

On Medicine

RIVISTA SCIENTIFICA INDIPENDENTE QUADRIMESTRALE



Approfondimenti
Malattia di Pompe a insorgenza tardiva:
conoscerla, riconoscerla
Redazione OnMedicine

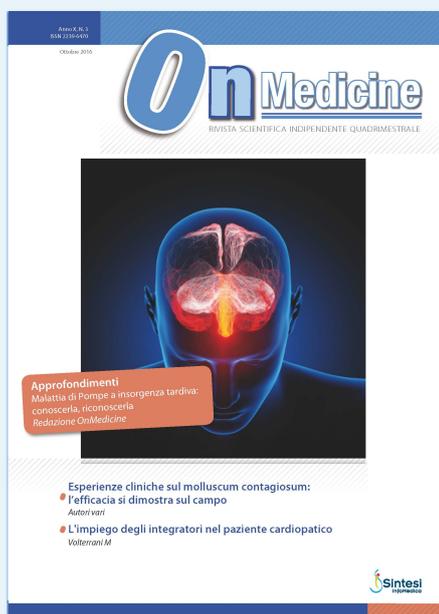
Esperienze cliniche sul molluscum contagiosum:

- **l'efficacia si dimostra sul campo**

Autori vari

- **L'impiego degli integratori nel paziente cardiopatico**

Volterrani M



Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore. Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'utilizzo di illustrazioni e tabelle, alla registrazione su microfilm o in database, o alla riproduzione in qualsiasi altra forma (stampata o elettronica) rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. La riproduzione di quest'opera, anche se parziale, è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti stabiliti dalla legge sul diritto d'autore ed è soggetta all'autorizzazione dell'editore. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

© Sintesi InfoMedica S.r.l.

Sebbene le informazioni contenute nella presente opera siano state accuratamente vagliate al momento della stampa, l'editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e sull'impiego dei prodotti menzionati e non si assume pertanto alcuna responsabilità sui dati riportati, che dovranno essere verificati dal lettore consultando la bibliografia di pertinenza.



Copyright © 2016 by Sintesi InfoMedica S.r.l.
Via Ripamonti, 89 - 20141 Milano (MI)
Tel. +39 02 56665.1 - Fax +39 02 97374301

OnMedicine - Reg. Trib. di Milano n. 63 del 30/01/2007

Direttore responsabile: Alberto De Simoni
Marketing e vendite: Marika Calò

Ottobre2016

SOMMARIO

4 INTERVISTA



Domenico Cucinotta

6 FOCUS



ESPERIENZE CLINICHE SUL MOLLUSCUM CONTAGIOSUM: L'EFFICACIA SI DIMOSTRA SUL CAMPO

Autori vari

21 APPROFONDIMENTI



MALATTIA DI POMPE A INSORGENZA TARDIVA: CONOSCKERLA, RICONOSCKERLA

Redazione OnMedicine

27 IL PARERE DELLO SPECIALISTA



EFFETTI DI UN NUOVO NUTRACEUTICO A BASE DI MYRLIQ, GINKGO BILOBA, Q10, VITAMINA B6 E RIBOFLAVINA IN PAZIENTI AFFETTI DA EMICRANIA SENZA AURA O CEFALEA DI TIPO TENSIVO EPISODICA SPORADICA. STUDIO PILOTA DELLA DURATA DI 6 MESI

Scarzella L

35

IN EVIDENZA

L'IMPIEGO DEGLI INTEGRATORI NEL PAZIENTE CARDIOPATICO

Volterrani M

BOARD SCIENTIFICO

Giorgio Walter Canonica
Allergologo

Antonio Ceriello
Diabetologo

Aldo De Rosa
Urologo

Fernando Di Benedetto
Pneumologo

Marco Guelfi
Ortopedico

Giovanni Carlo Isaia
Geriatra

Antonio Simone Laganà
Ginecologo

Giorgio Lambertenghi
Ematologo

Giovanni Minisola
Reumatologo

Vincenzo Montemurro
Cardiologo

Donato Rosa
Ortopedico

Raul Saggini
Fisiatra

Leonardo Scarzella
Neurologo

Enzo Silvestri
Radiologo

EDITORIALE

Editoriale

De Simoni A

Gentili lettori,

chiudiamo il 2016 con slancio, proponendovi un terzo numero ricco di interessanti articoli dedicati a diverse aree terapeutiche, come nello spirito di On Medicine, rivista scientifica indipendente impegnata nel divulgare conoscenza nell'ambito delle diverse specialità che qualificano la disciplina della medicina.

Ringraziamo innanzitutto quanti ci hanno inviato un loro contributo spontaneo, questo ci permette di proporvi sempre un aggiornamento quanto più possibile vario, reso possibile grazie alla partecipazione diretta di tutta la comunità scientifica e al prezioso supporto del nostro board scientifico di elevatissimo livello.

In questo ultimo numero dell'anno potrete leggere un interessante approfondimento curato dalla Redazione On Medicine sulla Malattia di Pompe, patologia neuromuscolare rara, cronica e potenzialmente fatale del metabolismo del glicogeno che colpisce oggi circa 10.000 persone tra neonati, bambini e adulti nel mondo e che conta circa 300 malati in Italia. L'articolo vuole proporsi come un interessante overview delle caratteristiche della patologia e, in particolare, focalizza l'attenzione sulla forma tardiva di questa condizione, che insorge dopo il primo anno di età.

Nella sezione dello specialista troverete invece la descrizione di uno studio pilota condotto in pazienti affetti da emicrania e cefalea, un disturbo tra i più diffusi in comunità, trattati con un nuovo nutraceutico a base di MYRLIQ, Ginkgo Biloba, Q10, vitamina B6 e riboflavina dotato di attività antinfiammatoria e analgesica.

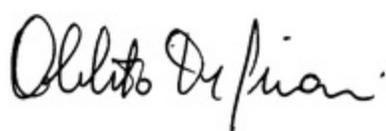
Il Focus di On Medicine di questo terzo numero è dedicato alle Esperienze cliniche sul Molluscum Contagiosum ed è stato realizzato grazie al contributo di numerosi Dermatologi italiani che hanno proposto dei casi clinici permettendoci di realizzare un interessante atlante della malattia, con immagini e descrizioni dettagliate di ciò che lo specialista incontra nella pratica clinica quotidiana in ambulatorio.

Per questa ultima edizione abbiamo selezionato un'intervista a un diabetologo esperto, il professor Domenico Cucinotta, Direttore del Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica dell'Università di Messina, figura di rilievo nazionale in questo campo che approfondisce alcuni argomenti al centro del dibattito sulle best practice nella terapia dei pazienti affetti da diabete mellito di tipo II.

Vi invitiamo a dare uno sguardo alla sezione congressi, che riporta gli ultimi principali eventi dell'anno, e alle ultime news dal campo della ricerca.

Chiudiamo così il primo anno di questo nuovo On Medicine, ringraziandovi per la partecipazione e l'interessamento. Vi diamo appuntamento al 2017 con un nuovo ciclo della rivista, augurandovi di trascorrere delle festività all'insegna del riposo e della serenità.

Buona lettura,

Il direttore responsabile

INTERVISTA

Sulfaniluree: anni di impiego nella terapia del diabete mellito consolidano il loro ruolo attivo per il trattamento di questa patologia

Cucinotta D

Abbiamo realizzato un'intervista a un diabetologo esperto e di rilievo nazionale grazie alla quale sarà possibile approfondire alcuni argomenti al centro del dibattito sulle *best practice* nella terapia dei pazienti affetti da diabete mellito di tipo II.

In questa intervista il professor **Domenico Cucinotta**, Direttore del Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica dell'Università di Messina, ha illustrato efficacemente il percorso terapeutico più corretto per il trattamento del paziente affetto da Diabete Mellito di tipo II, sulla base dell'*Evidence Based Medicine* e delle più recenti Linee Guida internazionali.

Il professor Cucinotta sottolinea l'importanza delle modifiche dello stile di vita associate all'impiego di sola metformina come approccio iniziale al paziente; tuttavia, se il controllo glicemico non viene raggiunto attuando questa strategia, si rende necessario associare un secondo farmaco.

La scelta del miglior farmaco da abbinare alla metformina, continua il professore, non è semplice e il driver principale, suggerisce, dovrebbero essere le caratteristiche del singolo paziente che si sta trattando; ciononostante l'efficacia e la sicurezza del farmaco e i suoi costi sono elementi che non possono essere sottovalutati.

In questo contesto emerge l'importanza delle sulfaniluree: proprio perché sul mercato da diversi decenni **la mole di dati che comprova la loro efficacia è davvero consistente** e solida e lo sviluppo della seconda generazione di molecole appartenenti a questa famiglia ha ulteriormente migliorato le loro caratteristiche di sicurezza, riducendo il problema dell'aumento di peso e dell'ipoglicemia, eventi ora molto circoscritti sia nella frequenza, sia nella gravità e limitati a categorie molto ristrette di pazienti, come gli anziani molto fragili o i soggetti con insufficienza renale.

La contestazione, al congresso EASD, riguardante il fatto che questa classe di farmaci aumenti il rischio di mortalità cardiovascolare **non trova al momento sufficienti evidenze che sostengano una limitazione del loro impiego**.

La documentata efficacia e sicurezza delle sulfaniluree dunque, e il loro costo davvero contenuto, fanno di questi farmaci un'**opzione terapeutica da tenere ancora in grande considerazione**, soprattutto in questo momento di forti tagli alla spesa sanitaria, poiché contribuiscono a rendere l'accesso a cure di qualità, ma maggiormente sostenibili per il Servizio Sanitario Nazionale



Guarda l'intervista su:
www.onmedicine.it

FOCUS

Esperienze cliniche sul molluscum contagiosum: l'efficacia si dimostra sul campo

Autori vari

La pubblicazione *"Esperienze cliniche sul Molluscum Contagiosum: l'efficacia si dimostra sul campo"* si propone di offrire allo specialista un interessante focus sull'infezione da Molluscum Contagiosum attraverso l'esperienza di numerosi Dermatologi italiani che hanno preso parte a questa iniziativa proponendo dei casi clinici.

Il Lettore potrà quindi approfondire il tema attraverso informazioni ricavate dalla Letteratura ma anche grazie alla descrizione di casi realmente incontrati nella pratica clinica da colleghi che quotidianamente curano questa condizione nei loro ambulatori.

Ringraziamo pertanto gli specialisti Dermatologi che hanno reso possibile questo scambio offrendo il loro contributo, che elenchiamo a seguire in ordine alfabetico.

