



Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale

Malattia di Pompe ***Malattia Rara***

CODICE
RCG060

Versione 1 del 12/12/2025

*Giunta Regionale della Campania Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il
Coordina- mento del Sistema Sanitario Regionale*

INDICE

1. MALATTIA DI POMPE: DATI EPIDEMIOLOGICI, ETIOLOGICI E CLINICI	3
2. OBIETTIVI DEL PDТА	5
3. ANALISI DEL CONTESTO E ANALISI DEI BISOGNI.....	6
4. PERCORSO DIAGNOSTICO E CRITERI DI ENTRATA E DI USCITA DEL PAZIENTE PER LA PRESA IN CARICO	8
5. PERCORSO TERAPEUTICO	17
6. GESTIONE DI EVENTI ACUTI IN EMERGENZA/URGENZA	20
7. TELEMEDICINA	21
8. TRANSIZIONE.....	22
9. INDICATORI SECONDO LA FASE DEL PDТА E INDICATORI DI PROCESSO.....	23
10. ESENZIONE	23
11. ANALISI DELLE CRITICITÀ E IDENTIFICAZIONE DEGLI OSTACOLI LOCALI ALL'APPLICAZIONE DEL PDТА.....	24
12. GRUPPO DI LAVORO PER LA STESURA PDТА	25
13. GRUPPO DI VALIDATORI PDТА	26
14. BIBLIOGRAFIA	27
15. SITOGRAFIA	31
ALLEGATO A: PRESIDИ DELLA RETE – CENTRI CERTIFICATORI	
ALLEGATO B: PROTOCOLLO DI TERAPIA	

1. MALATTIA DI POMPE: DATI EPIDEMIOLOGICI, ETIOLOGICI E CLINICI

DEFINIZIONE

La malattia di Pompe o glicogenosi di tipo II (GSD II) (OMIM #232300) è una rara malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva determinata da mutazioni del gene GAA che comportano il deficit dell'enzima alfa-1-4 glucosidasi acida (GAA).

La GAA idrolizza i legami glucosidici 1,4 e 1,6 del glicogeno. Questa funzione è necessaria per la degradazione del glicogeno nei lisosomi. Pertanto, mutazioni del gene GAA, che determinano un'attività carente o del tutto assente dell'enzima GAA, si traducono in un accumulo di glicogeno nei lisosomi di diversi tessuti e tipi di cellule ed in particolare nelle cellule muscolari cardiache, scheletriche e lisce. L'accumulo di glicogeno innesca alterazioni cellulari secondarie, tra le quali disfunzione del sistema autofagico, stress ossidativo e disfunzione mitocondriale, che contribuiscono alla fisiopatologia della malattia.

Sul piano clinico la conseguenza più rilevante del deficit di GAA e dell'accumulo lisosomiale è una severa e progressiva miopatia, altamente invalidante, responsabile di disabilità motoria ed insufficienza respiratoria, che si associa ad una ridotta aspettativa di vita soprattutto nelle forme ad esordio più precoce.

Tabella 1 – Tabella abbreviazioni

ALT	alanina aminotransferasi
AST	aspartato aminotrasferasi
CK	creatin-chinasi
CRIM	cross-reactive immunologic material (materiale con reattività immunologica crociata)
DBS	dried blood spot (goccia di sangue essiccata)
DXA	dual-energy X-ray absorptiometry
ERT	Enzyme replacement therapy (terapia enzimatica sostitutiva)
ECG	Elettrocardiogramma
LDH	lattato-deidrogenasi
GSD II	glycogen storage disease type II (glicogenosi tipo II)
GAA	alfa glucosidasi acida
IgE	immunoglobuline E
IOPD	Infantile-Onset Pompe Disease (Malattia di Pompe infantile)
LOPD	Late-Onset Pompe Disease (Malattia di Pompe ad esordio tardivo)
LEA	livelli essenziali di assistenza

MMT	Manual Muscle Testing
MRC	Medical Research Council Scale for Muscle Strength
6-MWT	six-minute walking test (test del cammino di 6 minuti)
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
MMG	Medico di Medicina Generale
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
PDR	Presidi della Rete
PEG	percutaneous endoscopic gastrostomy (gastrostomia endoscopica percutanea)
PLS	Pediatra di libera scelta
RMN	Risonanza magnetica nucleare
SNP	single nucleotide polymorphism

EPIDEMIOLOGIA

La malattia di Pompe ha una frequenza stimata che varia tra 1:40.000 e 1:46.000, con un'incidenza di circa 1:57.000 per la forma adulta e 1:138.000 per la forma infantile.

I programmi di screening neonatale in atto in alcuni paesi stanno modificando queste stime, indicando tassi di incidenza maggiori. In specifici paesi e gruppi etnici, come ad esempio a Taiwan, il tasso di incidenza è più elevato (1:17.000).

DIAGNOSI

La presentazione clinica della malattia di Pompe è molto eterogenea; la gravità della malattia, l'età di esordio ed il grado di progressione sono in genere inversamente correlati all'attività residua della GAA. Sebbene lo spettro delle manifestazioni della malattia sia un "continuum", sono state identificate tradizionalmente le seguenti forme:

1. Malattia di Pompe infantile (Infantile-Onset Pompe Disease, IOPD)

La forma infantile classica si manifesta precocemente, entro i 12 mesi di vita. Il quadro clinico è caratterizzato da un'ipotonìa grave e progressiva e da cardiomiopatia ipertrofica. Sono inoltre presenti insufficienza respiratoria con progressiva perdita di ventilazione indipendente, disturbi della deglutizione, macroglossia, moderata epatomegalia, ritardo nell'acquisizione delle tappe motorie ed aumento dei livelli di creatin-chinasi (CK). Tale malattia, se non diagnosticata e trattata precocemente, porta a exitus entro il primo o secondo anno di vita. Sono anche descritte osteopenia e osteoporosi nei bambini affetti, legate

all'immobilizzazione del paziente, e anomalie della sostanza bianca alla risonanza magnetica dell'encefalo.

L'introduzione della terapia enzimatica sostitutiva ha modificato sostanzialmente il quadro clinico della forma infantile classica, soprattutto a livello cardiaco, con una prolungata sopravvivenza in circa il 60% dei pazienti trattati, generando così un nuovo fenotipo (Infantile-Onset Pompe disease long-term survivors).

Esistono inoltre forme infantili atipiche che esordiscono entro i primi due anni di vita con ipotonia generalizzata, lieve ingrossamento del fegato, infezioni respiratorie ricorrenti (dovute a malattie cardiache e ipotonia), macroglossia. L'ipertrofia cardiaca è per lo più meno prominente rispetto alla forma classica o assente. Lo sviluppo delle tappe motorie è ritardato.

2. Malattia di Pompe ad esordio tardivo (Late-Onset Pompe Disease, LOPD)

Il fenotipo della malattia di Pompe ad esordio tardivo è estremamente ampio ed è generalmente associato ad una progressione della malattia più lenta. I sintomi possono presentarsi a qualsiasi età ma compaiono soprattutto dopo il primo anno di vita, durante l'infanzia o l'età adulta. Di norma si manifesta miopatia prossimale (cingolo degli arti) che porta ad una progressiva disabilità motoria, per lo più senza intaccare la funzione cardiaca. L'interessamento dei muscoli respiratori può verificarsi all'inizio del decorso della malattia. A causa del coinvolgimento del diaframma, la funzione polmonare in posizione supina può essere più compromessa che in posizione eretta. Il coinvolgimento respiratorio può essere accompagnato da cefalea, sonnolenza e/o dispnea.

2. OBIETTIVI DEL PDTA

Gli obiettivi del PDTA per la patologia comprendono:

- definire le modalità e le procedure diagnostiche, inclusa la diagnosi molecolare, per la conferma della diagnosi clinica e la definizione della prognosi;
- definire le modalità per la valutazione dei fattori di rischio e i fattori di severità;
- definire le modalità per la valutazione della condizione clinica del paziente affetto dalla patologia, il suo stato ed eventuali complicanze, in base agli esiti dei principali esami diagnostici;
- specificare la presenza di un coinvolgimento multisistemico e le potenziali comorbidità in base alla storia della patologia;

- indicare le terapie farmacologiche e le modalità di accesso alle stesse;
- indicare le terapie non farmacologiche e gli interventi di supporto;
- definire le modalità per instaurare il trattamento farmacologico presso strutture regionali, quando previsto;
- definire i programmi mirati al monitoraggio della progressione della malattia, del follow-up e del trattamento (efficacia ed eventuali effetti indesiderati) dei pazienti;
- promuovere e migliorare il processo di transizione dalla cura pediatrica a quella adulta di pazienti;
- programmare un counseling genetico per l'individuazione di tutti i casi in una famiglia con un caso indice;
- favorire l'accesso dei pazienti a risorse avanzate ed innovative, sia in campo diagnostico, che terapeutico.

