



Pazienti con recente diagnosi di sindrome di Pearson

Di seguito sono riportate raccomandazioni per le famiglie di pazienti a cui è stata diagnosticata la sindrome di Pearson. Si basano sulle raccomandazioni della prima conferenza sulla sindrome di Pearson della Champ Foundation, tenutasi il 5 febbraio 2018, e sono state aggiornate in seguito alla conferenza sulla sindrome di Pearson tenutasi il 30 maggio 2020. Tra i medici presenti ricordiamo il Dott. Suneet Agarwal (Boston Children's Hospital), il Dott. Peter Aziz (Cleveland Clinic), la Dott.ssa Rebecca Ganetzky (CHOP), la Dott.ssa Amy Goldstein (CHOP), il Dott. Elad Jacoby (Sheba Medical Center) e il Dott. Sumit Parikh (Cleveland Clinic). Queste raccomandazioni sono state riviste e aggiornate nel febbraio 2023 dai membri del Comitato scientifico consultivo della Champ Foundation.

Queste linee guida non sostituiscono il parere del medico e tutti gli interventi devono essere approvati e stabiliti dal medico del bambino.

1. Conoscere la sindrome di Pearson

La sindrome di Pearson è una malattia mitocondriale primitiva molto rara, dovuta a una delezione del DNA mitocondriale. Sebbene ciascun caso sia diverso, i soggetti sono spesso a rischio di anemia, disturbi della vista, perdita dell'udito, disturbi del ritmo cardiaco, disfunzione endocrina, insufficienza pancreatica, difficoltà di alimentazione e di crescita, e problemi renali.

2. Considerare la possibilità di iscriversi al registro della Champ Foundation (Champ Foundation Registry, CFR)

Il CFR è uno studio di ricerca volto a esaminare i disturbi derivanti da delezione singola su ampia scala del DNA mitocondriale (Single Large-Scale Mitochondrial DNA Deletion, SLSMD), come la sindrome di Pearson, la sindrome di Kearns-Sayre e la CPEO. Possono iscriversi tutti gli individui affetti da un disturbo SLSMD o le persone che si prendono cura di questi pazienti. Il CFR si propone di: (1) identificare gli individui con disturbi da delezione singola su ampia scala del DNA mitocondriale, come la sindrome di Pearson, la sindrome di Kearns-Sayre e la CPEO; (2) raccogliere informazioni passate e future sugli individui affetti da SLSMD attraverso registrazione volontaria, questionari di indagine autocompilati, raccolta di cartelle cliniche mediata dal paziente e condivisione opzionale di campioni biologici; (3) mettere i dati raccolti attraverso il CFR a disposizione di ricercatori e medici che studiano i disturbi SLSMD per rispondere a domande sulla malattia, quali cause, potenziali trattamenti e altri argomenti; (4) essere il principale centro di reclutamento per studi clinici delle persone con malattie SLSMD. I co-sperimentatori principali del CFR sono Elizabeth Reynolds e il Dott. Sumit Parikh (consulente scientifico della Cleveland Clinic per la Champ Foundation).

3. Considerare la possibilità di partecipare allo studio sulla storia naturale della sindrome di Pearson

Lo scopo di questo studio è comprendere meglio la storia naturale della malattia. Ciò contribuirà a sostenere i futuri studi di ricerca e potrebbe aiutare a trovare trattamenti e cure per la sindrome di Pearson e altri disturbi da delezione singola su ampia scala del DNA mitocondriale. Per partecipare allo studio sulla storia naturale, i partecipanti devono prima registrarsi sul CFR e portare a termine un processo di screening per l'idoneità. Se siete interessati a partecipare o a ricevere maggiori informazioni, contattate contact@thechampfoundation.org.

4. Creare un team di medici

La sindrome di Pearson può colpire molteplici sistemi di organi. L'équipe medica del bambino può includere ematologo, endocrinologo, cardiologo, oculista, neurologo, gastroenterologo, genetista e nefrologo. Può essere utile trovare uno specialista per ciascun ambito, anche se il bambino non presenta attualmente sintomi. In questo modo potrete sentirvi a vostro agio con i medici, stabilire i valori di base e monitorare i cambiamenti.