Dottorssa Valeria Boccaletti

Dermatologia Pediatrica
Clinica Dermatologica
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Professoressa Ornella Cervetti

Dipartimento Di Scienze Mediche
Sezione di Dermatologia
Università di Torino

Dottor Angelo Massimiliano D'Erme

Specialista in Dermatologia e Venereologia
Dottorando in Scienze Cliniche e Traslazionali presso
l'Università di Pisa
U.O.C. Dermatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e
Sperimentale, Università di Pisa

Dottorssa Luciana Fiordalisi

Specialista in Dermatologia e Venereologia
Bari

Dottorssa Serena Pezzetta

Specialista in Dermatologia e Venereologia
Udine

Dottorssa Federica Pistoni

Specialista in Dermatologia e Venereologia
Clinica Dermatologica di Verona

Dottorssa Alessia Provini

Specialista in Dermatologia e Venereologia
IDI IRCCS Istituto Dermopatico dell'Immacolata Roma
prima divisione Primario dottorssa C. Mazzanti

Dottorssa Roberta Rotunno

Specializzando in Dermatologia
Clinica Dermatologica Policlinico Umberto I Università
Sapienza
Roma

Dottor Giovanni Ghigliotti

Direttore 1° livello, Clinica Dermatologica IRCCS AOU
 San Martino-IST
 Genova

Dottoressa Maria Elena Scalisi

Specialista in Dermatologia e Venereologia
 Palermo

Dottoressa Donatella Guastaferrò

Specialista in Dermatologia e Venereologia
 San Benedetto del Tronto (AP)

Dottor Gustavo Spanò

Specialista in Dermatologia e Venereologia
 Napoli

Dottoressa Federica Mola

Specialista in Dermatologia e Venereologia
 Ambulatorio di Dermatologia Pediatrica
 Cantù(CO)

Dottor Antonino Trischitta

Specialista in Dermatologia e Venereologia
 Specialista Ambulatoriale e Responsabile di Branca ASL
 NA/2 Nord

Introduzione

Il Molluscum Contagiosum (MC) è una comune infezione della cute che colpisce principalmente bambini in età scolare e giovani adulti. Sebbene sia considerata benigna e autolimitante, questa affezione spesso può comportare complicanze anche serie, soprattutto in soggetti immunodepressi, e la sua risoluzione spontanea richiede solitamente molto tempo (circa 13 mesi).

L'infezione da MC è una condizione diffusa a livello globale, sebbene sia più frequente nelle aree più povere e nelle Regioni a clima tropicale. La scarsa igiene contribuisce alla sua diffusione, ma anche la condivisione di ambienti sovraffollati (come le strutture sportive o le piscine) favorisce il contagio.

Il MC si trasmette molto facilmente per contatto diretto tra soggetti e per il tramite di indumenti contaminati, soprattutto tra i membri dello stesso nucleo familiare (si calcola che il 35% dei bambini lo contrae da un familiare).

L'incidenza dell'infezione è difficile da quantificare e probabilmente è sottostimata.

Complessivamente viene riportato che il 2-17% dei bambini è interessato da questa condizione e che il picco di incidenza riguarda soggetti di età compresa tra 2 e 10 anni.

In particolare, dagli studi condotti è emerso che fino al 24,2% dei pazienti con MC presenta concomitante diagnosi di Dermatite Atopica (DA), un dato che conferma che i soggetti con DA sono maggiormente predisposti a sviluppare infezione da MC.

Il virus del Molluscum Contagiosum (MCV)

Il MC è una papulosa epidermica causata da un virus appartenente alla famiglia dei *Poxviridae*, che include alcuni dei più importanti patogeni per l'uomo, tra cui il virus del vaiolo. Questi virus si replicano nel citoplasma delle cellule epiteliali dell'ospite e hanno sviluppato efficienti meccanismi di crescita nelle cellule epidermiche, ben adattandosi all'ospite umano. Infatti, non attraversando la membrana basale, il virus evade la sorveglianza immunitaria e per la maggior parte del periodo di infezione non determina una risposta immunitaria sistemica. Talvolta la superficie cutanea circostante la lesione può apparire eritematosa e alcune lesioni possono avere un contenuto pustoloso, indice di reazione immunitaria e non di manifestazione di una sovrainfezione batterica; questi segni peraltro sono spesso indicativi di una prossima autorisoluzione delle lesioni.

1. Diagnosi e trattamento

Dal punto di vista clinico il MC può colpire diversi distretti corporei, in particolare collo, ascelle e cosce, mentre più raramente possono essere interessati dall'infezione le mucose genitali, i palmi delle mani, le piante dei piedi e il volto,

in particolare le mucose del cavo orale, labbra, congiuntive e zona perioculare (Figura 1).



Figura 1. Esempi di infezione da MC a livello dei diversi distretti corporei. A) Papule infette diffuse su arti e tronco B) Gruppo di papule infette su addome e area genitale C) Lesioni papulose a livello del volto (per gentile concessione della Dottoressa Valeria Boccaletti) D) Lesioni multiple a livello perioculare (per gentile concessione della Dottoressa Federica Mola) E) Papule ombelicate perioculari compatibili con MC (per gentile concessione della Dottoressa Federica Pistoni) F) Diffusione estesa dell'infezione in regione addominale.

Le lesioni caratteristiche del MC si presentano come papule di colore perlaceo, di diametro da 1 a 5 mm, con una tipica ombelicatura centrale. L'aspetto clinico di un'infezione da MC è in genere diagnostico e la biopsia è indicata solo in casi dubbi. Non è possibile effettuare colture virali; per contro è possibile evidenziare la presenza di DNA virale con tecniche di biologia molecolare su prelievi ottenuti da lesioni cutanee. Dato che il virus del MC non penetra nel corpo umano, non lo si può ricercare nel sangue o in altri fluidi corporei. La diagnosi differenziale di MC comprende tra gli altri tricoepitelioma, carcinoma a cellule basali, ghiandole sebacee ectopiche, siringoma, idrocistoma, cheratoacantoma e discheratoma verrucoso.

La **dermoscopia** è uno strumento utile nella pratica del Dermatologo, non solo per riconoscere melanomi e differenziarli dalle lesioni pigmentate benigne, ma anche per diagnosticare patologie infettive e infiammatorie. Utilizzata sulla lesione da MC, la dermoscopia mette in evidenza nella papula strutture amorfe giallo-biancastre polilobulari al centro, con una corona di vasi, talora ramificati e che non attraversano il centro della lesione, identificati anche come "corona rossa". Dal punto di vista diagnostico questa tecnica si è dimostrata superiore al semplice esame clinico, soprattutto in casi di MC dubbi o di difficile interpretazione.

Talvolta, infatti, la lesione caratteristica può essere singola e/o localizzata in sedi atipiche, rendendo più difficile la diagnosi, come nel caso della giovane paziente di 24 anni descritta dal **Dottor Giovanni Ghigliotti** di Genova, presentatasi allo specialista dopo che, da circa 3 mesi, aveva notato la comparsa di una papula rosata, indolente, in lento accrescimento, alla cute volare della superficie mediale del tallone sinistro.

L'impiego della dermoscopia su questa paziente ha consentito allo specialista di individuare l'aspetto assolutamente caratteristico della lesione, suggestivo per una localizzazione atipica di MC, confermata dall'esame istologico effettuato dopo curettage.

In questo modo è stato possibile raggiungere in breve una diagnosi precisa, evitando alla paziente procedure

chirurgiche più invasive.

La gestione del trattamento del MC può essere onerosa e attualmente sussiste un dibattito tra gli specialisti, divisi tra chi propende per il non trattare questa condizione (che segue così il suo decorso naturale) e chi, invece, è a favore dell'intervento terapeutico.

Le argomentazioni in favore o contro il trattamento del MC sono diverse, come spiegato dal Dottor Antonio Torrelo del Dipartimento di Dermatologia dell'*Hospital del Niño Jesús* di Madrid, Presidente dell'*International Society of Pediatric Dermatology*, che nel corso della sua carriera ha curato più di 10.000 pazienti con MC (Tabella 1).

CONTRO IL TRATTAMENTO	PRO TRATTAMENTO
Il MC si risolve spontaneamente	La risoluzione spontanea del MC può richiedere molto tempo. L'infezione è estremamente contagiosa
Il MC perlopiù non crea particolari problemi al paziente	L'infezione da MC è caratterizzata da lesioni visibili e può comportare complicanze anche serie
Il trattamento del MC può essere costoso	Il costo del trattamento del MC dipende dal Sistema Sanitario, inoltre non richiede impiego regolare di farmaci
Il trattamento del MC non è efficace al 100%	Anche per altre patologie il trattamento può non essere efficace al 100%
Il trattamento del MC può essere doloroso e impegnativo	Il dolore è minimo, e il trattamento risulta più oneroso per lo specialista che per il paziente

Tabella 1. Fattori implicati nella scelta di trattare o non trattare il MC secondo Torrelo.

Per il trattamento del MC sono disponibili diverse opzioni:

- terapie fisiche (tra cui curettage, crioterapia e terapia fotodinamica);
- agenti chimici distruttivi e non distruttivi (prevedono l'impiego di agenti chimici da applicare sulla lesione);
- immunomodulanti;
- antivirali.

2. Trattamento con idrossido di potassio al 10%

Il trattamento con soluzione cutanea a base di idrossido di potassio al 10% agisce cauterizzando le lesioni grazie al pH altamente alcalino, denaturando le proteine tissutali. Lo schema evolutivo delle lesioni da MC dopo questo trattamento è illustrato in Figura 2.



Figura 2. Schema evolutivo delle lesioni da MC dopo trattamento con soluzione cutanea a base di idrossido di potassio al 10%.

L'applicazione del prodotto deve avvenire una volta al giorno, a meno di diversa indicazione da parte dello specialista, e deve essere ripetuta quotidianamente fino alla comparsa di rossore, irritazione o infiammazione alla base della lesione, che solitamente avviene entro 4-6 giorni. Dopo questa fase il trattamento dovrà essere sospeso. L'infiammazione indica che il MC sta scomparendo e questo avviene solitamente entro le 2-5 settimane successive.

La modalità di impiego della soluzione cutanea a base di idrossido di potassio al 10% è illustrata in Figura 3.



Figura 3. Modalità d'impiego della soluzione cutanea a base di idrossido di potassio al 10%.

La soluzione a base di idrossido di potassio al 10% è indicato come trattamento unico o può essere impiegato anche in combinazione, in particolare con curettage. È infatti possibile trattare in ambulatorio con curettage e istruire il paziente su come applicare tale soluzione al proprio domicilio sulle lesioni nuove e su quelle non ancora comparse.

L'esperienza dei dermatologi italiani con il mc

Presentiamo in questo paragrafo un piccolo atlante dei casi clinici di MC più interessanti incontrati da specialisti italiani nel corso della loro pratica clinica. I pazienti descritti sono perlopiù bambini, ma non mancano anche esempi di soggetti adulti che hanno contratto il MC. Questa infezione virale è caratterizzata da eterogeneità dal punto di vista clinico: può essere diffusa a tutto il corpo con numerose papule o presentarsi in forma di singole lesioni solitarie, come dimostrato dalle storie di Fatima e di Giorgio, descritte dalla **Professoressa Ornella Cervetti** di Torino.

Fatima, 9 anni, giungeva all'osservazione dello specialista per la presenza da alcuni mesi di "pustoline" diffuse, soprattutto al tronco e agli arti, lievemente pruriginose. All'esame obiettivo cutaneo si evidenziavano numerose papule diffuse (Figura 4), riferibili in prima ipotesi a un'infezione da MC; unitamente si osservava intensa xerosi cutanea in assenza di lesioni eritemato-desquamative.



Figura 4. Lesioni da MC diffuse a livello dell'arto e dell'incavo dell'ascella.