Ad essi si associano gli obiettivi della stesura dei PDTA come da allegato A del Decreto n.32 del 25/03/2019 Regione Campania:

1. eliminare/contenere la variabilità non necessaria sia nella fase diagnostica che terapeutica, che può determinare in appropriatezza nell'offerta assistenziale;
2. assicurare la continuità, il coordinamento dell'assistenza e la riconciliazione terapeutica;
3. ridurre al minimo i rischi per i pazienti;
4. migliorare gli esiti delle cure;
5. eliminare il più possibile ritardi e sprechi.

Il PDTA è altresì in accordo con gli obiettivi assistenziali e terapeutici segnalati dalla letteratura medica e dalle linee guida internazionali più recenti.

3. ANALISI DEL CONTESTO E ANALISI DEI BISOGNI

Visto il numero di pazienti, che dalla stima del registro alla data del 08/12/2025 risultano essere 35 residenti in Campania con Malattia di Pompe (è possibile tale dato sia sottostimato in assenza di un percorso regolamentato, per cui, alla luce del presente PDTA, sarà cruciale il monitoraggio dello stesso al fine di una stima epidemiologica) e dato il coinvolgimento multisistemico della patologia che richiede un'assistenza multispecialistica, anche a causa

della possibile grave disabilità motoria e respiratoria, nonché considerato il forte impatto sulla salute dei pazienti, sulla loro qualità di vita e su quella dei caregivers, è indispensabile:

1. Creare una rete tra i diversi distretti (inter- e sovra-distrettuale) e i diversi professionisti coinvolti. Poiché vi è la necessità di specifici esami per la diagnosi, nonché di un piano terapeutico adatto alle condizioni cliniche generali del paziente, è opportuno favorire un'iniziale convergenza dal territorio alle unità operative dedicate dei Presidi della Rete (PDR) regionale Malattie Rare. Tale passaggio può avvenire grazie alla collaborazione con gli specialisti del territorio, i medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta, che potranno mettersi in contatto con le strutture di riferimento mediante i riferimenti riportati nel sito dedicato del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania (www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania, www.malattierarecampania.it).

Nei Presidi della Rete è prevista la presenza di personale dedicato al coordinamento dei passaggi diagnostico-terapeutici per l'inquadramento del paziente (*disease manager*).

I nominativi dei *disease manager* sono consultabili nel sito sopra riportato. Inoltre, sarà cura del *disease manager* informare della diagnosi e del programma di trattamento e monitoraggio il medico di medicina generale/pediatra di libera scelta.

2. Garantire un approccio multidisciplinare, coinvolgendo professionisti di ambiti specialistici diversi. Ogni PDR conta su un team multidisciplinare i cui componenti gestiscono gli aspetti diagnostici e terapeutici a seconda del quadro clinico del singolo paziente (es. presenza di comorbidità, complicanze, supporto psicologico), nonché gli aspetti legati alla fase di transizione, al fine di garantire appropriata ed adeguata governance del paziente dalla fase pediatrica a quella adulta.

3. Fornire al paziente un percorso strutturato per i successivi follow-up. Nel PDR, il *disease manager* si occuperà di informare il paziente sui successivi passaggi diagnostici e/o terapeutici da eseguire e di contattare, se necessario, professionisti del team multidisciplinare, di mantenere i contatti con gli specialisti del territorio, i pediatri di libera scelta e i medici di medicina generale.

4. Potenziare i rapporti con le associazioni dei pazienti al fine di diffondere il PD TA in maniera capillare, informando il maggior numero di persone possibile.

A tal fine si rendono necessarie le seguenti risorse:

1. Risorse logistiche: ambulatori dedicati, indicazioni precise per accedere all'ambulatorio; accesso dei pazienti a strutture sovradistrettuali,
2. Risorse tecnologiche: supporto e sistema informatico per la prenotazione e collegamento con il registro regionale malattie rare per la certificazione del paziente;
3. Risorse umane: personale medico e infermieristico specializzato e dedicato, per ogni presidio della rete, già dipendente a tempo indeterminato dell'Azienda, ovvero da reclutare nell'ambito delle facoltà assunzionali già autorizzate nei Ptfp 2023 - 2025.

4. PERCORSO DIAGNOSTICO E CRITERI DI ENTRATA E DI USCITA DEL PAZIENTE PER LA PRESA IN CARICO

PERCORSO DIAGNOSTICO

Il CASE MANAGER è rappresentato dal Medico di Medicina Generale (MMG) o dal Pediatra di libera scelta (PLS) del paziente che, come riportato dal DCA 48 del 27/10/2017 della regione Campania, "sarà informato degli esiti e condividerà con il DISEASE MANAGER i passaggi necessari del processo diagnostico". Il DISEASE MANAGER è rappresentato dal pediatra che si occupa della specifica patologia (PEDIATRA METABOLISTA) per i pazienti in età pediatrica o il NEURO(MIO)LOGO o il GENETISTA per i pazienti adulti.

Nello specifico, l'iter diagnostico prevede:

1. Visita presso il PLS/MMG o medico specialista non appartenente al PDR o referente di Pronto Soccorso che, valutando il paziente, rileva la presenza di segni e sintomi suggestivi di malattia di Pompe come:

a) *nelle forme ad esordio infantile*, gli elementi clinici più significativi, e che vanno tenuti in considerazione, soprattutto se in associazione, sono:

- marcata ipotonia generalizzata;
 - presenza di una cardiomiopatia ipertrofica (documentata con un'ecografia cardiaca) con possibile scompenso cardiaco secondario;
 - insufficienza respiratoria secondaria all'ipotonia ed alla cardiomiopatia.
- Tali manifestazioni possono essere eventualmente associate a:
 - moderata epatomegalia;

- macroglossia;
- disturbi della deglutizione;
- ritardo nell'acquisizione delle tappe motorie;
- aumento dei livelli di creatinichinasi (CK).

b) nelle forme ad esordio più tardivo la principale manifestazione di presentazione è:

- miopatia scheletrica (prevalentemente ai cingoli), specie seprogressiva. La cardiomiopatia è generalmente assente.

2. Previo contatto del PLS/MMG o dello specialista non appartenente al PDR che ha posto il sospetto di malattia, il paziente viene inviato al PDR dove accede con visita specialistica oppure, se le condizioni dei pazienti lo richiedono, mediante accesso a ricovero ordinario.

3. Lo specialista del PDR (*Disease Manager*) valuterà il sospetto di malattia di Pompe, attraverso esame clinico e anamnestico del paziente.

Valutazione clinica:

- esame fisico e neurologico;
- parametri auxologici;
- valutazione neuromuscolare motoria e funzionale con test specifici (MMT- MRC, 6-MWT, timed tests) (solo in pazienti collaboranti ed in grado di sottoporsi al test);
- valutazione cardiologica (nelle forme infantili)
- valutazione fisiatrica;
- valutazione psicologica.

4. Se confermato sulla base degli elementi clinici il sospetto di malattia di Pompe, il *Disease Manager* prescrive le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi e al management del paziente. Gli esami di laboratorio includono:

Indagini di laboratorio

Routine biochimica: CK, ALT, AST, emocromo, indici nutrizionali. I livelli ematici di CK possono aumentare da 1,5 a 5 volte i limiti superiori della norma.

I test di laboratorio di primo livello mostrano generalmente sia nelle forme infantili che nelle forme ad esordio tardivo un aumento di CK, (talvolta con aumento delle transaminasi AST

e ALT ma con normali valori di gamma-GT), della mioglobinemica e della lattato-deidrogenasi (LDH). In alcuni soggetti, prevalentemente adulti, i valori di CK possono invece mantenersi entro il range di normalità.

Indagini strumentali essenziali:

- Elettrocardiogramma (ECG);
- Ecografia cardiaca;
- Radiografia (RX) del torace;
- Holter cardiaco (per eventuali aritmie);
- Spirometria. Le indagini spirometriche possono essere effettuate solo in pazienti collaboranti e in grado di sottoporsi al test;
- Pulsossimetria;
- Ecografia addome (possibile epatomegalia);
- Audiometria (nei pazienti ad esordio infantile).

Accertamenti complementari che contribuiscono alla definizione del quadro clinico (da effettuare se possibile e/o se necessario in base alla situazione clinica) su indicazione del PDR, considerando che alcuni di questi non sono previsti secondo gli attuali LEA.