5. Rivedere le linee guida sulle malattie mitocondriali

Voi o i vostri medici potreste essere interessati alle linee guida generali per l'assistenza ai pazienti con malattie mitocondriali. Per coloro che hanno ricevuto una recente diagnosi di malattia mitocondriale, la rete Mitochondrial Care Network ha sviluppato una guida che si può trovare al seguente indirizzo: bit.ly/mitoguide22. Per le malattie mitocondriali primitive la Mitochondrial Medicine Society ha sviluppato degli standard di cura del paziente, che si possono trovare al seguente indirizzo: bit.ly/mitocare.

6. Raccogliere le lettere per le emergenze dei medici competenti

Le persone con la sindrome di Pearson possono essere più sensibili a fattori di stress fisiologico. Ciò significa che malattie di lieve entità, disidratazione, febbre, temperature estreme, interventi chirurgici, anestesie e digiuni possono essere particolarmente pericolosi. Evitare queste situazioni è molto importante, ma quando il bambino non sta bene, è fondamentale che i medici del pronto soccorso abbiano le raccomandazioni più aggiornate per la cura del paziente. Queste raccomandazioni dovrebbero includere linee guida per: (1) esami di laboratorio da effettuare e monitorare, (2) fluidi da fornire in caso di disidratazione, (3) risposta all'acidosi lattica, (4) farmaci specifici da evitare, (5) precauzioni durante l'anestesia e gli interventi chirurgici e (6) fornitura di integratori e antiossidanti. Si allega un esempio di lettera per le emergenze.



7. Farmaci e “cocktail” per il trattamento delle malattie mitocondriali

Attualmente non esiste un trattamento o una cura approvata per la sindrome di Pearson. Molti medici, tuttavia, suggeriscono di provare con una terapia a base di coenzima Q10, insieme a una combinazione di sostanze nutritive aggiuntive come creatina, arginina, L-carnitina, tiamina, vitamine C ed E, acido alfa-lipoico e acido folinico. Assicuratevi di lavorare direttamente con il vostro medico per determinare quali farmaci e vitamine, e a quali dosaggi, sono più adatti al vostro bambino.

8. Contatti con altre famiglie

Entrare in contatto con altre famiglie che si trovano ad affrontare una diagnosi di sindrome di Pearson può fornire un sostegno emotivo e una serie di informazioni utili. Se vi interessa, potete chiedere di iscrivervi al gruppo Facebook “Pearson Syndrome Family”.

9. Uniti nella ricerca di una cura

La ricerca è necessaria per capire meglio come trattare la sindrome di Pearson ed è l’unica speranza per i bambini affetti da questa malattia debilitante. Se siete interessati a collaborare con la Champ Foundation per contribuire a trovare nuovi approcci terapeutici per il trattamento di questa patologia, contattateci all’indirizzo contact@thechampfoundation.org.

Esempio di lettera per le emergenze per la sindrome di Pearson

Di seguito viene fornita una lettera per le emergenze del dottor Sumit Parikh, adattata ai pazienti affetti da sindrome di Pearson

Alcuni individui affetti da malattie metaboliche e mitocondriali sono più sensibili a fattori di stress fisiologico, come malattie di lieve entità, disidratazione, febbre, temperature estreme, interventi chirurgici, anestesia e digiuno prolungato/inedia. Durante queste situazioni di stress, può verificarsi un rapido scompenso sistemico. Le misure preventive mirano a evitare, o almeno a non aggravare, tale scompenso.

Gli elementi principali del trattamento durante o prima di uno scompenso metabolico acuto nelle malattie mitocondriali e metaboliche includono: mantenere i pazienti ben idratati, apportare una quantità sufficiente di substrato anabolico (in genere tramite destrosio per via endovenosa), correggere le alterazioni metaboliche secondarie, evitare tossine mitocondriali farmacologiche e fornire terapie con cofattori e/o di salvataggio.

Le linee guida generali su questo argomento e su altri aspetti dell'assistenza a questi pazienti sono disponibili online all'indirizzo bit.ly/mitocare.

Parametri di laboratorio

- È necessario monitorare gli esami chimici di base, il glucosio, l'emocromo, la funzione epatica (sintetica e cellulare), l'ammoniaca, il glucosio, la chetosi e l'acidosi lattica e correggere eventuali alterazioni.
- In caso di acidosi acuta con un pH <7,22 o un livello di bicarbonato <14 mM, l'acidosi metabolica può essere controllata somministrando bicarbonato di sodio in bolo (1 mEq/kg) seguito da un'infusione continua.
- A causa dell'inibizione secondaria del ciclo dell'urea può verificarsi iperammoniemia. Man mano che il trattamento dello scompenso metabolico procede, il livello di ammoniaca dovrebbe diminuire. Un livello >200 µM può richiedere una terapia di salvataggio o la dialisi.
- Eventuali infezioni e febbre sottostanti devono essere trattate in modo aggressivo.
- Durante la malattia critica si possono sviluppare ipotiroidismo e/o carenza di cortisolo. Questi devono essere valutati e trattati secondo necessità.

