel 1932 da un patologo olandese, Johannes Cassius Pompe, in una bambina di sette mesi con grave debolezza muscolare, cardiomiopatia ipertrofica e accumulo generalizzato di glicogeno (9). La Malattia di Pompe è una malattia neuromuscolare rara, causata da una mutazione del gene che codifica per l'enzima lisosomiale alfa-glucosidasi acida situato sul braccio lungo del cromosoma 17 (17q25.2-q25.3) e che è responsabile della degradazione del glicogeno in glucosio. Il deficit enzimatico porta ad un accumulo eccessivo di glicogeno primariamente all'interno dei lisosomi, ma anche esternamente ad essi, in particolare nei muscoli e, conseguentemente, al progressivo indebolimento di questi ultimi. I muscoli più interessati dalla debolezza muscolare sono quelli addominali, in particolare quelli diaframmatici. Il danno muscolare irreversibile sembra verificarsi quando l'eccessivo accumulo intra-lisosomiale di glicogeno determina la rottura delle membrane lisosomiali con rilascio di glicogeno ed enzimi idrolitici nel citoplasma delle cellule muscolari, con alterazione della struttura delle fibre muscolari (10).

Da un punto di vista clinico, la malattia di Pompe presenta un ampio spettro fenotipico ed è comunemente classificata in una forma *a esordio infantile (IOPD) classica* e una forma *a esordio tardivo (LOPD)*. La IOPD classica rappresenta la forma più grave, esordisce entro i primi dodici mesi di vita, è caratterizzata da cardiomegalia, debolezza muscolare generalizzata ed ipotonia ed è associata a decesso se non trattata entro i primi due anni di vita. La LOPD si presenta dopo il primo anno di vita ed è caratterizzata da progressiva debolezza muscolare scheletrica ed insufficienza respiratoria (10).

Alcuni studi riportano, inoltre, la presenza di SDB nei pazienti affetti da malattia di Pompe (11-12). In essa, analogamente ad altre MNM, l'ipo-ventilazione in fase REM sembra rappresentare la più comune alterazione. I disturbi respiratori nel sonno sono presenti nel 48% dei pazienti e sottesi da debolezza diaframmatica nel 92% dei casi (13). In analogia con altre MNM, vari fattori concorrono all'insorgenza di apnea ostruttiva durante il sonno, in particolare la debolezza dei muscoli dilatatori del faringe, con aumento delle resistenze delle vie aeree superiori, soprattutto nella fase REM caratterizzata da profonda atonia (14).

Gestione dell'insufficienza respiratoria cronica nella malattia di Pompe

L'interesse particolare verso questa patologia nasce dal fatto che per la malattia di Pompe è disponibile in commercio da circa 10 anni una terapia enzimatica sostitutiva con Myozyme™ (alglucosidasi alfa). Pertanto, il *follow-up* respiratorio in tutte le MNM e, in particolare nella malattia di Pompe, assume una significativa rilevanza al fine di prevenire e trattare tempestivamente le complicanze polmonari (15). Le raccomandazioni per un attento monitoraggio della funzione respiratoria includono la valutazione della validità della tosse, l'osservazione del lavoro respiratorio e il monitoraggio dello scambio dei gas.

Test di funzionalità dei muscoli respiratori rappresentano misure indirette della validità della tosse ed includono la misurazione del picco di flusso della tosse e delle pressioni inspiratorie ed espiratorie massime. Il monitoraggio della saturazione notturna di ossigeno con registrazione del tracciato può essere utilizzato per riconoscere episodi di ipossiemia notturna. La

poligrafia notturna con la misurazione transcutanea della CO₂ rappresenta un utile strumento di valutazione dell'ipo-ventilazione durante il sonno.

In considerazione dell'impatto che la cura delle complicanze respiratorie riveste sull'aspettativa e la qualità di vita dei pazienti affetti da malattia di Pompe e di quelli affetti dalle altre MNM, la figura dello pneumologo assume un ruolo centrale nel percorso diagnostico-terapeutico nei confronti di questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Frederic S. Bonsignore, Bongard, Darryl Y Sue. *Current critical care diagnosis & treatment. A Lange medical book*. Current Crit Care Diagnosis Treatment; 268, Milano, Mc Graw-Hill, 2002.
- (2) Hull J, Aniapravan R, Chan E, et al. *British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuro muscular weakness*. Thorax 2012; 67; i1-i40.
- (3) Bach JR. Mechanical insufflation-exsufflation comparison of peak expiratory flows with manually assisted and unassisted coughing techniques. Chest 1993;104:1553-62.
- (4) Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. *Participants of the International Conference on SMA Standard of Care*. J Child Neurol 2007; 22: 1027-1049.
- (5) American Thoracic Society. *Standards and indication for Cardiopulmonary Sleep Studies in Children*. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 866-878.
- (6) Verrillo E, Bruni O, Pavone M, et al. *Sleep architecture in infants with spinal muscular atrophy type 1*. Sleep Med 2014; 15: 1246-1250.
- (7) Neurosci 2006, 26:8622-8632. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, Aloysius A, Morrison L, Main M, Crawford TO, Trela A: Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. J Child Neurol 2007, 22:1027-1049.
- (8) Ambrosino N, Carpenè N, Gherardi M. *Chronic respiratory care for neuromuscular diseases in adults*. Eur Respir J 2009;34:444-51.
- (9) Chien Y, Hwu W, Lee N. *Pompe Disease: Early Diagnosis and Early Treatment Make a Difference*. Pediatrics and Neonatology 2013; 54: 219-27.
- (10) American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease*. Muscle Nerve 2009; 40: 149-160.
- (11) Mellies U, Ragette R, Schwake C, et al. *Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency*. Neurology 2001; 57: 1290-1295.
- (12) Nabatame S, Taniike M, Sakai N, et al. *Sleep disordered breathing in childhood-onset acid maltase deficiency*. Brain Dev 2009; 31: 234-239.
- (13) Culebras A. *Sleep disorders and neuromuscular disease*. Semin Neurol 2005; 25: 33-38.
- (14) Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, et al. *Pompe disease diagnosis and management guideline*. Genet Med 2006; 8: 267-288.
- (15) Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, et al. *Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease*. Muscle Nerve 2012; 45: 319-333.