In aggiunta alle indagini essenziali, possono essere effettuate ulteriori indagini utili per una valutazione basale:

- Biopsia dei tessuti molli/muscoli per valutare l'aspetto istologico e per dosaggio enzimatico. La biopsia muscolare è indicata esclusivamente nelle forme a esordio tardivo per finalità connesse ad una diagnosi differenziale con altre miopatie.

La biopsia muscolare permette di valutare le alterazioni morfologiche, l'accumulo di glicogeno e il grado di compromissione del sistema autofagico. Le alterazioni morfologiche non sono sufficienti a porre la diagnosi definitiva di malattia di Pompe e devono obbligatoriamente essere confermate con una diagnosi enzimatica e/o molecolare.

- Test psicometrici in rapporto all'età (nelle forme infantili);
- Polisonnografia;
- Studio del transito esofageo;
- Ecodoppler aorta addominale;
- Test acuità visiva;
- Valutazione stato nutrizionale, apporto proteico;

- Risonanza magnetica nucleare (RMN) muscolare; (non in LEA);
- RMN encefalo (nelle forme infantili, compatibilmente con le condizioni cliniche del paziente e considerando le possibili controindicazioni alla sedazione);
- Angio-RM del distretto vascolare intracranico (solo nel sospetto di rischio di eventi vascolari);
- DXA total body (possible osteopenia);
- Rx cervicale e Rx dorsale per possibili deformità spinali (in presenza di segni clinici);
- Valutazione della parola e della funzione oromotoria mediante batterie di valutazione per l'intelligibilità della parola, l'articolazione disordinata e l'ipernasalità.

Conferma della diagnosi

Secondo un Consensus Europeo, la combinazione di un test enzimatico dell'attività GAA patologico e una conferma genetica rappresenta il *gold standard* per la diagnosi della malattia di Pompe.

Diagnosi enzimatica

La conferma della diagnosi avviene attraverso un dosaggio biochimico dell'attività enzimatica della GAA. Nelle forme infantili classiche, l'attività della GAA è profondamente ridotta o assente, mentre nelle altre forme si riscontrano diversi livelli di attività residua.

Il dosaggio può essere effettuato su linfociti ottenuti da prelievo di sangue periferico, in colture di fibroblasti cutanei da biopsia cutanea, o su tessuto muscolare prelevato con biopsia e congelato, presso laboratori con specifica esperienza nella diagnostica enzimatica della Malattia di Pompe.

Il dosaggio su goccia di sangue raccolto su cartoncino di Guthrie (dried blood spot - DBS) è un metodo rapido di screening, che identifica i casi sospetti per i quali comunque deve obbligatoriamente essere effettuato un secondo test di conferma o diagnosi molecolare.

In rari pazienti, soprattutto di origine asiatica, la diagnosi è complicata dalla presenza di pseudo-deficit enzimatici.

Analisi molecolare

L'analisi molecolare del gene GAA è essenziale per un'ulteriore conferma diagnostica e per la consulenza genetica.

Inoltre, considerando le attuali conoscenze sulle correlazioni genotipo-fenotipo, la caratterizzazione molecolare può fornire informazioni sulla prognosi.

La pratica comune ai fini della diagnosi genetica è il sequenziamento secondo metodica di Sanger. Recentemente, approcci basati su tecniche di next-generation sequencing (NGS) si sono rivelati utili nella identificazione di pazienti con malattia di Pompe in gruppi di pazienti con miopatie. Quando le procedure standard sono insufficienti, possono essere necessari metodi molecolari aggiuntivi per convalidare la diagnosi della malattia di Pompe, come test di splicing, MLPA, analisi di regioni non codificanti fiancheggiando gli esoni, SNP array.

Analisi dello stato CRIM (Cross-Reactive Immunologic Material) (non in LEA)

L'analisi della presenza di materiale immunologicamente correlato alla proteina GAA è molto importante nei pazienti con forme infantili. L'assenza di materiale CRIM (stato CRIM-) indica che la proteina GAA è totalmente assente. Di conseguenza, pazienti CRIM- trattati avviati al trattamento con terapia enzimatica sostitutiva con alglucosidasi alfa mediante infusione hanno elevate probabilità di sviluppare anticorpi contro la proteina esogena somministrata a scopo terapeutico, e di sviluppare reazioni immunologiche anche gravi.

Lo stato CRIM può essere determinato con analisi di western blot su tessuto o su cellule (linfociti, fibroblasti).

Diagnosi prenatale e counseling genetico

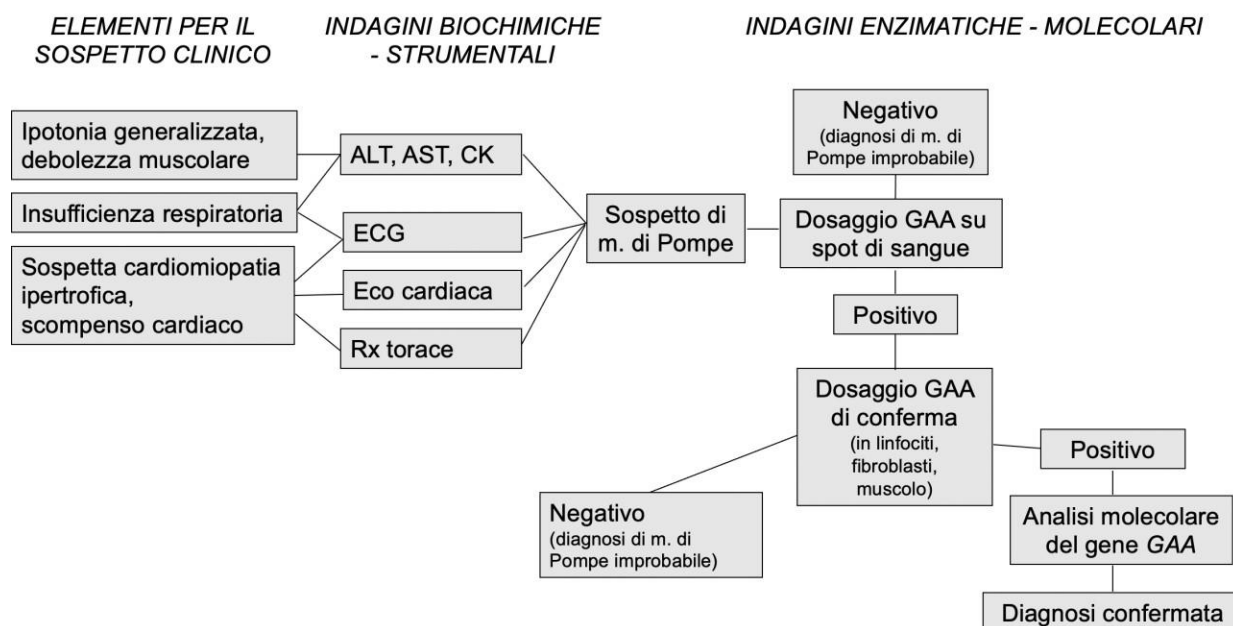
Una volta raggiunta la diagnosi definitiva di malattia, è necessario fornire counseling genetico per i familiari del paziente, al fine di definire il rischio di ricorrenza ed un eventuale percorso finalizzato ad una diagnosi prenatale.

La diagnosi prenatale di malattia di Pompe è possibile. A tal fine i villi coriali rappresentano il materiale migliore.

In Campania il counseling genetico e servizi finalizzati alla diagnosi prenatale caso indice sono disponibili presso la AOU Federico II, Dipartimento Materno-Infantile e la UOC di Genetica Medica.

Di seguito la flow-chart del percorso diagnostico del paziente con Malattia di Pompe.

Percorso diagnostico per la m. di Pompe



Legenda: In presenza di uno o più elementi per il sospetto clinico, a seconda della forma clinica, l'algoritmo indica in maniera schematica il percorso diagnostico di conferma di malattia di Pompe, le indagini volte ad una migliore definizione del sospetto e le indagini necessarie per la conferma della diagnosi (dx) (dosaggio enzimatico e diagnosi molecolare).

5. Se confermata la diagnosi di malattia rara, il *Disease Manager* provvederà a:

- inserire il paziente all'interno del Registro campano per le MR e rilasciare la certificazione di malattia rara (cod. RCG060);
- definire protocollo di terapia (come da allegato B);
- contattare gli altri membri del team multidisciplinare per inquadramento specialistico;
- impostare il follow-up.

6. Il paziente (o suoi genitori/ tutore legale) recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato di Malattia Rara, potrà ottenere il codice di esenzione. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

CRITERI DI ENTRATA: diagnosi confermata di Malattia di Pompe

Il paziente con Malattia di Pompe viene indirizzato al PDR, dove, a seconda della complessità, verrà seguito con una gestione interna o esterna, dal team multidisciplinare della struttura.