Si decideva, in accordo con la madre della paziente e con la piccola, di trattare le lesioni applicando la soluzione cutanea a base di idrossido di potassio al 10% una volta/die a domicilio. Al controllo dopo 7 giorni si evidenziava iniziale flogosi delle lesioni, con comparsa di esiti crostosi e di eritema perilesionale intorno ad alcune papule. Si decideva di proseguire il trattamento per un totale di 10 giorni e si rivedeva la paziente a distanza di 15 giorni dal primo trattamento (Figura 5). In tale occasione, all'esame obiettivo cutaneo si poteva osservare scomparsa delle lesioni riferibili a MC, con evidenza di soli esiti ipocromici infiammatori. La paziente aveva ben tollerato il trattamento, senza accusare effetti collaterali.



Figura 5. Dopo 7 giorni di trattamento con idrossido di potassio al 10% l'esame obiettivo evidenzia eritema perilesionale intorno ad alcune papule e alcuni esiti crostosi; dopo 10 giorni le lesioni da MC sono scomparse, con soli esiti ipocromici infiammatori.

Giorgio, 7 anni, mostrava invece un'unica lesione solitaria al ginocchio sinistro. Il paziente presentava una diatesi atopica che si estrinsecava con sola xerosi cutanea diffusa. All'esame obiettivo si osservavano un elemento riferibile a MC al ginocchio e, poco lontano, un esito crostoso riferito come pregressa lesione in fase di risoluzione. Si decideva di trattare con soluzione a base di idrossido di potassio al 10%, istruendo i genitori sulle modalità di applicazione.

Il paziente tornava all'osservazione dopo 7 giorni di trattamento, mostrando un esito crostoso e la completa scomparsa della lesione virale (Figura 6). Il paziente non lamentava alcun effetto collaterale di rilievo.



Figura 6. Trattamento di un'unica lesione da MC al ginocchio sinistro. Esito dopo 7 giorni di applicazione della soluzione cutanea.

L'infezione da MC si localizza prevalentemente agli arti e al tronco e può risultare molto fastidiosa per il paziente, come è stato il caso di Edoardo, 3 anni, illustrato dalla **Dottorssa Luciana Fiordalisi** di Bari.

Edoardo si presentava all'esame dello specialista per due piccole lesioni da MC sul braccio destro comparse da circa 3 giorni, lamentando un fastidioso prurito. Nessuna patologia degna di nota, anamnesi familiare positiva per atopica. All'esame obiettivo si osservavano alla faccia esterna dell'avambraccio destro due piccole papule rosso-rosee, centralmente ombelicate, circondate da un lieve alone eritematoso dovuto al grattamento del bambino (Figura 7).



Figura 7. Lesioni da MC a livello della faccia esterna dell'avambraccio destro.

La diagnosi differenziale immediata si è posta nei confronti di verruche volgari (a superficie ipercheratosica e difficilmente così pruriginose) e di papule fibrose (spesso post-traumatiche, asintomatiche, non centralmente ombelicate).

Si decideva di prescrivere una soluzione cutanea a base di idrossido di potassio al 10%, da applicare una volta/die fino a comparsa di irritazione. Dopo circa 3 settimane, alla visita di controllo, la madre riferiva di aver utilizzato il prodotto per 4 giorni, quando il bimbo si era addormentato per evitare che si grattasse le zone trattate. L'eritema è comparso il giorno successivo ed è durato 4-5 giorni, dopo i quali le due lesioni sono scomparse del tutto (Figura 8).



Figura 8. Scomparsa completa delle lesioni da MC dopo 4 giorni di trattamento.

Come Giorgio, anche Giusy presentava due singole lesioni in regione pettorale destra. La paziente, che ci descrive il Dottor Gustavo Spanò di Napoli, ha 11 anni e da circa 6 mesi lamentava la comparsa di queste lesioni, che lei aveva scambiato per "brufoli".

Con il tempo le lesioni si sono diffuse all'emilato corrispondente e all'arto superiore. Dopo osservazione dermatoscopica, che evidenziava un pattern tipico, alla paziente è stata prescritta terapia con soluzione a base di idrossido di potassio al 10% per 7 giorni. Al controllo si osservava la comparsa di una reazione irritativa con escara ematica su tutte le lesioni (Figura 9).



Figura 9. Esiti del trattamento su lesioni da MC a livello dell'arto superiore destro.

Sospesa la terapia veniva prescritto un topico antisettico e fissato un ulteriore controllo dopo 10 giorni. In questa occasione si osservava la completa risoluzione di tutte le lesioni trattate, tranne una nella piega del gomito, sulla quale veniva riapplicato il prodotto per altri 5 giorni. Martina, 5 anni, si presentava nell'Ambulatorio del Dottor Antonino Trischitta accompagnata dalla mamma per comparsa di alcune papule cutanee sul viso da circa 20 giorni. All'esame clinico lo specialista riconosceva due lesioni da MC, una al mento e una al collo. Considerate le sedi interessate dai molluschi e la scarsa compliance della bambina e della madre, veniva scartata l'ipotesi di intervenire con il curettage, pertanto le due lesioni sono state trattate con soluzione cutanea a base di idrossido di potassio al 10% una volta/die per 5 giorni consecutivi.

Dopo 30 giorni dall'inizio del trattamento tutti le lesioni risultavano scomparse (Figura 10). Il trattamento con idrossido di potassio è stato ben tollerato e non ha lasciato alcun segno.



Figura 10. Lesioni da MC isolate a livello di mento e collo (sinistra) trattate con soluzione a base di idrossido di potassio non hanno lasciato alcun segno sulla pelle della paziente.

Come è possibile evincere dall'esperienza clinica fin qui riportata, la diagnosi di DA si presenta spesso nei pazienti affetti da MC. Lo dimostra un altro caso, presentato dalla **Dottorssa Roberta Rotunno** di Roma, che descrive la storia di Denise, 4 anni, affetta da DA con lesioni eritemato-desquamative a livello delle pieghe antecubitali e del collo, ipercheratosi follicolare diffusa e svariate papule di colorito madreperlaceo, distribuite tra addome e cosce. La madre faceva risalire l'insorgenza delle papule a circa 3 settimane prima; non riportando episodi analoghi in passato né ricordando altre persone affette da questa infezione. Le caratteristiche delle lesioni e l'assenza di sintomi indirizzavano alla diagnosi di MC, confermata dalla dermatoscopia. Dopo aver valutato l'età della paziente, le sedi di non semplice approccio e il numero elevato di lesioni, la specialista optava per un trattamento topico domiciliare con idrossido di potassio al 10%, da applicare una volta/die sulle lesioni fino a comparsa di eritema. Il trattamento è stato eseguito per 6 giorni. Al primo controllo si apprezzavano esiti eritemato-crostosi nelle aree trattate e, a 20 giorni dalla fine della terapia, si osservava la risoluzione completa e l'assenza di recidive, con esiti estetici eccellenti (Figura 11).



Figura 11. Aa) Lesioni da MC a livello dell'addome. Ab) Immagine dermatoscopica della lesione. B) A 6 giorni, esito eritemato-crostoso al termine del trattamento. C) A 20 giorni, risoluzione completa. D) Lesioni multiple a livello della faccia interna coscia sinistra. E) A 6 giorni, esiti eritemato-crostosi al termine del trattamento. F) A 20 giorni, risoluzione completa.

Nei bambini affetti da DA l'infezione da MC può indurre un grattamento cronico che può spesso comportare la comparsa di un eczema circostante la lesione, chiamato appunto "eczema molluscum". In questa zona il virus può diffondersi più facilmente poiché la barriera cutanea non è perfettamente integra. È quello che è successo a Gaia, di 4 anni, e alla piccola Eloise, di 2 anni appena.

Gaia è affetta da DA lieve/moderata dall'età di sei mesi, ed è stata trattata saltuariamente con terapia cortisonica e antistaminica. La piccola è giunta all'osservazione della **Dottoressa Maria Elena Scalisi** di Palermo perché da circa 3 mesi erano comparse sul tronco piccole escrescenze rotondeggianti di colore roseo-biancastro, di dimensioni variabili da 1 a 6 mm circa. Queste lesioni in un primo momento non avevano provocato alcun sintomo alla bambina, ma successivamente avevano iniziato a prudere. Insieme al prurito era comparsa anche secchezza cutanea e irritazione intorno alle lesioni. All'esame obiettivo si osservava, in corrispondenza del pilastro ascellare sinistro, la presenza di papule emisferiche di pochi millimetri di diametro con ombelicatura centrale, alcune di colorito roseo-biancastro, altre più rosse e circondate da cute xerotica ed eritematosa. L'epidermide circostante appariva irritata e finemente desquamata.

All'esame dermatoscopico le papule apparivano biancastre centralmente e circondate da una rete vascolare a raggiera. La specialista poneva diagnosi di eczema molluscum e decideva di prescrivere il trattamento con soluzione cutanea a base di idrossido di potassio una volta/die, per un periodo non superiore ai 10 giorni, e una terapia topica con crema emolliente per ridurre l'eczema. Al controllo dopo 20 giorni la madre di Gaia riferiva di avere notato un miglioramento del quadro clinico già al quinto giorno di terapia, con completa risoluzione all'ottavo giorno di trattamento (Figura 12).



Figura 12. Lesioni da MC circondate da cute xerotica ed eritematosa (eczema molluscum) (sinistra). Esito dopo 20 giorni di trattamento (destra).

I parenti riferivano inoltre un'ottima gestione della terapia domiciliare senza particolari fastidi per la piccola. Anche la piccola Sara, seguita presso la Clinica Dermatologica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma dalla Dottoressa Valeria Boccaletti, mostra un quadro clinico simile. Il pediatra di Sara aveva riconosciuto l'infezione da MC, decidendo però di non trattarla. Dopo diverse settimane, per il persistere del quadro clinico con peggioramento e ulteriore diffusione delle lesioni, i genitori avevano deciso di far visitare la piccola a uno specialista Dermatologo. Di origine senegalese, Sara ha 21 mesi e soffre di grave DA su tutto il corpo. La piccola presentava lesioni eczematose e lichenificate sulla maggior parte della superficie epidermica (Figura 13).



Figura 13. Infezione da MC diffusa al corpo in paziente affetta da grave DA.

Le terapie topiche impiegate fino a quel momento si erano avvalse di creme emollienti e cortisonici topici di lieve e media potenza, con benefici alterni. L'impiego costante di cetirizina aveva portato beneficio parziale. Da circa 2 mesi i genitori riferivano la comparsa di lesioni papulose, traslucide e asintomatiche a livello delle aree eczematose del corpo. La specialista decideva di intervenire prescrivendo una soluzione cutanea a base di idrossido di potassio al 10%, da

applicare su ogni lesione alla sera. Al controllo successivo si osservava buona efficacia del trattamento, con esiti iperpigmentati a livello dell'addome (Figura 14).



Figura 14. Il trattamento con la soluzione cutanea ha permesso la risoluzione delle lesioni. Si possono apprezzare gli esiti iperpigmentati sull'addome.

Il caso in questione è molto interessante perché dimostra la sicurezza di impiego della soluzione cutanea a base di idrossido di potassio al 10%, in soggetti anche molto piccoli, con cute non integra (eczema molluscum) e pelle scura. In alcuni casi il trattamento del MC si rivela particolarmente impegnativo per il Dermatologo, come nel caso di soggetti di età < 10 anni affetti da DA acuta e con lesioni da MC in numero superiore a 50.

