

L'interessamento respiratorio nelle malattie da accumulo

Marta Piotto^{*1}, Lucia Cerrato¹, Antonella Gambadauro¹, Veronica Fasoli¹, Letizia Ciliberti¹, Youssra Belhaj¹, Agata Capodiferro¹, Mara Lelii², Barbara Madini², Alessia Rocchi³, Maria Francesca Patria^{&2}

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Milano

²Fondazione IRCCS Ca' Granda, SC Pediatria Pneumoinfettivologia, Ospedale Maggiore Policlinico Milano

³Fondazione IRCCS Ca' Granda, SC Pronto Soccorso Pediatrico, Ospedale Maggiore Policlinico Milano

*primo autore; &autore senior

Corrispondenza: Marta Piotto **e-mail:** marta.piotto@unimi.it

INTRODUZIONE

Le malattie da accumulo lisosomiale (LSD) sono un gruppo eterogeneo di patologie metaboliche ereditarie, caratterizzate da un difetto enzimatico nei processi di catabolismo di molecole complesse. L'accumulo del substrato non degradato causa una progressiva disfunzione cellulare con danno multiorgano. Trattandosi di patologie a decorso cronico e progressivo il quadro d'esordio è spesso sfumato e aspecifico, comportando un ritardo diagnostico. Talvolta è proprio l'interessamento tardivo di un singolo organo a rappresentare la chiave per la diagnosi. Il coinvolgimento respiratorio nelle LSD varia a seconda del tipo di molecola e del sito preferenziale di accumulo (vie aeree, parenchima polmonare) e riconosce per lo più tre meccanismi patologici:

- ostruzione delle vie aeree da accumulo e limitata mobilità della gabbia toracica (Mucopolisaccaridosi, MPS);
- debolezza muscolare e pattern restrittivo (malattia di Pompe, PD);
- patologia interstiziale da accumulo alveolare (Gaucher, Niemann-Pick).

La diagnosi precoce è importante in quanto per alcune forme è disponibile una terapia enzimatica sostitutiva (ERT) in grado di rallentare la progressione, senza però agire sul danno d'organo già instauratosi. In Italia lo screening metabolico neonatale non comprende le LSD, eccetto alcune regioni, nelle quali sono attivi progetti pilota di screening per alcune di queste (Fabry, Gaucher, PD, MPS I).

INTERESSAMENTO RESPIRATORIO NELLE MPS

I mucopolisaccaridi o glicosamminoglicani (GAG) sono componenti fondamentali del tessuto connettivo, con funzione di sostegno e regolazione dell'ambiente cellulare. Le MPS sono causate da accumulo di GAG a livello multisistemico. Sebbene siano distinti sette sottotipi, caratteristiche comuni a tutte le forme sono i dismorfismi facciali (tratti grossolani), le disostosi, la visceromegalia e il ritardo mentale. Il coinvolgimento respiratorio è riportato fino al 50-60% dei casi (Figura 1). L'aspetto cardine è un'ostruzione grave e progressiva delle vie aeree superiori e inferiori dovuta all'accumulo di GAG lungo le pareti dell'albero respiratorio e nei tessuti circostanti. Questa ostruzione è particolarmente critica nelle vie aeree superiori, dove l'accumulo di GAG nel tessuto linfatico porta a un'ipertrofia adenotonsillare (AT) severa, peggiorata dalla conformazione facciale caratteristica, che include zigomi prominenti, ispessimento di labbra e gengive, macroglossia, collo corto e radice nasale affossata. Il quadro è spesso complicato da ipoacusia trasmissiva secondaria a otiti effusive e deformità ossiculare. Il fenotipo clinico caratteristico è quello di un bambino che presenta un'ipertrofia AT grave, precoce (<2 anni) e, relativamente al tessuto adenoideo, recidivante al trattamento chirurgico. Le apnee ostruttive (OSAS) sono il disturbo respiratorio del sonno prevalente, colpendo il 70-95% dei pazienti; sono tuttavia descritte apnee centrali per compressione midollare cervicale e disfunzione dei centri regolatori del sonno. L'accumulo di GAG a livello laringo-tracheale provoca, inoltre, stenosi multilivello, peggiorate da una malacia di parete, presente fino all'87% dei casi, che può colpire qualsiasi tratto dell'albero respiratorio (Pires de Mello P., *et al.* *Diagnostics* 2020; 10:37). Il danno alle pareti delle piccole vie aeree porta a un quadro ostruttivo distale con ridotta clearance mucociliare e predisposizione a infezioni polmonari ricorrenti. Le anomalie descritte possono essere aggravate da deformità strutturali di parete toracica, come cifoscoliosi e *pectus carinatum*, e dalla visceromegalia, che compromettono la fisiologica espansione toracica e contribuiscono ad una sindrome restrittiva, anche severa. L'associazione di OSAS con sindrome restrittiva espone al rischio di ipoventilazione notturna e tali dati evidenziano l'importanza