Il team multidisciplinare comprende i seguenti specialisti:

- PEDIATRA METABOLISTA, NEURO(MIO)LOGO, MEDICO GENETISTA (ciascuno di questi
- può svolgere anche il ruolo di DISEASE MANAGER a seconda dell'età del paziente);
- CARDIOLOGO ADULTO E PEDIATRICO (in particolare per pazienti ad esordio infantile);
- ORTOPEDICO;
- FISIATRA, FISIOTERAPISTA;
- PNEUMOLOGO;
- DIETISTA;
- OCULISTA;
- OTORINO;
- INTERNISTA;
- PSICOLOGO;
- LOGOPEDISTA

Altri specialisti (chirurgo, anestesista, audiologo, gastroenterologo) possono entrare nel team in base alle necessità specifiche relative alla gestione del singolo paziente.

La malattia di Pompe è una patologia degenerativa cronica il cui andamento è progressivo nel tempo. Resta inteso che il paziente è tenuto a seguire il calendario di follow-up stabilito dal *disease manager*.

Il follow-up sarà eseguito, in regime ambulatoriale, nel PDR e coordinato dal *Disease Manager*, tenendo informato il PLS/MMG (*Case Manager*).

In particolare, dovranno essere effettuate, secondo le tempistiche indicate:

Valutazioni cliniche:

- esame fisico e neurologico (ogni 6-12 mesi);
- parametri auxologici (ogni 6-12 mesi).
- valutazione neuromuscolare motoria e funzionale con test specifici (MMT-MRC, 6-MWT, timed tests) (ogni 6-12 mesi);
- valutazione fisiatrice (ogni 6 mesi);
- valutazione psicologica (piano individualizzato da definire su base personalizzata).
- Valutazione della parola e della funzione oromotoria mediante batterie di valutazione per l'intelligibilità della parola, l'articolazione disordinata e l'ipernasalità.

Indagini di laboratorio

- Routine biochimica (CK, ALT, AST, emocromo, indici nutrizionali, ogni 6 mesi);
- Dosaggio periodico degli anticorpi anti GAA (almeno una volta all'anno o in presenza di segni di insufficiente risposta alla terapia e di progressione della malattia). (Non in LEA)

Indagini strumentali:

- Elettrocardiogramma (ECG); (ogni 3 mesi nel paziente infantile con cardiomiopatia, fino a normalizzazione, poi ogni 6 mesi – anno; ogni 2 anni nelle forme giovanili e dell'adulto senza coinvolgimento cardiaco precedentemente documentato);
- Ecografia cardiaca; (ogni 3 mesi nel paziente infantile con cardiomiopatia, fino a normalizzazione; poi ogni 6 mesi – anno; ogni 2 anni nelle forme giovanili e dell'adulto senza coinvolgimento cardiaco precedentemente documentato);
- Radiografia (RX) del torace (da effettuare solo se necessario, in base alla valutazione clinica);
- Holter cardiaco (per eventuali aritmie) (da ripetere dopo la prima osservazione solo se necessario, in base alla valutazione clinica);

- Spirometria; se possibile monitoraggio notturno cardiorespiratorio (in pazienti collaboranti e in grado di sottoporsi al test) (ogni anno, salvo cambiamento delle condizioni cliniche);
- Ossimetria (ogni 6 mesi o in presenza di segni clinici di allarme);
- Ecografia addome (ogni 12 mesi);
- Audiometria (nei pazienti ad esordio infantile) (da effettuare solo se necessario, in base alla valutazione clinica).

Accertamenti complementari:

- Risonanza magnetica nucleare (RMN) muscolare (se possibile, ogni 4-6 anni, a giudizio del medico del PDR, ed in base al quadro clinico); (non in LEA);
- RMN encefalo (nelle forme infantili, in rapporto alla situazione clinica, a giudizio del medico del PDR e compatibilmente con le condizioni cliniche del paziente e considerando le controindicazioni alla sedazione);
- Angio-RM del distretto vascolare intracranico (solo in caso di sospetto di eventi vascolari);
- Videofluorografia o transito esofageo (se richiesto in base alle condizioni cliniche del paziente, ad esempio apparente peggioramento della capacità di deglutire, infezioni polmonari da possibile ab ingestis);
- Ecodoppler aorta addominale (ogni 2-4 anni);
- test di livello (nei pazienti infantili ogni 2 anni e/o in rapporto alla situazione clinica, a giudizio del medico del PDR);
- acuità visiva (se richiesto in base alle condizioni cliniche del paziente);
- valutazione stato nutrizionale, apporto proteico (ogni 6-12 mesi);
- DXA scan (ogni 2-4 anni);
- Rx torace e rachide per possibili deformità spinali (solo in presenza di segni clinici e a giudizio del medico del PDR).

CRITERI DI USCITA:

In caso di mancata conferma della diagnosi di malattia di Pompe mediante analisi enzimatica e/o diagnosi molecolare, il paziente viene riaffidato alle cure del PLS/MMG.

5. PERCORSO TERAPEUTICO

Trattamenti farmacologici

La terapia enzimatica sostitutiva (Enzyme replacement therapy, ERT) a lungo termine, con i principi attivi alglucosidasi alfa, avalglucosidasi alfa e la combinazione di cipaglucosidasi alfa con lo stabilizzatore enzimatico miglustat, rappresenta ad oggi l'unica opzione terapeutica specifica approvata per la malattia di Pompe. La ERT è risultata efficace nel modificare significativamente il decorso della malattia sia nei pazienti affetti dalla forma ad insorgenza infantile, sia nelle forme ad esordio tardivo.

La ERT per i pazienti affetti da forme infantili dovrebbe essere iniziata il prima possibile. Per le forme ad esordio tardivo sono stati definiti a livello europeo criteri per l'inizio della terapia, secondo i quali la terapia va generalmente iniziata in presenza delle prime manifestazioni cliniche.

Lo stato CRIM è un importante fattore che influisce sulla risposta alla ERT con alglucosidasi alfa: nei pazienti con CRIM- l'enzima ricombinante usato per la ERT, è riconosciuto come proteina non-self dal sistema immunitario dei pazienti, con conseguente sviluppo di titoli anticorpali neutralizzanti che ne riducono l'efficacia o portano allo sviluppo di reazioni anafilattiche IgE-mediate. Anticorpi neutralizzanti possono tuttavia svilupparsi anche in alcuni pazienti CRIM positivi. È pertanto raccomandabile monitorare periodicamente i livelli di tali anticorpi, soprattutto nel sospetto di mancata o insufficiente risposta alla ERT. Quando necessario vanno praticati protocolli off-label di induzione di immunotolleranza. Tali protocolli prevedono l'utilizzo di rituximab, metothrexate ed immunoglobuline ev.

La terapia della cardiomiopatia tipica della forma infantile è guidata dalla sintomatologia. Per il trattamento della severa ipertrofia ventricolare associata alla concomitante ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro (cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva) vengono utilizzati i farmaci beta- bloccanti (propranololo). Il propranololo può essere altresì impiegato per la gestione delle aritmie. L'accumulo di glicogeno può coinvolgere anche il sistema di conduzione cardiaca; la contemporanea presenza di ipertrofia miocardica e di una pressione

di perfusione coronarica già labile rendono i pazienti suscettibili allo sviluppo di aritmie ventricolari e sopraventricolari. Sono inoltre note una associazione tra la malattia di Pompe ad esordio infantile e ritmi di pre-eccitazione come la sindrome di Wolff-Parkinson-White.

Può essere indicata la terapia farmacologica con ACE inibitori, beta-bloccanti e diuretici, ma questi farmaci devono essere usati con cautela da un cardiologo esperto nel trattamento di pazienti pediatrici con insufficienza cardiaca.

Si rimanda all'allegato B: Protocollo di terapia.

Vaccinazioni

Nella malattia di Pompe il calendario vaccinale è il medesimo di ogni altro cittadino, senza indicazioni diverse rispetto a quelle usuali, senza particolari controindicazioni. Sono consigliate anche le vaccinazioni facoltative: anti-pneumococcica, anti-influenzale ed eventualmente la somministrazione di Palivizumab, secondo la Legge 648/96, per la prevenzione dell'infezione da virus respiratorio sinciziale nel primo anno di vita.

Le vaccinazioni possono essere effettuate anche in strutture diverse dal presidio che ha in carico il paziente.

Terapia del dolore

Nei pazienti che necessitano di terapia antalgica, la presa in carico avverrà da parte dei centri della Rete regionale di terapia del dolore, istituita con DCA n. 22 del 10.03.2015, e seguirà l'iter previsto dagli stessi, in collaborazione con il *disease manager*. La terapia del dolore verrà inoltre erogata seguendo le modalità già in essere, indipendentemente dal possesso del codice di esenzione per malattia rara.