È il caso di Valeria, 5 anni, presentatasi all'attenzione della **Dottorssa Serena Pezzetta** di Udine. Valeria soffre di DA fin dal primo anno d'età. All'esame obiettivo presentava xerosi cutanea diffusa e DA riacutizzata alle pieghe, da 2 mesi erano comparse piccole lesioni cutanee diffuse. La madre aveva cercato di curare la figlia applicando creme steroidee già prescritte in precedenza per la dermatite, ma le lesioni erano aumentate, arrivando a superare le 50 unità, soprattutto a livello delle pieghe e dell'arto superiore sinistro.

Data la numerosità delle lesioni si intraprendeva terapia topica con soluzione a base di idrossido di potassio al 10% da subito. Dopo 4 settimane di uso intermittente un quarto delle lesioni era risolto, un quarto presentava flogosi e/o crosta emorragica (Figura 15). Le restanti lesioni venivano trattate con curettage.

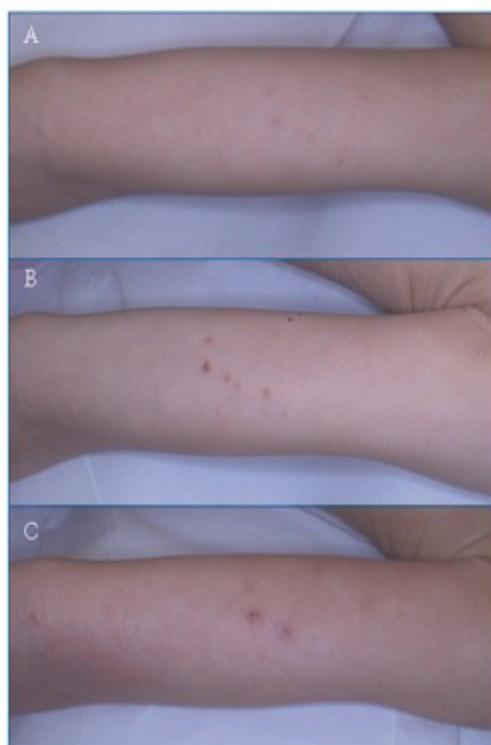


Figura 15. A) Arto superiore sinistro prima del trattamento con numerose lesioni da MC. B) Riduzione e flogosi delle lesioni dopo 15 giorni di trattamento discontinuo con soluzione cutanea a base di idrossido di potassio. C) Dopo 30 giorni di trattamento si osservava ulteriore riduzione delle lesioni.

I genitori giudicavano facile la gestione domiciliare del trattamento e la bambina riferiva solo lieve prurito in seguito all'applicazione. Anche il caso segnalato dalla **Dottorssa Alessia Provini** di Roma rappresenta bene una condizione frequente: il trattamento di un paziente pediatrico non collaborante, con genitori desiderosi di avere un trattamento alternativo alle più diffuse terapie di tipo fisico.

Luca ha 3 anni e giungeva all'osservazione della Dermatologa per la recente comparsa di una "eruzione" cutanea discretamente pruriginosa, che preoccupava molto i genitori. Dalla storia clinica di Luca non emergevano dati degni di nota, se non una condizione di ipertricosi.

I genitori riferivano di aver notato la presenza di numerose lesioni papulose biancastre, rotondeggianti, rilevate sul piano cutaneo, di aspetto traslucido e dal diametro variabile da 2 a 4 mm circa. Le lesioni erano diffuse al tronco e agli arti, in particolare alla regione dorsale e dei pilastri ascellari. A detta dei familiari le lesioni erano pruriginose e durante la visita si assisteva al grattamento ripetuto da parte del paziente.

Sulla base dell'aspetto clinico delle lesioni si poneva diagnosi di infezione da MC multipli. Durante il colloquio venivano prospettati gli interventi terapeutici disponibili, tra cui crioterapia e curettage. I genitori da subito manifestavano timori legati alla sintomatologia dolorosa e ai possibili esiti secondari derivanti da tali interventi, come cicatrici, discromie o sovrainfezioni. Alla luce di quanto emerso si prescriveva allora terapia con soluzione cutanea a base di idrossido di potassio al 10%, da applicare una volta/die sulle singole lesioni. Al controllo i genitori riferivano di aver notato sin dal giorno successivo alla prima applicazione la formazione di eritema, essudazione e di croste brunastre in corrispondenza delle lesioni (Figura 16).



Figura 16. Lesioni da MC a livello del dorso prima e dopo il trattamento. A sinistra si notano gli esiti crostosi dell'applicazione del prodotto.

In seguito, nel volgere di 3-4 giorni, le lesioni erano scomparse. Ai successivi controlli non si evidenziavano esiti discromici o cicatriziali in corrispondenza di tutte le lesioni trattate, né la comparsa di nuove papule.

La DA non è una condizione che interessa soltanto l'età pediatrica, nella pratica clinica quotidiana si incontrano sempre più frequentemente casi di dermatosi in età adulta. Secondo dati di Letteratura, fino al 3% degli adulti è affetto da DA. Infatti, sebbene insorga perlopiù nei primi 5 anni di vita, la DA non tende a scomparire con la crescita, ma può perdurare in età adulta in un'elevata percentuale di individui. Inoltre si annotano sempre un maggior numero di casi di comparsa di DA in età adulta senza che ve ne sia stato ricordo o presenza in età infantile o adolescenziale.

Il **Dottor Angelo Massimiliano D'Erme**, Specialista in Dermatologia e Venereologia di Pisa, descrive un interessante caso di DA complicata da MC in età adulta.

Il paziente è un uomo di 49 anni con DA estrinseca e rinocongiuntivite allergica fin dall'età infantile. La dermatite era tenuta sotto controllo con terapie topiche (corticosteroidi moderati-potenti) ed era peggiorata negli ultimi tre anni a livello di viso, collo e arti superiori. Il paziente per tale motivo aveva effettuato cicli di cortisone *per os* ma i risultati non erano stati duraturi. Dopo un ciclo di fototerapia UVB a banda stretta aveva ottenuto risultati discreti, ma dopo qualche mese di benessere il quadro clinico era nuovamente peggiorato. Al controllo si osservava la presenza di una papula ombelicata a livello della fronte e del collo (Figura 17). In questo caso, in accordo con il paziente che non voleva ritrovarsi esiti cicatriziali conseguenti a terapia fisica (curettage), si consigliava terapia con soluzione a base di idrossido di potassio al 10%, che in pochi giorni è risultata efficace nel risolvere le lesioni, senza alcuna recidiva.



Figura 17. Papula ombelicata alla fronte nel contesto dell'eczema che coinvolge il viso del paziente.

Il rischio di contrarre l'infezione da MC nei più piccoli è aumentato soprattutto nella prima decade di vita, ma l'infezione è frequente anche negli adulti, localizzandosi tipicamente a livello genitale-pubico. L'aumento di casi di DA rilevato negli ultimi anni fra gli adulti può spiegare l'incremento di sovrainfezioni cutanee, tra cui quelle provocate da MC.

La **Dottorssa Donatella Guastaferrò** di San Benedetto del Tronto ci presenta un altro caso MC in soggetto adulto.

Giuseppe, 23 anni, soffre di DA sin dall'infanzia. Negli ultimi anni il quadro clinico è migliorato notevolmente. Insegnante in un asilo nido, ha notato negli ultimi 15 giorni la comparsa di una lesione sul braccio. All'esame obiettivo lo specialista riconosceva sull'avambraccio destro, a livello della parte dorsale, due papule emisferiche vicine, una di 2 e l'altra di 5 mm di diametro, di colore rosso-perlaceo, con superficie liscia e lucente, ombelicate centralmente (Figura 18).



Figura 18. Lesioni da MC sull'avambraccio di un paziente di 23 anni alla prima visita (sinistra). Esiti del trattamento dopo 2 settimane di applicazione (destra).

Posta subito diagnosi di MC, al paziente veniva prescritto il trattamento con soluzione cutanea a base di idrossido di potassio al 10%, una volta/die per 6 giorni. Al primo controllo si riscontrava una diminuzione delle lesioni, che dopo altre 4 settimane erano completamente risolte.

Conclusioni

In generale l'esperienza presentata dagli specialisti italiani che hanno utilizzato la soluzione cutanea a base di idrossido di potassio al 10% dimostra che questo prodotto è ben tollerato, di facile gestione per i genitori e rappresenta una valida alternativa per il trattamento del MC. Un altro aspetto emerso da quanto riportato è che la scelta del tipo di trattamento dipende molto dal numero e dalla localizzazione delle lesioni.

Questo trattamento permette in alcuni casi di intervenire riducendo l'entità dell'infezione, consentendo quindi di trattare in un secondo momento con terapie fisiche come il curettage, limitando così gli effetti collaterali di questo tipo di tecnica e migliorando gli esiti a livello estetico. Le irritazioni che si manifestano a seguito dell'applicazione della soluzione sono frequenti e, oltre a indicare che la terapia sta avendo successo nell'eradicare l'infezione, possono essere facilmente gestite alternando eventualmente il trattamento con l'applicazione di un antibiotico topico.

Bibliografia

1. Beck LA et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2014;371(2):130-9.
2. Braue A et al. Epidemiology and impact of childhood molluscum contagiosum: a case series and critical review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2005;22:287-94.
3. Garmhausen D et al. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy.* 2013;68(4):498-506.
4. Hsu J et al. Separating Fact from Fiction in Molluscum Contagiosum. *Pract Dermatol for Ped.* 2010;34-7.
5. Ianhez M et al. Dermoscopic patterns of molluscum contagiosum: a study of 211 lesions confirmed by histopathology. *An Bras Dermatol.* 2011;86(1):74-9.
6. Lee R et al. Pediatric Molluscum Contagiosum: Reflections on the Last Challenging Poxvirus Infection, Part 1. *Cutis.* 2010;86:230-6.
7. Marchesi M et al. Trattare il mollusco contagioso: uno scenario clinico. *Quacp.* 2016;23(1):35-8.
8. MOLUSK Soluzione cutanea. Foglietto illustrativo.
9. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 1:8-16.
10. Olsen JR et al. Molluscum contagiosum and associations with atopic eczema in children: a retrospective longitudinal study in primary care. *Br J Gen Pract.* 2016;66(642):e53-8.
11. Senkevich TG et al. The genome of molluscum contagiosum virus: analysis and comparison with other poxviruses. *Virology.* 1997;233:19-42.
12. Zaballos P et al. Dermoscopy of molluscum contagiosum: a useful tool for clinical diagnosis in adulthood. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(4):482-3.

APPROFONDIMENTI

Malattia di Pompe a insorgenza tardiva: conoscerla, riconoscerla

Redazione On Medicine

La malattia di Pompe è una patologia del metabolismo del glicogeno, ereditaria e potenzialmente fatale, dovuta a un deficit dell'attività dell' α -glucosidasi acida (GAA) lisosomiale; il deficit enzimatico comporta un accumulo di glicogeno intralisosomiale in particolare nel tessuto muscolare, con un danno muscolare irreversibile.^{1,2}

La malattia di Pompe, nota anche come deficit di maltasi acida (*acid maltase deficiency*, AMD) o glicogenosi di tipo II (*glycogen storage disease type II*, GSDII),³ è una malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva causata da una mutazione del gene sul braccio lungo del cromosoma 17; si può manifestare quando entrambi i genitori sono portatori del gene mutato (Fig. 1).