di uno screening precoce. La ERT non ha una significativa efficacia sull'ipertrofia AT o sulle deformità cartilaginee delle vie aeree, ma sembra stabilizzare, almeno nei primi anni, la funzione polmonare, specie se iniziata precocemente. Tuttavia, nel lungo termine, i parametri spirometrici tendono a peggiorare anche in chi è stato sottoposto a regolare terapia (Parini R., *et al.* Int. J. Mol. Sci 2020;21:2975).

INTERESSAMENTO RESPIRATORIO NELLA PD

La PD è causata dal deficit dell'enzima lisosomiale α -glucosidasi acida, che scinde il glicogeno in glucosio. Tale difetto comporta non solo un accumulo di glicogeno ma anche un deficit energetico derivante dal suo mancato utilizzo. La forma "early-onset" si manifesta con interessamento cardiaco (cardiomiopatia ipertrofica), ad esito fatale nei primi anni di vita, se non riconosciuta. La forma "late-onset" è, invece, caratterizzata dal coinvolgimento prevalente di muscoli scheletrici prossimali e respiratori (inspiratori, espiratori, bulbari), oltre a cuore, neuroni e fegato, con gravità dipendente dall'attività enzimatica residua. Il coinvolgimento respiratorio è, in questa forma, sovrapponibile a quello di una malattia di tipo neuromuscolare, ma, a differenza delle forme neuromuscolari classiche, nella PD il coinvolgimento del diaframma è precoce e quello della muscolatura espiratoria, con deficit della tosse, è tardivo e successivo al deficit inspiratorio (Gaeta M., *et al.* Mol. Genet. Metab. 2013;110:290-6). Il deficit di pompa dei muscoli inspiratori e del diaframma porta a un quadro di ipoventilazione e sindrome restrittiva ingravescente. La cifoscoliosi può aumentare il carico respiratorio, precipitando l'ipoventilazione alveolare. Il declino della funzione respiratoria, che inizia con un'ipoventilazione notturna, può successivamente estendersi alle ore diurne, con crescente dipendenza dal supporto ventilatorio, fino a insufficienza respiratoria terminale, che è la prima causa di morte (Fauroux B., *et al.* Front. Pediatr. 2020;8:482). Inoltre, il coinvolgimento dei muscoli bulbari (facciali, faringei e laringei) comporta collasso delle vie aeree superiori in sonno (OSAS nel 30% dei casi) e disfagia, con aumentato rischio di sindrome da aspirazione (Figura 2). Il follow-up respiratorio con la misurazione della forza dei muscoli respiratori (MIP-MEP), dei volumi polmonari (Capacità Vitale con stima del *Postural Drop*; patologico se caduta CV seduto-supino >25%) e lo studio del sonno e della deglutizione, sono fondamentali per monitorare la progressione di malattia e valutare il *timing* di un supporto ventilatorio o di una PEG. Come per le MPS, anche nella PD, la ERT, disponibile dal 2006, è in grado di rallentare, ma non di arrestare, il progressivo declino della funzionalità respiratoria.