Trattamenti non farmacologici

In aggiunta alla terapia farmacologica è raccomandabile associare terapie palliative, riabilitative, di supporto e chirurgiche per gestire problemi polmonari, cardiaci, muscoloscheletrici, neurologici, gastrointestinali e psicologici.

Gli interventi terapeutici non farmacologici includono:

a) Terapie chirurgiche

Tipo di intervento potenzialmente richiesto in pazienti con malattia di Pompe:

- allungamento tendineo;

- eventuale posizionamento di accesso vascolare a lunga permanenza per ERT;
- eventuale intervento ortopedico per correzione scoliosi del rachide;
- tracheostomia;
- gastrostomia endoscopica percutanea (PEG);
- qualunque tipo di intervento sia necessario per la sopravvivenza e/o il miglioramento della qualità di vita del paziente.

La contemporanea presenza della cardiomiopatia ipertrofica e dell'insufficienza respiratoria, comportano significativi rischi anestesilogici e richiedono un delicato equilibrio emodinamico durante l'induzione e il mantenimento dell'anestesia. L'anestesia generale, pertanto, dovrebbe essere utilizzata solo se strettamente necessaria e sostituita da anestesi locoregionali ove possibile.

È necessario quindi che l'anestesia venga condotta dopo una attenta valutazione delle condizioni cliniche del paziente, da personale esperto e in un presidio dotato di ogni strumento e farmaco per la rianimazione.

Un'attenta valutazione pre-operatoria è necessaria, in ogni caso, in tutti i pazienti con malattia di Pompe, soprattutto in coloro che possono avere una insufficienza respiratoria ancora subclinica, ma che può slatentizzarsi e scompensarsi proprio durante o al risveglio da anestesia generale.

I pazienti devono essere pertanto sottoposti ad una valutazione preoperatoria che comprenda, oltre a un ECG, l'ecocardiografia per valutare il volume della cavità ventricolare ed eventualmente la misurazione dell'indice di massa ventricolare sinistra, un Holter pressorio e qualunque ulteriore esame necessario alla valutazione corretta del rischio procedurale. Il paziente deve inoltre avere un adeguato monitoraggio postoperatorio per evitare complicanze.

Dal punto di vista respiratorio, la debolezza muscolare può comportare collasso lobare polmonare per compressione cardiaca delle vie aeree o polmoniti da inalazione. La complicanza più comune nel periodo peri-operatorio è rappresentata dalla desaturazione <90% causata dal coinvolgimento del diaframma, che provoca una riduzione della capacità vitale forzata soprattutto in posizione supina.

b) Piano Riabilitativo

Per la malattia di Pompe è indicata una fisioterapia riabilitativa psicomotoria nei bambini e di tipo aerobico submassimale negli adulti. È importante l'aspetto preventivo con stretching, controllo della postura e monitoraggio dell'eventuale scoliosi. In alcuni casi di forme infantili è indicata la riabilitazione cardiologica e/o respiratoria. La riabilitazione respiratoria è necessaria anche nei casi con forme ad esordi tardivo con interessamento respiratorio.

Se vi è indicazione, i medici specialisti del team del presidio di riferimento (PDR) stileranno un piano riabilitativo individuale per poter effettuare la fisioterapia in modo continuativo, oltre a prescrivere eventuali ausili. I piani riabilitativi personalizzati sono definiti in modo multidisciplinare in base alle esigenze del paziente. Nella definizione del piano di riabilitazione più adeguato al soggetto devono essere presi in considerazione:

- livello di adeguatezza del paziente e/o del caregiver nell'attuazione del progetto riabilitativo personalizzato;
- frequenza e durata degli interventi riabilitativi: tali parametri variano a seconda della necessità del paziente e sono di norma effettuati sul territorio.

Se necessario, in base alle valutazioni periodiche, verrà avviato un piano riabilitativo della funzione oromotoria e del linguaggio.

Per la prescrizione e l'erogazione di assistenza protesica nonché per la prescrizione e la fornitura gratuita di protocolli di nutrizione artificiale domiciliare si rimanda alla normativa nazionale e regionale in vigore.

6. GESTIONE DI EVENTI ACUTI IN EMERGENZA/URGENZA

Alcuni pazienti con malattia di Pompe possono necessitare di interventi in regime di urgenza, ad esempio in caso di insufficienza respiratoria acuta e necessità di ventilazione assistita o in caso di scompenso cardiaco. Tali necessità devono essere affrontate riferendo paziente al pronto soccorso più vicino, possibilmente in strutture dotate di terapie intensive, con modalità che dipendono dalle situazioni e dalle condizioni cliniche del singolo paziente.

L'insufficienza respiratoria acuta è la causa di morte più frequente, indipendentemente dalla velocità di progressione della malattia ed è comunemente conseguenza di un'infezione delle vie respiratorie in pazienti con preesistente deficit ventilatorio.

La gestione dell'insufficienza respiratoria acuta include misure standard, tra cui:

- Ventilazione meccanica, preferibilmente ventilazione a Pressione Positiva Non Invasiva
- (NPPV) per ridurre l'impegno dei muscoli inspiratori.
- Somministrazione ottimale di ossigeno quando necessario (mantenere la saturazione tra il 92 e il 94% e monitorare la PaCO₂ e il pH).
- Facilitare l'emissione delle secrezioni delle vie aeree tramite dispositivi di assistenza alla tosse e altre tecniche fisioterapiche.
- Intubazione endotracheale, solo nei casi gravi.
- Terapia nutrizionale per ridurre il rischio di aspirazione.
- Fisioterapia per ridurre i problemi articolari.
- Trattamento aggressivo delle infezioni.

La terapia enzimatica sostitutiva non deve essere sospesa nel periodo di insufficienza respiratoria acuta.

Il Centro Nemo (Neuromuscular Omnicenter), sito ad oggi presso l'Ospedale Monaldi (AORN dei Colli) ha come mission principale la gestione delle complicanze cardiache e neuromuscolari dei pazienti con malattie neuromuscolari.

Il Santobono è individuato come centro di riferimento per la gestione delle complicanze pediatriche del paziente con malattia di Pompe.

7. TELEMEDICINA

Con la Delibera n. 6 del 12 gennaio 2021, la Giunta Regionale ha definito le "Linee di indirizzo regionali sull'attivazione dei servizi sanitari erogabili a distanza (telemedicina) e impiego nell'ambito del sistema sanitario regionale campano".

Con il medesimo provvedimento è stata, tra l'altro, prevista l'integrazione della piattaforma SINFONIA per tutte le attività di Telemedicina in Regione Campania, nonché disposto l'utilizzo da parte delle Aziende sanitarie pubbliche e private accreditate, per tutte le specialità

assistenziali ed i servizi idonei (laddove appropriato, e qualora non venga richiesto l'esame obiettivo del paziente), mai comunque sostitutivi dell'atto medico (visita generale o specialistica).

Nell'applicazione del percorso diagnostico assistenziale specifico per la malattia di Pompe (codice RCG060), le Aziende sanitarie devono definire ed attivare tutti i servizi appropriati ad una pronta diagnosi, presa incarico, trattamento e prescrizioni terapeutiche, monitoraggio in follow-up del paziente, in coordinamento con la Direzione Generale ed al Centro Coordinamento malattie rare, e la struttura tecnica-operativa di So.Re.Sa. in coerenza con l'art. 61, comma 1, lettera a) della legge regionale 29 giugno 2021, n. 5.

8. TRANSIZIONE

Al passaggio dall'età pediatrica all'età adulta (18 anni) deve essere programmato un percorso di transizione dalla medicina pediatrica a quella dell'adulto. L'organizzazione dell'assistenza al paziente deve uniformarsi a quanto già indicato in precedenza dal Disease Manager.

Tale percorso va programmato prima del compimento dei 18 anni, avvalendosi di sedute di ambulatorio a cui partecipano in contemporanea sia il team pediatrico, che quello dell'adulto. Nella Regione Campania sono già attivi PDR sia per l'età pediatrica (reparti pediatrici con expertise nelle malattie metaboliche ereditarie), che per l'età adulta (prevalentemente reparti neuro-miologia).

In aggiunta, relativamente al passaggio per la presa in carico del paziente dal PDR pediatrico al PDR di medicina dell'adulto, limitatamente alle funzioni affidate alla medicina territoriale, va anche programmata una transizione dal PLS al MMG, avvalendosi di sedute ambulatoriali congiunte o del trasferimento delle informazioni relative al paziente. Tale passaggio va supervisionato dal PDR a cui il paziente fa riferimento.