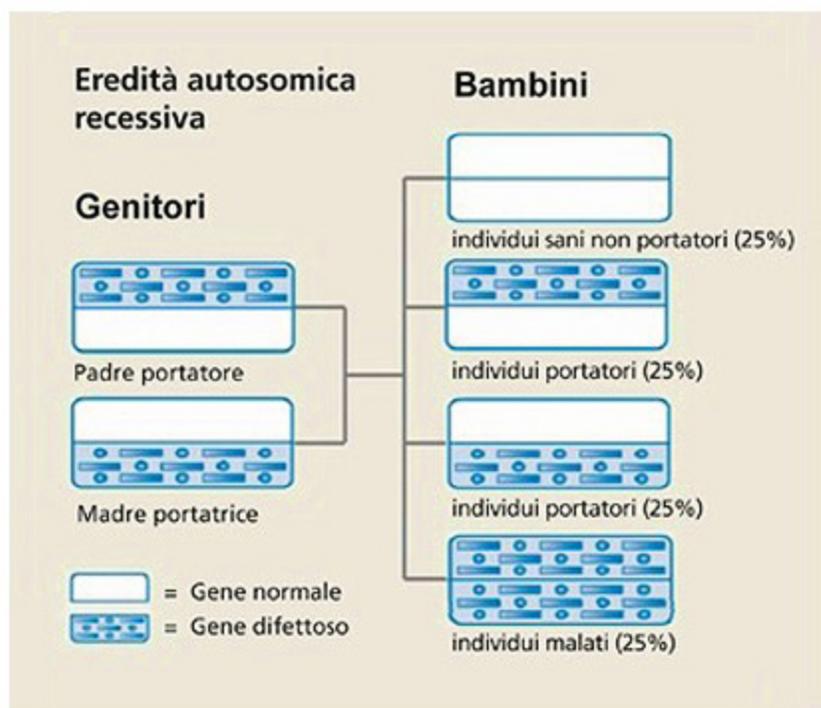


Figura 1. Ereditarietà e malattia di Pompe

La malattia ha un ampio spettro di fenotipi clinici; viene classificata comunemente in una **forma infantile**, con esordio nei primi tre-sei mesi di vita, e in una **forma tardiva** (*late onset Pompe disease*, **LOPD**) che può insorgere in età infantile, giovanile o adulta, ma si presenta comunque dopo il primo anno di età.¹ La **progressione** della malattia si differenzia in base alla forma clinica e all'età di esordio. La forma infantile è caratterizzata da cardiomiopatia ed exitus solitamente entro il primo anno di vita; nella forma tardiva la progressione, più lenta ma comunque inesorabile, causa morbidità significative e ha un impatto sfavorevole sulla qualità della vita (Fig. 2), portando spesso alla necessità di dover ricorrere alla sedia a rotelle e/o a supporti per la ventilazione.

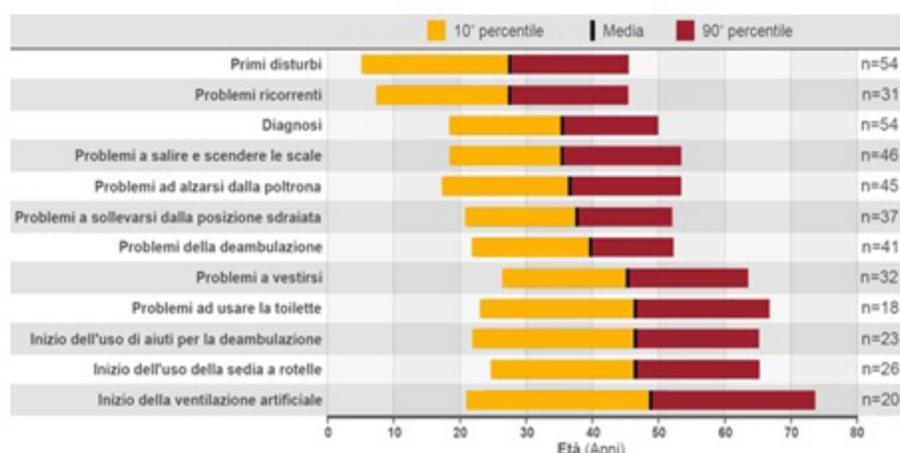


Figura 2. Distribuzione dell'età in relazione ad eventi specifici durante la malattia di Pompe^{4mod}

L'aspettativa di vita nei pazienti affetti dalla forma tardiva è variabile; il coinvolgimento cardiaco è raro, mentre la morte prematura, in genere a causa di insufficienza respiratoria, può essere un evento comune.

Una diagnosi precoce e il trattamento della malattia di Pompe possono portare a un miglioramento della qualità ed aspettativa di vita dei pazienti con questa malattia neuromuscolare progressivamente invalidante.^{1,5}

Segni e sintomi

La forma a esordio tardivo è generalmente caratterizzata da:¹

1. aumento dei livelli di creatin chinasi
2. progressiva debolezza della muscolatura prossimale
3. insufficienza respiratoria.

1. Aumento dei livelli di creatin chinasi

I livelli ematici di creatin chinasi (CK) possono aumentare da 1,5 a 15 volte i limiti superiori della norma. Tale incremento si riscontra in circa il 95% dei pazienti con LOPD; in alcuni soggetti adulti i valori di CK possono invece mantenersi entro i normali range di riferimento.⁶

Alcuni studi, che hanno valutato l'iperCKemia come segno potenzialmente indicativo di LOPD, hanno evidenziato che:

- su 207 pazienti con iperCKemia, il 2,4% aveva la malattia di Pompe⁷
- su 137 pazienti con iperCKemia paucisintomatica, la prevalenza di malattia di Pompe a esordio tardivo era del 2,2%⁸
- su 104 pazienti con iperCKemia asintomatica o minimamente sintomatica, 4 casi (3,8%) si correlavano a un deficit di GAA.⁹

Tra i test di laboratorio da prescrivere in caso di sospetto diagnostico di malattia di Pompe deve quindi essere previsto il dosaggio della CK,² che rappresenta un primo step semplice e relativamente poco costoso.

In conclusione, la progressiva debolezza muscolare prossimale, associata o meno a insufficienza respiratoria o iperCKemia, può far sospettare la malattia di Pompe.^{3,10} **I pazienti con sintomi di debolezza muscolare prossimale dei cingoli e i pazienti con iperCKemia persistente devono pertanto essere sottoposti a screening per la malattia di Pompe.**^{1,10,11}

2. Debolezza muscolare

È il quadro clinico più comune; i muscoli degli arti, in particolare degli arti inferiori, e del tronco sono interessati precocemente nel corso della malattia (Fig. 3).¹²

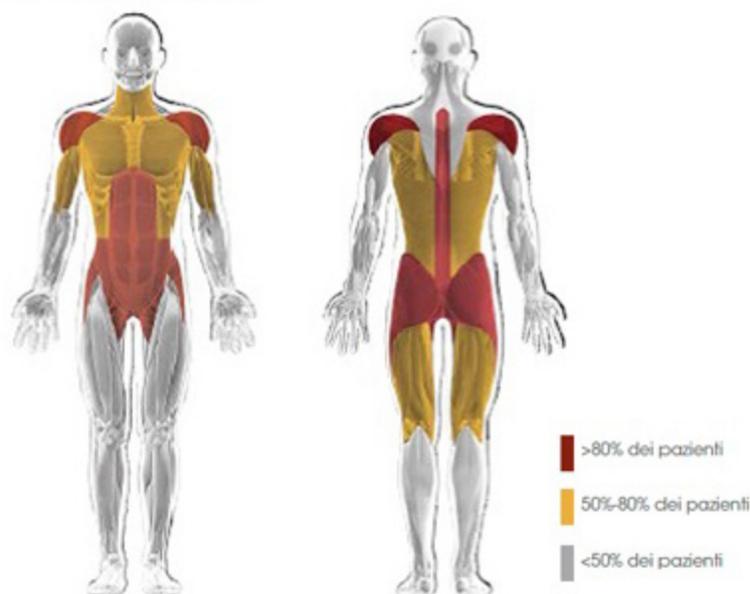


Figura 3. Distribuzione della debolezza muscolare prossimale tipica dei pazienti con malattia di Pompe a esordio tardivo^{12mod}

L'ipostenia, più prossimale che distale, colpisce prevalentemente i muscoli del dorso e del cingoli pelvico e scapolare,² con la comparsa di una tipica andatura "anserina". I pazienti possono manifestare dolori muscolari, essere soggetti a frequenti cadute e lamentare facile affaticabilità. Nei pazienti con malattia di Pompe a esordio tardivo, l'elettromiografia (EMG) spesso può mostrare alterazioni a livello dei muscoli paraspinali, sotto forma di scariche miotoniche (Fig. 4).¹

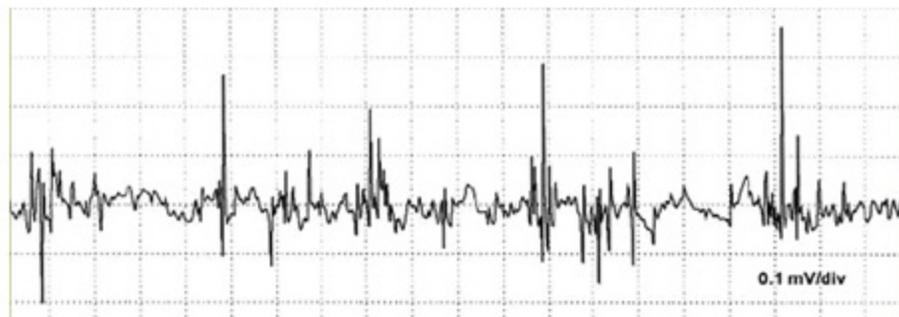


Figura 4. Quadro elettromiografico di paziente con malattia di Pompe

Alcuni studi, che hanno valutato la prevalenza di LOPD in pazienti con segni e sintomi potenzialmente indicativi di un alto rischio della malattia, hanno evidenziato i seguenti risultati:

- il 15% di 132 pazienti con debolezza prossimale cingolare è risultato positivo al *dried blood spot* test (screening di primo livello per la malattia di Pompe)¹¹
- su 144 pazienti con miopatia cingolare o debolezza muscolare prossimale non altrimenti diagnosticata, il 10,2% aveva la malattia di Pompe⁷
- su 38 pazienti con distrofia muscolare cingolare non classificata, circa l'8% aveva una malattia di Pompe a esordio tardivo.¹³

3. Insufficienza respiratoria

In un terzo circa dei casi i soggetti affetti da LOPD possono andare incontro a una compromissione della funzionalità respiratoria; questa è conseguente a una riduzione progressiva dei flussi e volumi polmonari causata dalla debolezza del diaframma e dei muscoli respiratori accessori. Si può quindi assistere alla comparsa di un quadro di insufficienza respiratoria di tipo restrittivo, con sintomi consistenti in cefalea notturna o al risveglio, sonnolenza, ortopnea e dispnea dopo aver svolto attività fisica.

La diagnosi

La valutazione clinica del paziente con sospetta malattia di Pompe deve includere, oltre alla dimostrazione della ridotta attività enzimatica mediante test biochimico, la biopsia muscolare; tuttavia, meno dell'80% delle biopsie muscolari mostrano un anomalo contenuto di glicogeno, suggestivo di malattia di Pompe, e l'assenza di accumulo di glicogeno può dare dei falsi negativi.¹⁰ Per giungere alla conferma diagnostica è necessaria la caratterizzazione genetica mediante studio di sequenza del gene codificante l'enzima GAA.