Fluidi e nutrizione per via endovenosa

- Se il paziente non è in grado di mantenere l'assunzione orale di liquidi in presenza di stress catabolico, tra cui febbre, malattia o vomito, si deve prendere in considerazione la terapia con destrosio/elettroliti.
- Valutare il ricovero in ospedale non solo per la disidratazione, ma anche per prevenire il catabolismo, fornendo un alimento anabolico sotto forma di destrosio.
- Prima di una terapia fluida aggressiva si deve effettuare una valutazione clinica e di laboratorio dello stato cardiaco e renale del paziente.
- La terapia mediante idratazione e substrato prevede la somministrazione di fluidi per via endovenosa contenenti destrosio al 5 o al 10%, somministrati a una velocità pari a 1,25-1,5 volte quella di mantenimento. Potrebbe essere necessaria una somministrazione elevata di destrosio D10 o D20, soprattutto se l'acidosi o gli squilibri metabolici non si correggono con liquidi contenenti destrosio al 5%. Quando viene somministrata una quantità maggiore di destrosio, può essere necessaria anche l'insulina. L'insulina non solo controlla l'iperglicemia, ma funge anche da potente ormone anabolico, promuovendo la sintesi di proteine e lipidi. Generalmente l'insulina viene somministrata nelle unità di terapia intensiva a una dose iniziale di 0,05-0,1 U/kg/ora e titolata di conseguenza.
- I fluidi per via endovenosa non devono contenere soluzione di Ringer lattato.
- L'interruzione della somministrazione di fluidi deve avvenire in base ai parametri di laboratorio, all'assunzione orale e alla risoluzione del fattore di stress metabolico sottostante.
- Una volta superata la crisi iniziale e non appena possibile dal punto di vista medico (in genere entro 24-48 ore), si deve fornire alimentazione enterale o parenterale. In seguito a risoluzione dell'iperammoniemia e in assenza di disturbi concomitanti del catabolismo proteico, è possibile aggiungere le proteine. Se non si manifestano disfunzioni dell'ossidazione primaria o secondaria degli acidi grassi, si possono aggiungere anche i lipidi.
- Una volta che le analisi di laboratorio del paziente iniziano a normalizzarsi, si consiglia di ricominciare a seguire la dieta domiciliare.

Farmaci controindicati

- I farmaci che si devono generalmente evitare durante i periodi di malattia nei soggetti con malattia mitocondriale includono acido valproico, statine, metformina, paracetamolo ad alte dosi, antibiotici aminoglicosidi, linezolid ed eritromicina.
- Non ci sono controindicazioni assolute e questi farmaci possono essere somministrati se non sono disponibili o adeguati farmaci alternativi, purché non si sia verificata una precedente reazione avversa.
- Se un farmaco come il valproato viene usato per la prima volta durante una malattia acuta, si devono monitorare attentamente gli enzimi epatici, l'ammoniaca e la funzione di sintesi del fegato.
- Oltre ai farmaci sopra citati, in alcuni individui l'uso a lungo termine di alcune terapie anti-HIV, di neurolettici tradizionali e di alcuni agenti chemioterapici può peggiorare la funzione mitocondriale.

Terapia antiossidante

- Durante una malattia acuta può essere utile l'uso di una terapia con levo-carnitina. Questa si deve somministrare per via endovenosa a una dose pari almeno a 100 mg/kg/die. Se il paziente sta assumendo una dose orale più elevata, per il trattamento verrà utilizzata la stessa dose per via endovenosa.
- Se possibile, l'assunzione di eventuali altri integratori e antiossidanti somministrati a domicilio deve essere proseguita per via orale.