9. INDICATORI SECONDO LA FASE DEL PDТА E INDICATORI DI PROCESSO

- SOSPETTO CLINICO:
 - Tempo di latenza tra prime manifestazioni e formulazione di un sospetto clinico.
- PROCESSO/ITER DIAGNOSTICO
 - Tempo di attesa dopo formulazione del sospetto clinico e la prima valutazione presso il presidio di riferimento regionale.
 - Tempi di latenza tra sospetto e conferma della diagnosi secondo le indicazioni del PDТА.
- DIAGNOSI
 - Numero di pazienti accertati rispetto a quelli inviati al PDR con sospetto di malattia.
 - Valutazione dell'incidenza, corrispondenza con frequenza attesa in base a epidemiologia
 - Numero di pazienti in cui vengono utilizzati correttamente e appropriatamente i test diagnostici indicati dal PDТА per la diagnosi (dosaggio attività enzimatica, test molecolare).
- TERAPIA
 - Tempo di latenza tra conferma della diagnosi e inizio trattamento (per i pazienti ad esordio infantile).
- PRESA IN CARICO

% dei pazienti che eseguono visite di follow-up e compliance alla terapia ed al monitoraggio degli effetti della terapia.

10. ESENZIONE

Il primo accesso del paziente presso il PDR avviene mediante impegnativa del medico curante. Il codice di esenzione per sospetto di malattia rara (R99) può essere attribuito dallo specialista del PDR referente per la patologia dopo visita presso il PDR, in caso di sospetto

di malattia e quando non sia possibile, al momento della valutazione, certificare la malattia per mancanza di criteri diagnostici. Una volta soddisfatti i criteri diagnostici, il paziente ottiene la certificazione per malattia rara (codice RCG060) dallo specialista referente del PDR.

11. ANALISI DELLE CRITICITÀ E IDENTIFICAZIONE DEGLI OSTACOLI LOCALI ALL'APPLICAZIONE DEL PDTA

1. Criticità/ostacoli strutturali: carenza di spazi dedicati, in particolare palestre per valutazione delle funzioni motorie e per riabilitazione.
2. Criticità/ostacoli tecnologici: necessità di maggiori dettagli su supporto informatico (sito web) nell'accesso agli ambulatori per malattie rare e aggiornamento degli stessi.
3. Criticità/ostacoli organizzativi: necessità di continua condivisione e aggiornamento tra i medici del territorio e ospedalieri sulle condizioni cliniche del paziente (a livello inter-e sovradistrettuale).
4. Criticità/ostacoli professionali: invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia; formazione e aggiornamento del personale. Disponibilità di personale infermieristico e fisioterapisti specializzati.
5. Criticità/ostacoli da contesto socio-culturale: attesa del paziente prima di consultare il medico del territorio (MMG/PLS, specialista); sottostima delle proprie condizioni cliniche.
6. Criticità/ostacoli orografici e di viabilità: accesso dei pazienti a strutture sovra distrettuali, difficoltà negli spostamenti dei pazienti verso strutture dedicate causa condizioni cliniche invalidanti o mancanza di personale per l'accompagnamento.

12. GRUPPO DI LAVORO PER LA STESURA PDTA

- Prof. Giancarlo Parenti (Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II, Dipartimento Materno-Infantile, AOU Federico II, Napoli)
- Dott.ssa Simona Fecarotta (Dipartimento Materno-Infantile, AOU Federico II, Napoli)
- Dott.ssa G. De Marchi, UOC Farmacia Monaldi.

Centro Di Coordinamento Malattie Rare: Prof. Giuseppe Limongelli, Dott.ssa Chiara De Stasio, Dott.ssa Anna Fusco, Dott. Bruno De Rosa, Dott.ssa Martina Caiazza, Dott.ssa Francesca Marzullo.

Tavolo Tecnico Malattie Rare:

Prof. Generoso Andria, Dott. Francesco Bencivenga, Dott.ssa Francesca Futura Bernardi, Dott. Roberto Bianco, Ing. Giuseppe Borriello, Dott. Pietro Buono, Dott.ssa Addolorata Cozzoli, Dott.ssa Maria De Giovanni, Dott. Pierino De Silverio, Dott.ssa Sara Fusco, Dott. Lorenzo Latella, Prof. Giuseppe Limongelli, Prof. Emanuele Miraglia Del Giudice, Dott.ssa Maria Galdo, Dott.ssa Barbara Morgillo, Dott.ssa Monica Pagliaro, Dott.ssa Moira Pardo, Prof. Giancarlo Parenti, Prof. Silverio Perrotta, Dott. Gaetano Piccinocchi, Avv. Antonio Postiglione, Dott.ssa Eliana Raiola, Prof.ssa Margherita Ruoppolo, Dott. Gioacchino Scarano, Prof. Raffaele Scarpa, Prof.ssa Francesca Simonelli, Prof. Massimo Triggiani, Dott. Antonio Varone.

Direzione generale Tutela della Salute e Coordinamento del Servizio Sanitario Regionale:

Avv. Antonio Postiglione

204 01 00 - Settore Prevenzione collettiva e sanità pubblica e veterinaria

Dirigente: Michele Valentino Chiara

204 01 01 - UOS Prevenzione ed igiene sanitaria

Dirigente: Francesco Bencivenga

204 02 00 - Settore Assistenza territoriale

Dirigente: Pietro Buono

204 02 01 - UOS Sviluppo dell'assistenza territoriale del SSR, attività consultoriale e assistenza materno-infantile

Dirigente: Pietro Buono (ad interim)

204 02 02 - UOS Assistenza socio-sanitaria

Dirigente: Sara Fusco

204 03 00 - Settore Assistenza ospedaliera

Dirigente: Anna Maria Ferriero

204 03 01 - UOS Qualità delle cure, reti e percorsi

Dirigente: Moira Pardo

204 04 00 - Settore Accreditamento istituzionale, Health Technology Assessment (HTA), rapporti con il mercato

Dirigente: Ugo Trama

204 04 02 - UOS Politiche del Farmaco e dei dispositivi medici – HTA

Dirigente: Francesca Futura Bernardi

204 05 00 - Settore Controllo di gestione del sistema sanitario regionale

Dirigente: Gaetano Patrone

13. GRUPPO DI VALIDATORI PDTA

Direttori Generali e Direttori Sanitari Aziende Ospedaliere: AOU Luigi Vanvitelli, Napoli; AOU Federico II, Napoli; AO S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno; AORN dei Colli, Napoli; AORN Santobono – Pausilipon – Annunziata, Napoli.

Referenti malattie rare aziende ospedaliere: Dott.ssa Anna Galdieri, referente AOU Luigi Vanvitelli, Napoli; Prof. Nicola Brunetti Pierri, referente AOU Federico II, Napoli; Dott.ssa Antonella Maisto AO S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno; Dott. Daniele De Brasi, referente AORN Santobono-Pausilipon, Napoli; Prof. Giuseppe Limongelli e Dott.ssa Veronica Diana, AORN dei Colli, Napoli.

Referenti ASL malattie rare: Dott.ssa Nevicella Cardellicchio, referente ASL Avellino; Dott. Alessandro Bozza, referente ASL Benevento; Dott.ssa Tiziana Ciarambino, referente ASL Caserta; Dott. Mattia Izzo, referente ASL Napoli 1 Centro; Dott. Ciro Ciliberti, referente ASL Napoli 2 Nord; Dott.ssa Eliana Raiola, referente ASL Napoli 3 Sud; Dott.ssa Adele Paolino, referente ASL Salerno.

Tavolo Tecnico Regionale per le malattie rare – MALATTIE METABOLICHE:

Coordinatore: Prof. Giancarlo Parenti. Componenti: Dott.ssa Gaetana Cerbone, Dott. Mario Parillo, Dott.ssa Patrizia Cinque, Dott.ssa Maria Teresa Carbone, Dott. Giovanni Chello, Dott. Marciano Schettino, Prof. Katherine Esposito, Dott.ssa Carolina Mauro, Prof. Massimo Triggiani, Dott. Roberto della Casa, Dott.ssa Michelina Sibilio.

Associazioni:

AIGLICO <https://www.aiglico.it/>

AISMME <https://www.aismme.org/> IPA

<https://worldpompe.org/>

AMDA <https://amda-pompe.org/>

14. BIBLIOGRAFIA

- Bembi B, Cerini E, Danesino C, Donati MA, Gasperini S, Morandi L, Musumeci O, Parenti G, Ravaglia S, Seidita F, Toscano A, Vianello A. Diagnosis of glycogenosistype II. Neurology. 2008 Dec 2;71(23 Suppl 2): S4-11.
- Bodamer OA, Scott CR, Giugliani R; Pompe Disease Newborn Screening Working Group. Newborn Screening for Pompe Disease. Pediatrics. 2017 Jul;140(Suppl 1): S4-S13.
- Chien YH, Hwu WL, Lee NC. Newborn screening: Taiwanese experience. Ann Transl Med. 2019 Jul;7(13):281.