INTERESSAMENTO RESPIRATORIO NELLE LIPIDOSI

Le malattie di Gaucher (GD) e di Niemann-Pick (ASMD) sono caratterizzate da disfunzione dei macrofagi, il cui accumulo a livello polmonare comporta un quadro di interstiziopatia. L'interessamento polmonare è molto raro nella GD, ma può essere complicato da ipertensione polmonare e sindrome epatopolmonare secondarie all'infiltrazione vascolare di macrofagi patologici. Nella ASMD l'interstiziopatia si manifesta prevalentemente in età adulta con sintomatologia ingravescente. L'analisi del liquido di lavaggio broncoalveolare e la biopsia polmonare possono essere diagnostiche rilevando la presenza di cellule schiumose/macrofagi. Nella GD la ERT sembra essere poco efficace per scarsa capacità di penetrazione nel polmone, mentre nella ASMD sono in corso trial clinici su adulti sulla prima ERT (olipudase-a) (Borie R., *et al.* Eur. Respir. Rev. 2021;30:200363).

CONCLUSIONI

Le LSD presentano un coinvolgimento respiratorio eterogeneo e una diagnosi precoce, auspicabilmente neonatale, riveste un ruolo cruciale. Il pediatra pneumologo può essere determinante nel processo diagnostico oltre che giocare un ruolo fondamentale nel follow-up, spesso complicato dalla carenza di protocolli standardizzati e dalle difficoltà dei pazienti a eseguire i tradizionali test di funzionalità polmonare per le comorbidità associate. Attenzione va posta allo studio della funzionalità respiratoria, del sonno e, in caso di malattia muscolare, della deglutizione. Un follow-up a lungo termine sarà necessario per comprendere l'impatto della ERT sulla funzionalità respiratoria.

MPS	Ostruzione vie aeree superiori	Ostruzione vie aeree inferiori	Malattia polmonare ostruttiva/restrittiva
I (Hurler, Hurler-Scheie, Scheie)	+++	+++	+++
II (Hunter)	+++	+++	++
III (Sanfilippo)	minima	minima	minima
IV (Morquio)	++	+	+++
VI (Maroteaux-Lamy)	+++	+++	++
VII (Sly)	+++	+++	++
IX (Ialuronidasi-1)*			

Fig. 1: Interessamento respiratorio nelle MPS.

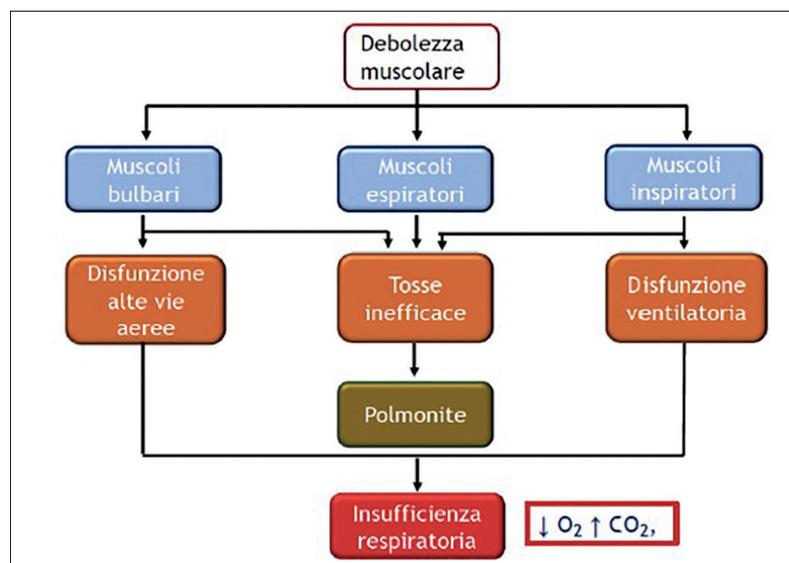


Fig. 2: Interessamento respiratorio nella PD.