Anestesia

- Anche se rimangono dubbi sulla sensibilità all'anestesia nei pazienti mitocondriali, essi presentano un rischio maggiore di complicanze legate all'anestesia.
- Alcuni soggetti affetti da malattie metaboliche mitocondriali potrebbero essere più sensibili agli anestetici volatili e necessitare di una dose molto più bassa per ottenere un indice bispettrale (BIS) <60. Questo effetto è stato osservato maggiormente nei pazienti che presentano deficit del complesso I. Il sevoflurano potrebbe essere meglio tollerato rispetto all'isoflurano e all'alotano.
- Per ridurre al minimo le variazioni emodinamiche, si devono prendere in considerazione una titolazione e un aggiustamento lenti degli anestetici volatili e parenterali.
- Usare con cautela i miorilassanti nei pazienti mitocondriali con miopatia, neuropatia o riduzione del drive respiratorio sottostanti.
- Resta ancora aperto il dibattito sul rischio potenziale della somministrazione di propofol nei pazienti affetti da malattie mitocondriali. Tuttavia, il propofol è stato utilizzato di routine nei pazienti mitocondriali per brevi periodi di sedazione (meno di 30-60 minuti) senza apparenti problemi clinici. Per il momento è consigliabile limitare l'uso di propofol a procedure e a periodi di sedazione brevi.
- Gli anestetici locali sono in genere ben tollerati nei pazienti con difetto mitocondriale.
- Non esiste un chiaro legame tra ipertermia maligna e malattia mitocondriale.

Digiuno e interventi chirurgici

- Durante il digiuno pre- e postoperatorio, si deve prevenire il catabolismo utilizzando liquidi contenenti destrosio per via endovenosa. La somministrazione di liquidi per via endovenosa prosegue fino al momento della dimissione, poiché ha lo scopo di impedire il catabolismo e non di trattare semplicemente la disidratazione.
- Si raccomanda un ricovero preoperatorio per iniziare la somministrazione di destrosio per via endovenosa durante un periodo di digiuno.
- I fluidi per via endovenosa non devono contenere soluzione di Ringer lattato. Non si deve utilizzare soluzione fisiologica normale da sola, a meno che il paziente non sia in grado di tollerare liquidi endovenosi contenenti destrosio.
- È necessario monitorare gli esami chimici di routine, l'emocromo completo, la funzione epatica (sintetica e cellulare), l'ammoniaca, il glucosio, la chetosi e l'acidosi lattica, e correggere eventuali alterazioni.

Gestione di episodi simili a ictus

- Gli episodi simili a ictus nella malattia mitocondriale primitiva presentano in genere anomalie visibili alla risonanza magnetica.
- L'arginina cloridrato per via endovenosa alla dose di 0,5 grammi/kg deve essere somministrata con urgenza nel contesto acuto di un episodio simile a ictus associato alla mutazione MELAS m.3243 A>G nel gene *MTTL1*, e presa in considerazione in caso di un episodio simile a ictus associato ad altre citopatie mitocondriali primitive, dopo esclusione di altre eziologie.
- I pazienti devono essere rivalutati dopo 3 giorni di terapia endovenosa continua.
- Nella sindrome di MELAS si deve prendere in considerazione l'integrazione giornaliera di arginina per via orale per prevenire gli ictus.

Tabella: Precauzioni relative ai farmaci

| Farmaco | Usi comuni | Dubbi relativi alla malattia mitocondriale |
|--------------------|--|---|
| Paracetamolo | Analgesico, antipiretico, cefalea | L'uso cronico o frequente può ridurre il glutatione e causare epatopatia |
| Aminoglicosidi | Antibiotici | Perdita dell'udito |
| Antiretrovirali | Terapia per l'HIV | Compromessa capacità di replicazione dell'mtDNA e peggioramento della neuropatia periferica, della disfunzione epatica o della miopatia |
| Tossina botulinica | Distonia, spasticità | Peggioramento della debolezza |
| Farfaraccio | Cefalea | Può contenere alcaloidi pirrolizidinici (ossidanti) e causare epatopatia |
| Metformina | Diabete | Acidosi lattica |
| Topiramato | Epilessia, cefalea, ipertensione intracranica | Acidosi lattica |
| Statine | Ipercolesterolemia | Peggioramento della miopatia e aumento della creatinichinasi (CK) |
| Acido valproico | Epilessia, cefalea, disturbi dell'umore, disturbi del movimento, anomalie del tono | Insufficienza epatica irreversibile e insorgenza di epato-encefalopatia, soprattutto nei disturbi correlati a <i>POLG</i> ; peggioramento delle crisi epilettiche |
| Vigabatrina | Epilessia | Inibizione della via di salvataggio dei nucleotidi mitocondriali e peggioramento dei disturbi da deplezione dell'mtDNA |

Ad eccezione dell'acido valproico nei disturbi correlati a *POLG*, questi farmaci **non sono controindicati e possono essere utilizzati con cautela**