- de Faria DOS, 't Groen SLMI, Hoogeveen-Westerveld M, Nino MY, van der Ploeg AT, Bergsma AJ, Pijnappel WWMP. Update of the Pompe variant database for the prediction of clinical phenotypes: Novel disease-associated variants, common sequence variants, and results from newborn screening. *Hum Mutat.* 2021 Feb;42(2):119-134.
- Desai AK, Li C, Rosenberg AS, Kishnani PS. Immunological challenges and approaches to immunomodulation in Pompe disease: a literature review. *Ann Transl Med.* 2019 Jul;7(13):285.
- Ditters IAM, Huidekoper HH, Kruijshaar ME, Rizopoulos D, Hahn A, Mongini TE, Labarthe F, Tardieu M, Chabrol B, Brassier A, Parini R, Parenti G, van der Beek NAME, van der Ploeg AT, van den Hout JMP; European Pompe Consortium project group on classic infantile Pompe disease. Effect of alglucosidase alfa dosage on survival and walking ability in patients with classic infantile Pompe disease: a multicentre observational cohort study from the European Pompe Consortium. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022 Jan;6(1):28-37.
- Hahn A, Hennermann JB, Huemer M, Kampmann C, Marquardt T, Mengel E, Müller- Felber W, Muschol N, Rohrbach M, Stehling F. Diagnosis and Care of Infants and Children with Pompe Disease. *KlinPadiatr.* 2020 Feb 18.
- In 't Groen SLM, de Faria DOS, Iuliano A, van den Hout JMP, Douben H, Dijkhuizen T, Cassiman D, Witters P, Barba Romero MÁ, de Klein A, Somers-Bolman GM, Saris JJ, Hoefsloot LH, van der Ploeg AT, Bergsma AJ, Pijnappel WWMP. Novel GAA Variants and Mosaicism in Pompe Disease Identified by Extended Analyses of Patients with an Incomplete DNA Diagnosis. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020 Jan 13; 17:337-348.
- Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, Crowley JF, Downs S, Howell RR, Kravitz RM, Mackey J, Marsden D, Martins AM, Millington DS, Nicolino M, O'Grady G, Patterson MC, Rapoport DM, Slonim A, Spencer CT, Tifft CJ, Watson MS. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2006 May;8(5):267-88.
- Kroos M, Hoogeveen-Westerveld M, van der Ploeg A, Reuser AJ. The genotype- phenotype correlation in Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012 Feb 15;160C(1):59-68.

- Lim JA, Kakhlon O, Li L, Myerowitz R, Raben N. Pompe disease: Shared and unshared features of lysosomal storage disorders. *Rare Dis.* 2015 Jul 15;3(1): e1068978.
- Myerowitz R, Puertollano R, Raben N. Impaired autophagy: The collateral damage of lysosomal storage disorders. *EBioMedicine.* 2021 Jan; 63:103166.
- Niño MY, Wijgerde M, de Faria DOS, Hoogeveen-Westerveld M, Bergsma AJ, Broeders M, van der Beek NAME, van den Hout HJM, van der Ploeg AT, Verheijen FW, Pijnappel WWMP. Enzymatic diagnosis of Pompe disease: lessons from 28 years of experience. *Eur J Hum Genet.* 2021 Mar;29(3):434-446.
- Parenti G, Fecarotta S, Attaiense F, Verde A, Alagia M, Gragnaniello V, Ziaqaki A, Guimaraes MJ, Terra Aguiar PR, Hahn A, Azevedo O, Del Toro Riera M, Donati MA, Kiec-Wilk B, Huidekoper H, van der Ploeg AT and the MetabERN Subnetwork for Lysosomal Disorders. The European Reference Network for Metabolic Diseases (MetabERN) Clinical Pathway Recommendations for Pompe disease (acid maltase deficiency, glycogen storage disease type II). *Orphanet J Rare Dis.* 2024 Nov 1;19(1):408.
- Prater SN, Banugaria SG, DeArmev SM, Botha EG, Stege EM, Case LE, Jones HN, Phornphutkul C, Wang RY, Young SP, Kishnani PS. The emerging phenotype of long-term survivors with infantile Pompe disease. *Genet Med.* 2012 Sep;14(9):800-10.
- Savarese M, Torella A, Musumeci O, Angelini C, Astrea G, Bello L, Bruno C, Comi GP, Di Fruscio G, Piluso G, Di Iorio G, Ergoli M, Esposito G, Fanin M, Farina O, Fiorillo C, Garofalo A, Giugliano T, Magri F, Minetti C, Moggio M, Passamano L, Pegoraro E, Picillo E, Sampaolo S, Santorelli FM, Semplicini C, Udd B, Toscano A, Politano L, Nigro V. Targeted gene panel screening is an effective tool to identify undiagnosed late onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord.* 2018 Jul;28(7):586-591.
- Schoser B, Laforêt P, Kruijsaar ME, Toscano A, van Doorn PA, van derPloeg AT; European Pompe Consortium (EPOC). 208th ENMC International Workshop: Formation of a European Network to develop a European data sharing model and treatment guidelines

for Pompe disease Naarden, The Netherlands, 26-28 September 2014. NeuromusculDisord. 2015 Aug;25(8):674-8.

- Tarallo A, Damiano C, Strollo S, Minopoli N, Indrieri A, Polishchuk E, Zappa F, Nusco E, Fecarotta S, Porto C, Coletta M, Iacono R, Moracci M, Polishchuk R, Medina DL, Imbimbo P, Monti DM, De Matteis MA, Parenti G. Correction of oxidative stress enhances enzyme replacement therapy in Pompe disease. EMBO MolMed. 2021 Nov 8;13(11): e14434.
- Van denHout JM, Kamphoven JH, Winkel LP, Arts WF, De Klerk JB, Loonen MC, Vulto AG, Cromme-Dijkhuis A, Weisglas-Kuperus N, Hop W, Van Hirtum H, Van Diggelen OP, Boer M, Kroos MA, Van Doorn PA, Van derVoort E, Sibbles B, Van Corven EJ, Brakenhoff JP, Van Hove J, Smeitink JA, de Jong G, Reuser AJ, Van derPloeg AT. Long- term intravenous treatment of Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from milk. Pediatrics. 2004 May;113(5): e448-57.
- Van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. Lancet. 2008 Oct 11;372(9646):1342-53.
- Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, Herson S, Kishnani PS, Laforet P, Lake SL, Lange DJ, Leshner RT, Mayhew JE, Morgan C, Nozaki K, Park DJ, Pestronk A, Rosenbloom B, Skrinar A, van Capelle CI, van der Beek NA, Wasserstein M, Zivkovic SA. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med. 2010 Apr 15;362(15):1396-406.
- Schoser B, van der Beek NAME, Broomfield A, Brusse E, Diaz-Manera J, Hahn A, Hundsberger T, Kornblum C, Kruijschaar M, Laforet P, Mengel E, Mongini T, Orlikowski D, Parenti G, Pijnappel WWMP, Roberts M, Scherer T, Toscano A, Vissing J, van den Hout JMP, van Doorn PA, Wenninger S, van der Ploeg AT. Start, switch and stop (triple-S) criteria for enzyme replacement therapy of late-onset Pompe disease: European Pompe Consortium recommendation update 2024. Eur J Neurol. 2024 Sep;31(9):e16383
- Kishnani PS et al. Higher dose alglucosidase alfa is associated with improved overall survival in infantile-onset Pompe disease (IOPD): data from the Pompe Registry. Orphanet J Rare Dis. 2023 Dec 6;18(1):381.

- Gragnaniello, V., Deodato, F., Gasperini, S. et al. Immune responses to alglucosidase in infantile Pompe disease: recommendations from an Italian pediatric expert panel. *Ital J Pediatr* 48, 41 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01219-4>
- Kazi ZB, Desai AK, Berrier KL, et al. Sustained immune tolerance induction in enzyme replacement therapy-treated CRIM-negative patients with infantile Pompe disease. *JCI Insight*. 2017 Aug;2(16):94328. DOI: 10.1172/jci.insight.94328. PMID: 28814660; PMCID: PMC5621909.