Per quanto riguarda il test biochimico, di recente è stata introdotta la possibilità di fare diagnosi di malattia di Pompe su una goccia di sangue essiccata su filtri di carta bibula attraverso il *dried blood spot* (DBS) test, che si è rivelato particolarmente utile come screening di primo livello.¹¹ Il kit diagnostico consente la raccolta, l'utilizzo e la spedizione dei campioni raccolti a un laboratorio di riferimento; in caso di positività, è comunque necessaria la conferma diagnostica biochimica e/o molecolare.¹ La disponibilità di questo test ematico, rapido e affidabile, può consentire di cambiare la prospettiva per i pazienti con malattia di Pompe,¹¹ per i quali **il rischio di dover ricorrere alla sedia a rotelle o a un supporto respiratorio aumenta rispettivamente del 13 e dell'8% ogni anno successivo alla diagnosi.**¹⁴

Conseguenze del ritardo diagnostico

Nella malattia di Pompe a esordio tardivo si è osservato un ritardo diagnostico di 6 anni (Fig. 5).¹⁵

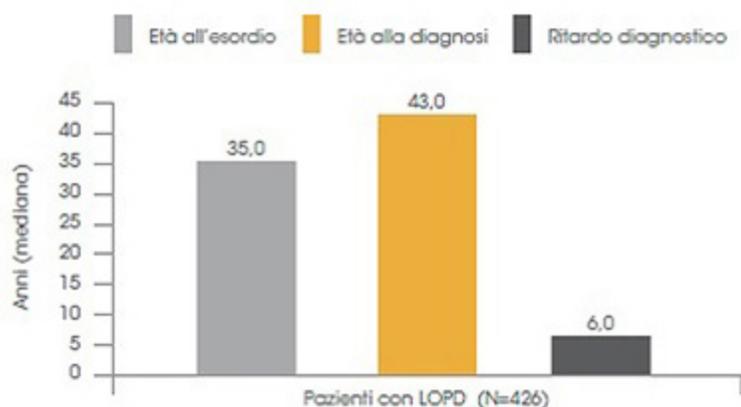


Figura 5. Ritardo diagnostico nella popolazione di pazienti con età di esordio dei sintomi >12 anni¹⁵

È stato dimostrato che quanto più tardiva è la diagnosi, tanto maggiori sono le probabilità di dover ricorrere alla sedia a rotelle e dipendere dal ventilatore.¹⁴

Una diagnosi tempestiva è quindi di fondamentale importanza per poter iniziare la terapia il più precocemente possibile e modificare la storia naturale della malattia.

Prospettive

La disponibilità della terapia enzimatica sostitutiva con GAA ricombinante consente di migliorare le funzioni motorie e respiratorie e di prolungare in modo significativo la sopravvivenza dei pazienti affetti da LOPD. Il cardine della gestione terapeutica è rappresentato dai Centri di eccellenza dislocati sul territorio italiano, gestiti prevalentemente da specialisti neuromuscolari. Importante è anche l'appoggio offerto dalle associazioni pazienti, e in particolare dall'**Associazione Italiana Glicogenosi** (AIG, www.aig-aig.it), che si adoperano per informare, assicurare, raccordare le famiglie e tenere i contatti con le realtà scientifiche che operano nel settore della ricerca e della terapia; tra queste, l'**Associazione Italiana di Miologia** (AIM, www.miologia.org) raduna i professionisti che operano nel campo delle malattie neuromuscolari presso strutture Universitarie, Ospedaliere, IRCCS ed altre strutture sanitarie al fine di promuovere e divulgare le conoscenze nel campo neuromuscolare nell'interesse dei pazienti.

A cura della Redazione

Bibliografia

1. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve* 2009; 40 (1): 149-16.
2. Kishnani PS et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006; 8 (5): 267-88.
3. Hirschhorn R et al. Glycogen storage disease type II: acid α -glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver CR et al, eds. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001: 3389-420.
4. Hagemans ML et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 2005; 128:671-7
5. Gungor D et al. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe Disease. Result from a prospective observational intertation study. *Orphanet J Rare Dis* 2013, 8: 49

6. Kishnani PS et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006; 8: 267-88.
7. Bautista Lorite J. Detección de la enfermedad de Pompe en pacientes con distrofia de cinturas indefinidas o hiperCKemias asintomáticas. *Expert Rev Neur Ed especial* Octubre 2013:17-9.
8. Spada M et al. Screening for later-onset Pompe's disease in patients with paucisymptomatic hyperCKemia. *Mol Genet Metab* 2013; 109 (2): 171-3.
9. Fernandez C et al. Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with chronic hyperCKemia. *Neurology* 2006; 66 (10): 1585-7.
10. Vissing J et al. Diagnosis of Pompe disease: muscle biopsy vs blood-based assays. *JAMA Neurol* 2013;70 (7):923-7.
11. Goldstein JL et al. Screening for Pompe disease using a rapid dried blood spot method: experience of a clinical diagnostic laboratory. *Muscle Nerve* 2009; 40 (1): 32-6.
12. van der Beek N et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 8.
13. Preisler N et al. Late-onset Pompe disease is prevalent in unclassified limb-girdle muscular dystrophies. *Mol Genet Metab* 2013; 110 (3): 287-9.
14. Hagemans ML et al. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology* 2005; 64 (12): 2139-41.
15. Kishnani PS et al. Pompe Registry Boards of Advisors. Timing of diagnosis of patients with Pompe disease: data from the Pompe Registry. *Am J Med Genet A* 2013; 161 (10): 2431-43.

IL PARERE DELLO SPECIALISTA

Effetti di un nuovo nutraceutico a base di MYRLIQ, Ginkgo Biloba, Q10 e riboflavina in pazienti affetti da emicrania senza aura o cefalea di tipo tensivo episodica sporadica. Studio pilota della durata di 6 mesi

Scarzella L

Introduzione

Caratteristiche dei singoli componenti

MYRLIQ è caratterizzato dal più alto contenuto di furanodieni ed è l'unico composto a base di gommoresine di mirra. Sia l'estratto in polvere sia la fonte liquida rappresentano l'unico composto disponibile di estratto di gommoresine di mirra. La tecnica di estrazione messa a punto da Biosfered ha consentito di ottenere un estratto a elevata percentuale di furanodieni nelle analisi gascromatografiche. L'utilizzo di uno standard interno ha permesso la precisa quantificazione dei furanodieni, che sono espressi sul peso del prodotto finito (con concentrazioni >40 g/Kg).

Attività antinfiammatoria¹

L'estratto di mirra di MYRLIQ inibisce la produzione di interleuchina-6 (IL-6) e interleuchina-8 (IL-8) in cellule di fibroblasti gengivali umani; blocca le proteine che intervengono nel processo infiammatorio come le Cox e inoltre inibisce la formazione di NO, ROS, TNF- α , PGE2, NF-kB e MAPK.

Studi clinici indicano come l'estratto di mirra induca significativi miglioramenti dell'osteoartrite.

Attività analgesica²

Studi condotti sui furanodieni della pianta hanno dimostrato che il furaneudesma-1,3-diene e il curzerene presentano attività analgesica dovuta a interazione con i recettori degli oppioidi del Sistema Nervoso Centrale (SNC) (Figura 1).

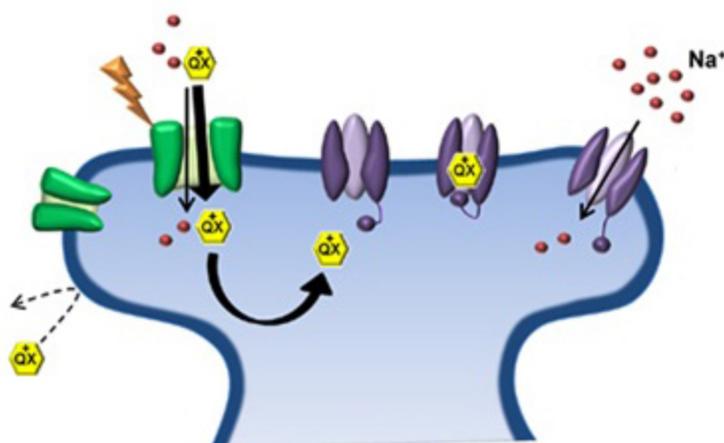


Figura 1. Recettori oppioidi di una terminazione nervosa del SNC

Inoltre, nei pazienti affetti da emicrania sono state descritte numerose alterazioni immunitarie, come un'aumentata concentrazione di istamina a livello plasmatico e urinario e alterazioni delle immunoglobuline e della secrezione di mediatori infiammatori (citochine).

Una ricerca clinica coordinata dal Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Torino, condotta su 269 soggetti emicranici, ha inoltre dimostrato un ruolo dei geni che codificano per tre citochine ad azione pro-infiammatoria (IL-1, IL-6 e TNF- α) nella malattia emicranica.

I pazienti che geneticamente manifestano una risposta immune più spiccata presentano la malattia emicranica in età più precoce e in forma più grave rispetto agli altri pazienti.¹

Attività anestetica³

I furanodieni, come il furanodiene-6-one e il metossifuranoguaia-9-ene-8-one, sono dotati di proprietà anestetico-locali dovute al blocco selettivo e reversibile dei canali del sodio.⁴

Ginkgo Biloba^{5,6}

- Le foglie di Ginkgo Biloba contengono terpeni polifenoli e flavonoidi.
- L'ipotesi che i suddetti principi attivi abbiano un'azione sulle funzioni cerebrovascolari e sui disturbi della memoria tali da suggerirne l'uso nella malattia di Alzheimer non è suffragata da convincenti evidenze scientifiche.
- Il ginkgolide B è ritenuto un antagonista del *Platelet Activating Factor* (PAF), mediatore intracellulare implicato nei processi di aggregazione piastrinica, formazione del trombo e reazioni infiammatorie (iperattività bronchiale).¹
- Con le foglie di Ginkgo Biloba è possibile cercare di migliorare la circolazione del sangue, a livello sia periferico sia cerebrale, apportando quindi un certo beneficio alla fragilità capillare e contrastando le varici.
- Le foglie di Ginkgo Biloba attuano un'azione di regolazione sulla circolazione e di opposizione ai radicali liberi rallentando i fenomeni di ossidazione, proprio grazie a questa azione si contrastano gli effetti dello stress fisico e mentale.
- I ginkgolidi prevengono il danno metabolico causato da ischemia cerebrale e riducono gli infarti causati da occlusione vasale.

Il Bilobalide, più che il ginkgolide B, esercita un potente effetto protettivo nei confronti del danno ischemico. Chiaramente le proprietà antiossidanti e neuroprotettive del Ginkgo sono importanti nei casi di ipossia, ischemia e danno neuronale.

Q10 - Ubidecarenone⁷

Il coenzima Q10 ha applicazioni in campo farmaceutico, nutrizionale (integratori), in virtù dei positivi riscontri scientifici per il sistema cardiovascolare, per quello immunitario e per contrastare il diabete.

Il coenzima Q10 è estremamente sicuro, nel senso che non sono stati riscontrati effetti collaterali o tossici in soggetti che ne assumono centinaia di mg al giorno per via orale con gli integratori, ma dosi elevate (oltre i 1500 mg) possono abbassare la pressione sanguigna. Attualmente il coenzima Q10 sembra l'ideale per la prevenzione dell'invecchiamento e di altre malattie degenerative.