15. SITOGRAFIA

- CENTRO DI COORDINAMENTO MALATTIE RARE REGIONE CAMPANIA - AORN DEI COLLI:
www.malattierarecampania.it
www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/
- REGIONE CAMPANIA: www.regione.campania.it
- AIFA: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>
- PUBMED: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
- MINISTERO DELLA SALUTE: www.salute.gov.it

ALLEGATO A: PRESIDI DELLA RETE – CENTRI CERTIFICATORI

PRESIDI DELLA RETE (PDR)	UNITÀ OPERATIVE
AOU FEDERICO II, NAPOLI* <i>METABERN</i>	Programma Dipartimentale di I Fascia “errori congeniti del metabolismo e del sistema immune”, DAI Materno Infantile UOC Neurologia e Centro per epilessia
AOU. UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA LUIGI VANVITELLI, NAPOLI	UOC 2 Neurologia
AOU S. GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA, SALERNO	UOC Clinica Pediatrica
AORN SANTOBONO – PAUSILIPON – ANNUNZIATA	UOSD Malattie Metaboliche
AORN DEI COLLI	CENTRO NEMO

*Il centro Metabern della Federico II (centro di eccellenza) coordina la rete dei centri campani dedicati alla gestione del paziente pediatrico ed adulto con la malattia di Pompe.

**Il centro Nemo è indicato come centro di riferimento per la gestione delle complicanze respiratorie cardiovascolari del paziente con malattia di Pompe.

Di seguito, viene riportato il sito del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania. Attraverso la piattaforma, aggiornata ogni due mesi, sarà possibile accedere alle informazioni riguardo ai medici certificatori e relativi recapiti. (www.malattierarecampania.it - www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania).

ALLEGATO B: PROTOCOLLO DI TERAPIA

(Aggiornamento ottobre 2025)

Trattamenti farmacologici

a) Terapia enzimatica sostitutiva

Trattamento	Indicazioni e posologia	Note
alglucosidasi alfa	Terapia enzimatica sostitutiva (ERT) a lungo termine in pazienti con diagnosi confermata di malattia di Pompe. <u>Posologia consigliata:</u> 20 mg/kg di peso corporeo, ogni due settimane per via endovenosa.	La risposta dei pazienti al trattamento deve essere controllata regolarmente, basandosi su una valutazione complessiva di tutte le manifestazioni cliniche della patologia. <u>In pazienti con IOPD:</u> regimi terapeutici diversi dalla posologia consigliata andranno valutati caso per caso (L. 94/98).
avalglucosidasi alfa	Terapia enzimatica sostitutiva (ERT) a lungo termine in pazienti con diagnosi confermata di malattia di Pompe. <u>Posologia raccomandata:</u> 20 mg/kg di peso corporeo, ogni due settimane per via endovenosa. <u>In pazienti con IOPD:</u> regimi terapeutici con dosaggi più elevati (fino a 40 mg/kg di peso corporeo a settimane alterne).	La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età pari o inferiore a 6 mesi non sono ancora state stabilite.
cipaglucosidasi alfa	Terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine usata in associazione allo stabilizzatore enzimatico miglustat per il trattamento di adulti con malattia di Pompe a esordio tardivo (deficit di α-glucosidasi acida [GAA]). <u>Posologia raccomandata:</u> 20 mg/kg di peso corporeo, ogni due settimane per via endovenosa.	
Miglustat (capsula rigida 65 mg)	Stabilizzatore enzimatico della cipaglucosidasi alfa per la terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti adulti con malattia di Pompe a esordio tardivo (deficit di α-glucosidasi acida [GAA]). <u>Posologia raccomandata:</u> a) peso corporeo ≥ 50 kg: 260 mg; b) peso corporeo ≥ 40 kg e < 50 kg: 195 mg. L'assunzione deve avvenire ogni due settimane circa 1 ora, ma non più di 3 ore, prima dell'inizio dell'infusione di cipaglucosidasi alfa. Per via orale.	

PDTA MALATTIA DI POMPE REGIONE CAMPANIA

b) Altre terapie

Trattamento	Indicazioni e posologia	Note
Rituximab, Metothrexate, Immunoglobuline ev	Induzione dell'immunotolleranza. <u>Posologia:</u> secondo letteratura.	I protocolli di induzione dell'immunotolleranza sono in generale consigliati prima dell'inizio della ERT e possono essere ripetuti occasionalmente in caso di elevati livelli di anticorpi anti- GAA responsabili di inefficacia della terapia con alglucosidasi alfa. Utilizzo secondo L. 94/98.
Propranololo	Uso nella IOPD: Trattamento di cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva*. Trattamento di aritmie. <u>Posologia:</u> Neonati: 250–500 microgrammi/kg TID per via orale. Bambini: 250–500 microgrammi/kg tre- quattro volte al giorno per via orale (massimo 160 mg/die).	*Utilizzo secondo L. 648/96 — Lista farmaci pediatrici ad uso consolidato cardiovascolari. Preparazione galenica.
Captopril, Enalapril, Carvedilolo	Trattamento dello scompenso cardiaco nei pazienti pediatrici. <u>Posologia:</u> Captopril: 0,1-2 mg/kg TID per via orale. Enalapril: 0,1 mg/kg/ BID (massimo 0,5 mg/kg/BID dopo due settimane dall'inizio del trattamento) per via orale. Carvedilolo: 0,05- 0,350 mg/kg/BID (massimo 25 mg/die) per via orale.	Utilizzo secondo L. 648/96 - Lista farmaci pediatrici ad uso consolidato cardiovascolari. Preparazione galenica.
Spironolattone, Furosemide	Trattamento di stati edematosi di genesi cardiaca nei pazienti pediatrici. <u>Posologia:</u> Spironolattone: 1 mg/kg/die per via orale. Furosemide: 1 mg/kg/die per via orale.	Utilizzo secondo L. 648/96 - Lista farmaci pediatrici ad uso consolidato cardiovascolari. Preparazione galenica.

Percorso Prescrittivo

Distribuzione territoriale

Per i medicinali galenici destinati alla somministrazione orale e prescritti ai sensi della legge 648/96 dopo redazione di Piano Terapeutico, acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico certificatore, la distribuzione avviene presso le farmacie territoriali dell'ASL di appartenenza del paziente, così come l'erogazione della preparazione galenica a base di propranololo per il trattamento di aritmie, quando ritenuta essenziale e salvavita.

Terapia Ospedaliera

Terapia enzimatica sostitutiva

Secondo le indicazioni della DGRC 979/2008, il primo mese di terapia viene somministrato presso il presidio di riferimento (PDR) (centro prescrittore). Successivamente il paziente può essere affidato per la continuazione della somministrazione della terapia ai presidi ospedalieri della ASL di appartenenza e quando non disponibile un presidio ospedaliero a gestione ASL, presso azienda ospedaliera in prossimità, tramite convenzione con la ASL di residenza.

È possibile praticare protocolli di terapia enzimatica sostitutiva domiciliare con alglucosidasi alfa, secondo le condizioni riportate nella Determinazione AIFA n. 341/2020 del 30/03/2020, recante "Raccomandazioni a carattere eccezionale per la somministrazione domiciliare dei farmaci per terapia enzimatica sostitutiva –ERT" e la successiva Determina DG AIFA 225/2023. La prescrizione, compreso l'adeguamento della posologia, ed il monitoraggio della terapia sono a cura del presidio di riferimento (PDR) (Centro prescrittore).

I medicinali cipaglicosidasi alfa e miglustat sono somministrati in ambiente ospedaliero.

Può essere valutata l'idoneità alla somministrazione domiciliare, con erogazione diretta, tuttavia prima di optare per quest'ultima si raccomanda un periodo di monitoraggio di 6 mesi sulle reazioni associate all'infusione (IAR) da parte del somministratore dei centri prescrittori, in analogia a quanto espressamente previsto per le altre terapie enzimatiche sostitutive. In analogia a quanto sopra previsto, la prescrizione, compreso l'adeguamento della posologia, ed il monitoraggio della terapia sono a cura del presidio di riferimento (PDR) (Centro prescrittore).

La gestione dei farmaci off-label (L. 94/98), dopo redazione di Piano Terapeutico, acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico del

PDR, avverrà da parte del PDR o dell'Azienda Sanitaria Locale di appartenenza del paziente, secondo le modalità interne previste.

Per quanto attiene il recupero economico della spesa sostenuta extra-SSR, si rimanda all'opportunità di avviare le procedure previste dalla Legge 326/2003.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Gli operatori sanitari e i cittadini possono segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa da medicinali secondo una delle seguenti modalità:

- compilando la scheda di segnalazione ed inviandola via e-mail al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza, oppure al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale che si sospetta abbia causato la reazione avversa;
- direttamente on-line sul sito AIFA.