Riboflavina^{9,10}

La vitamina B2 (anche lattoflavina, riboflavina o vitamina G) è una vitamina appartenente al cosiddetto complesso vitaminico B.

La vitamina B2 è stata identificata verso la fine degli anni '30 da Paul György, un medico ungherese. La vitamina B2 agisce biologicamente sotto forma di due coenzimi, la FAD (Flavina Adenina Di-nucleotide) e la FMN (Flavina Mono-Nucleotide); tali coenzimi, tra le altre cose, intervengono in diverse reazioni relative al metabolismo dei macronutrienti (carboidrati, proteine e grassi).

Emicrania senza aura¹¹

Descrizione: disturbo cefalalgico ricorrente con attacchi della durata di 4-72 ore. Gli attacchi sono tipicamente caratterizzati da dolore pulsante a localizzazione unilaterale, di intensità media o forte, peggiorato da attività fisica di routine e associato a nausea e/o fotofobia e fonofobia.

Criteri diagnostici:

- almeno 5 attacchi¹ che soddisfino i criteri B-D (classificazione IHS);
- la cefalea dura 4-72 ore (non trattata o trattata senza successo);^{2,4}
- la cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche:
 - localizzazione unilaterale;^{5,6}
 - tipo pulsante;⁷
 - dolore con intensità media o forte;
 - aggravata da, o che limita, le attività fisiche di routine (per esempio camminare e salire le scale).
- Alla cefalea si associa almeno una delle seguenti condizioni:
 - presenza di nausea e/o vomito;
 - presenza di fotofobia e fonofobia non attribuita ad altra condizione o patologia.

La distinzione fra emicrania senza aura e cefalea di tipo tensivo episodica sporadica può non risultare facile ed è questo il motivo per cui sono necessari almeno 5 attacchi. Nel caso in cui siano soddisfatti i criteri per emicrania senza aura, ma siano presenti meno di 5 attacchi, la cefalea viene codificata come probabile emicrania senza aura.

Se il paziente si addormenta durante l'attacco e si risveglia senza cefalea, la durata dell'attacco deve essere calcolata fino al momento del risveglio.

Nei bambini gli attacchi possono durare 1-72 ore, benché i dati a proposito di attacchi non trattati di durata inferiore alle 2 ore necessitano di conferme mediante studi prospettici con l'utilizzo di un diario della cefalea.

Quando gli attacchi si presentano con una frequenza ≤ 15 giorni/mese per > 3 mesi, viene considerata una diagnosi di emicrania senza aura o di emicrania cronica.

La cefalea emicranica nei bambini è generalmente bilaterale; la caratteristica unilateralità si manifesta nell'adolescenza o all'inizio dell'età adulta.

La cefalea emicranica ha generalmente localizzazione fronto-temporale. Il dolore occipitale, unilaterale o bilaterale è raro nel bambino e necessita pertanto di particolare cautela diagnostica, essendo tale localizzazione frequentemente attribuibile a patologia endocranica. Con l'aggettivo "pulsante" si intende un dolore martellante o che segue il ritmo cardiaco. Nei bambini la presenza di fotofobia e fonofobia può essere dedotta dal comportamento durante l'attacco.

L'anamnesi, l'esame obiettivo generale e neurologico non suggeriscono alcuna condizione o patologia elencati nei gruppi 5-12, oppure l'anamnesi e/o l'esame obiettivo generale e/o l'esame obiettivo neurologico ne suggeriscono la presenza, ma questa viene esclusa da appropriate indagini strumentali, oppure ancora la condizione o patologia è presente, ma gli attacchi di cefalea non si manifestano per la prima volta in stretta relazione temporale con essa. La forma di emicrania senza aura rappresenta il sottotipo più frequente di emicrania. Mediamente essa risulta più frequente e disabilitante della emicrania con aura.^{1,2} L'emicrania senza aura si manifesta frequentemente in stretta relazione con le mestruazioni. Attacchi molto frequenti di emicrania, in assenza di uso eccessivo di farmaci, configurano in questa classificazione il sottotipo "emicrania cronica".

L'emicrania senza aura rappresenta la forma clinica che più facilmente va incontro a un aumento di frequenza degli attacchi in seguito all'uso eccessivo di farmaci sintomatici.

Al contrario di quanto osservato per l'emicrania con aura, gli studi sul flusso ematico cerebrale nell'emicrania senza aura non hanno dimostrato modificazioni suggestive per fenomeni di *spreading depression* corticale durante gli attacchi, sebbene variazioni di flusso secondarie all'attivazione delle vie del dolore possano verificarsi sia nel tronco encefalico, sia nella corteccia cerebrale. Appare quindi verosimile che il fenomeno della *spreading depression* non sia coinvolto nell'emicrania senza aura, mentre un ruolo rilevante viene svolto da molecole messaggere, quali l'ossido nitrico (*Nitric Oxide*, NO) e il peptide correlato al gene della calcitonina (*Calcitonin Gene-Related Peptide*, CGRP).

In passato all'emicrania veniva attribuita una patogenesi puramente vascolare, mentre negli ultimi decenni crescente attenzione è stata conferita a fenomeni di sensibilizzazione dei terminali nervosi perivascolari e alla possibilità che l'attacco emicranico origini nel SNC.

In questi anni sono stati identificati sia i circuiti del dolore emicranico che alcuni dei meccanismi neuro-trasmittoriali coinvolti. Il contributo maggiore a tali avanzamenti è costituito dall'avvento dei triptani, agonisti dei recettori 5HT_{1B/D} dotati di una notevole efficacia nel trattamento dell'attacco emicranico.

La specificità recettoriale di questi farmaci ha permesso di identificare meccanismi d'azione rilevanti per la fisiopatogenesi dell'emicrania. Appare oggi chiaro che l'emicrania senza aura rappresenti un disordine neurobiologico e le conoscenze sui meccanismi che la sottendono sono state progressivamente accresciute dalle evidenze cliniche e da quelle provenienti dalla ricerca di base.

Cefalea di tipo tensivo episodica sporadica¹¹

Descrizione: sporadici episodi di cefalea di durata variabile da minuti a giorni. Il dolore è tipicamente bilaterale, di qualità gravativo-costrittiva, di intensità da lieve a media e non risulta aggravato dall'attività fisica di routine. La nausea è assente, ma possono essere presenti fotofobia o fonofobia.

Criteri diagnostici:

- almeno 10 episodi che si verifichino in media <1 giorno al mese (<12 giorni all'anno) e che soddisfino i criteri B-D (classificazione IHS);
- la cefalea dura da 30 minuti a 7 giorni.

La cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche:

- localizzazione bilaterale;
- qualità gravativo-costrittiva (non pulsante);
- intensità lieve o media;
- non è aggravata dall'attività fisica di routine, come camminare o salire le scale.

Si verificano entrambe le seguenti condizioni: assenza di nausea e vomito (può manifestarsi anoressia), può essere presente fotofobia oppure fonofobia, ma non entrambe e non è attribuita ad altra condizione o patologia.

Terapie anticefalgiche più comuni¹¹

- Antinfiammatori non steroidei (FANS)
- Triptani
- Ergotamina
- Farmaci anti-nausea
- Combinazioni butalbitali
- Oppiacei, in particolar modo la codeina

Terapie anticefalgiche più comuni¹¹

- Antinfiammatori non steroidei (FANS)
- Triptani
- Ergotamina
- Farmaci anti-nausea
- Combinazioni butalbitali
- Oppiacei, in particolare modo la codeina

Terapie preventive

- Betabloccanti
- Calcio-antagonisti
- Antidepressivi
- Anticonvulsivanti
- Ciproptadina

Disegno dello studio e criteri di inclusione

Sono stati inclusi nello studio 28 pazienti con diagnosi di emicrania senza aura (Gruppo A) e 21 pazienti affetti da cefalea tensiva episodico sporadica (Gruppo B) di età compresa tra 18 e 55 anni, di entrambi i sessi.

I pazienti con emicrania senza aura dovevano presentare un certo numero di attacchi in anamnesi, con dolore unilaterale di tipo pulsante, di intensità medio/forte e presenza di nausea e/o fotofobia. I soggetti con cefalea tensiva episodica sporadica dovevano invece presentare episodi di durata variabile con dolore bilaterale non pulsante e di tipo costrittivo-gravativo, di intensità lieve o media.

Per tutti i soggetti sono state raccolte informazioni circa le terapie precedentemente adottate, comprese quelle preventive. Per quanto riguarda la valutazione di base del dolore e gli effetti del trattamento dello stesso, i pazienti sono stati valutati tramite un punteggio secondo la *Visual Analogue Scale* (VAS).

Inoltre, essendo queste patologie fortemente correlate alla qualità di vita del paziente, quest'ultima è stata valutata attraverso un questionario dedicato (SF-36 semplificato). Lo studio è durato 6 mesi. Il confronto tra i dati prima e dopo la terapia è stato eseguito mediante test T di Student indipendente e il *Mann-Whitney U-test*.

La significatività è stata posta a $p < 0,05$.

Materiali e metodi

Sono stati formati 2 gruppi, uno di 28 pazienti affetti da emicrania senza aura (Gruppo A) e un secondo di 21 pazienti affetti da cefalea tensiva episodico sporadica (Gruppo B) di età compresa tra 18 e 55 anni di entrambi i sessi.

Scopo di questa suddivisione è stato quello di valutare patologie diverse ed evitare fattori confondenti sia nella valutazione sia nell'analisi conseguente.

Tutti i pazienti (n=49) sono stati valutati al basale secondo le caratteristiche di malattia, compreso l'assetto citochinico (IL-6, IL-8 e TNF- α).

Ai pazienti è stata assegnata la terapia con il nuovo nutraceutico a domicilio da assumere per 7 giorni in caso di attacco di emicrania, per questo motivo è stato chiesto loro di recarsi al Centro il giorno successivo al termine del trattamento per una valutazione di efficacia. Ai soggetti in studio veniva anche data indicazione a effettuare un periodo di follow-up di una settimana, dopo il quale si sarebbero dovuti recare nuovamente al Centro per un'ulteriore valutazione (Figura 2);

inoltre, è stato chiesto loro di segnalare tempestivamente un'eventuale recidiva. A tutti i pazienti è stata consegnata una scheda nella quale era necessario riportare sintomi e segni dell'attacco, unitamente all'impatto sulla vita socio-lavorativa.

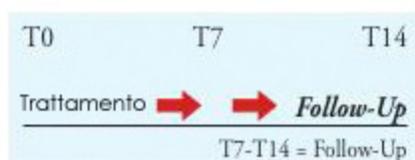


Figura 2. Schema di trattamento e tempi di valutazione

Obiettivi dello studio

In pazienti con emicrania, senza aura o con cefalea tensiva episodica sporadica, valutare l'efficacia di un trattamento con un nuovo nutraceutico a base di MYRLIQ, Ginkgo Biloba, Q10 e riboflavina, dotato di attività antinfiammatoria e analgesica.

In tutti i pazienti sono stati valutati gli effetti del trattamento sul dolore mediante la scala VAS.

Inoltre è stato valutato l'impatto del trattamento sulla qualità di vita dei pazienti, ai quali è stato somministrato un questionario dedicato (SF-36 semplificato). Infine, è stato verificato anche l'impatto del nutraceutico sul pattern citochinico di questi pazienti.

Risultati

È stato possibile raccogliere dati completi per 25 (su 28 totali) pazienti con emicrania senza aura e per 20 (dei 21 arruolati) soggetti con cefalea tensiva episodico sporadica in un arco temporale di 12 mesi. Il nuovo nutraceutico ha determinato un significativo miglioramento del dolore pulsante nei pazienti con emicrania senza aura (Figura 3).

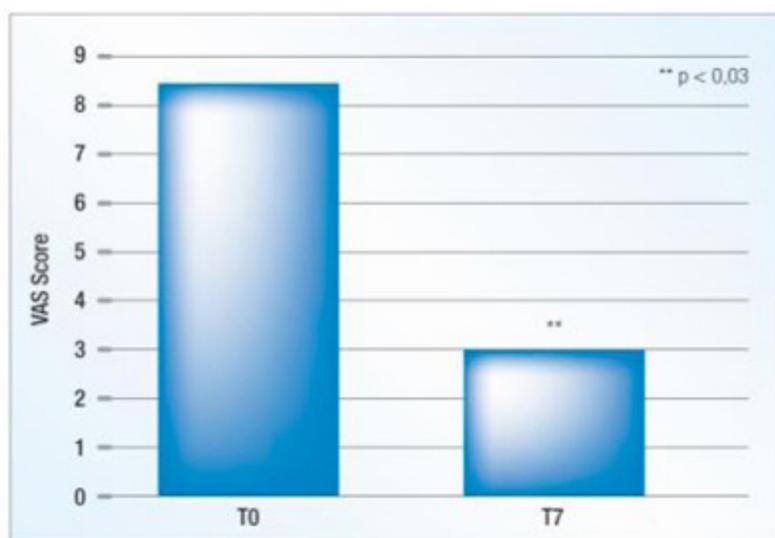


Figura 3. Effetti del nutraceutico sul dolore in pazienti con emicrania senza aura (VAS)

Similmente, il nuovo nutraceutico è risultato efficace in modo significativo anche sul dolore costrittivo nei pazienti con cefalea tensiva episodico sporadica (Figura 4).

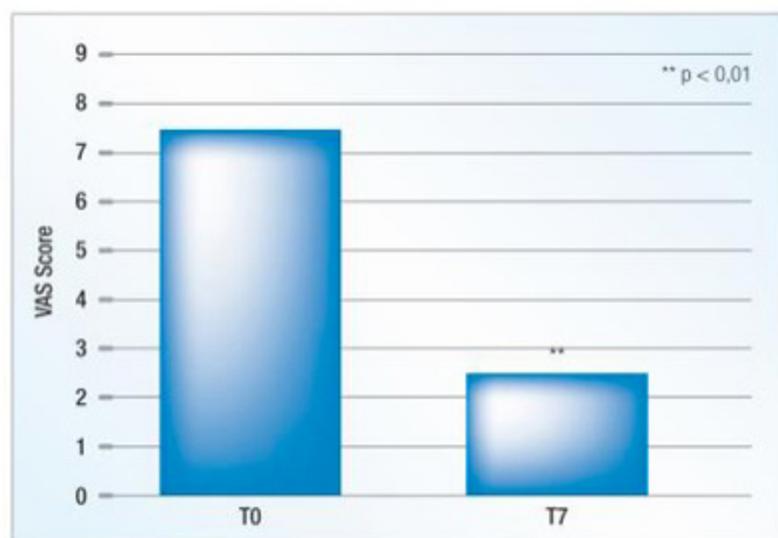


Figura 4. Effetti del nuovo nutraceutico sul dolore in pazienti con cefalea tensiva episodico sporadica (VAS)

Il nuovo nutraceutico inoltre ha dimostrato una significativa azione nei due gruppi anche sul pattern infiammatorio dei pazienti (Tabella 1, 2 e 3) e, in particolare, su tutte e tre le citochine studiate (IL-6, IL-8 e TNF- α).

Tabella 1. IL-6 plasmatica (pg/ml)

	Gruppo A n=25	Gruppo B n=20
T0	5,38	6,98
T7	3,21*	3,3*

* $p < 0,05$ vs T0

Tabella 2. IL-8 plasmatica (pg/ml)

	Gruppo A n=25	Gruppo B n=20
T0	9,37	8,44
T7	4,03*	3,31 *

* $p < 0,01$ vs T0

Tabella 3. TNF- α plasmatica (pg/ml)

	Gruppo A n=25	Gruppo B n=20
T0	7,9	8,1
T7	3,6*	3,2 *

* $p < 0,03$ vs T0

L'impatto del trattamento con il nutraceutico sulla qualità di vita dei pazienti, misurato attraverso un questionario dedicato (SF-36 semplificato), è stato molto significativo e importante.

In totale, 38 dei 45 pazienti analizzati ha dichiarato che la scomparsa del dolore ha condizionato positivamente le normali attività quotidiane. In particolare, i pazienti hanno notato una netta riduzione dell'esacerbazione del dolore ai movimenti, fino alla scomparsa. Sono risultate migliorate anche, quando presenti, la fotofobia e la nausea. Durante il follow-up una recidiva di attacco si è verificata rispettivamente in 3/25 pazienti con emicrania senza aura e in 2/20 pazienti con cefalea tensiva episodico sporadica (p=NS).

In conclusione possiamo affermare che il nuovo nutraceutico, grazie alla presenza nei suoi componenti di MYRLIQ, dotato di attività antinfiammatoria, analgesica e anestetica, si pone come alternativa nel trattamento di emicranie e cefalee del tipo più diffuso in comunità. Di non minore importanza è il profilo di tollerabilità, in quanto risulta privo di qualsiasi effetto collaterale locale o sistemico.

A cura di

L. Scarzella

Neurologo

Consulente Fondazione Ferrero, Alba

Consulente Soc. Neurologia, Biella

Bibliografia

1. Su S et al. Evaluation of the anti-inflammatory and analgesic properties of individual and combined extracts from *Commiphora myrrha*, and *Boswellia carterii*. *J Ethnopharmacol.* 2012 Jan 31;139(2):649-56.
2. Bellezza I et al. Furanodien-6-one from *Commiphora erythraea* inhibits the NF- κ B signalling and attenuates LPS-induced neuroinflammation. *Mol Immunol.* 2013 Jul;54(3-4):347-54.
3. Shalaby MA et al. Analgesic, anti-inflammatory and anti-hyperlipidemic activities of *Commiphora molmol* extract (Myrrh). *J Intercult Ethnopharmacol.* 2014 Apr-Jun;3(2):56-62.
4. Shen T et al. The genus *Commiphora*: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *J Ethnopharmacol.* 2012 Jul 13;142(2):319-30.
5. Mix JA et al. An examination of the efficacy of *Ginkgo biloba* extract EGb761 on the neuropsychologic functioning of cognitively intact older adults. *J Altern Complement Med.* 2000 Jun;6(3):219-29.
6. Ong Lai Teik D et al. Ginseng and *Ginkgo Biloba* Effects on Cognition as Modulated by Cardiovascular Reactivity: A Randomised Trial. *PLoS One.* 2016 Mar 3;11(3):e0150447.
7. Ho MJ et al. Blood pressure lowering efficacy of coenzyme Q10 for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Mar 3;3:CD007435.
8. Namazi N et al. Supplementation with Riboflavin (Vitamin B2) for Migraine Prophylaxis in Adults and Children: A Review. *Int J Vitam Nutr Res.* 2015;85(1-2):79-87.
9. Gaul C et al. Migravent® Study Group J Headache Pain. Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J Headache Pain.* 2015;16:516.
10. IHS - International Headache Society http://ihs-classification.org/it/02_klassifikation/02_teil1/01.00.00_migraine.html visto il settembre 2016.

L'impiego degli integratori nel paziente cardiopatico

Volterrani M

Gli integratori alimentari sono divenuti di uso comune non soltanto nella popolazione generale ma anche in diverse classi di pazienti con patologie croniche, con lo scopo di migliorare il benessere generale e come adiuvanti o, addirittura, sostitutivi della terapia medica in caso di malattie metaboliche (per esempio diabete e dislipidemie) e cardiache (per esempio insufficienza cardiaca cronica).

I diversi integratori in commercio sono costituiti da numerose sostanze naturali e contengono in varia misura aminoacidi, vitamine delle varie classi, sostanze già presenti nei diversi organi che agiscono su alcune vie metaboliche (per esempio il coenzima Q10, la creatina, la carnitina e il ribosio).

Sebbene alcuni prodotti energizzanti possano trovare impiego come adiuvanti della terapia medica del paziente cardiopatico, essi possono interferire con i farmaci assunti dai pazienti e/o con i meccanismi fisiopatologici che sottendono la malattia stessa, che i pazienti, peraltro, non possono conoscere.

Molte sostanze contenute negli integratori interagiscono con i trattamenti anticoagulanti, spesso assunti da pazienti con insufficienza cardiaca e fibrillazione atriale, aumentando il rischio di sanguinamento collegato all'assunzione di tali molecole; altre invece con i farmaci raccomandati come terapia ottimale dello scompenso cardiaco, quali beta-bloccanti, ACE-inibitori e sartani.

Alcuni integratori possono risultare pericolosi perché influenzano i meccanismi di regolazione cardiovascolare, quali ad esempio il ginseng, che può indurre ipotensione, tachicardia e riduzione della risposta ai diuretici per un danno diretto sull'ansa di Henle a livello renale. Anche alcune vitamine possono risultare dannose. È stato osservato che la supplementazione con vitamina E aumenta il rischio di insufficienza cardiaca dopo un infarto. Analogamente, è importante valutare la quantità di sodio e potassio presenti in un integratore, per via dei loro effetti sulla ritenzione idrica e sulla funzione renale, per l'interazione con gli effetti di certi farmaci (soprattutto inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone) e con l'equilibrio idro-elettrolitico, condizioni che possono facilitare il verificarsi di eventi aritmici.

La possibilità di acquistare gli integratori senza prescrizione medica accentua tali problemi, perché il paziente si "autogestisce" sfuggendo al controllo dello specialista, al quale può anche non riferire tale assunzione non ritenendo necessario fornire questa informazione.

Anche per quanto concerne i nutraceutici è estremamente importante che sia il Cardiologo a scegliere il trattamento più adatto al paziente, affinché ne possa valutare il rapporto rischio/beneficio in base alla storia clinica e ai farmaci che il soggetto assume.

Alcuni integratori si sono dimostrati benefici e sicuri come terapia adiuvante dell'insufficienza cardiaca.

In particolare, sono le sostanze coinvolte nella produzione e utilizzo di energia a livello muscolare a essersi dimostrate particolarmente efficaci, tra questi il coenzima Q10, la creatinina e il ribosio. Questi elementi hanno un substrato teorico che ne supporta l'utilizzo nell'insufficienza cardiaca.

Il coenzima Q10 è un fattore di tipo vitaminico che si trova nei mitocondri e riveste un ruolo importante nella produzione di ATP, che è utilizzato dalle cellule come principale fonte di energia. In pazienti con insufficienza cardiaca sono stati osservati bassi livelli di coenzima Q10, da qui l'utilità della loro assunzione. Il coenzima Q10 ha anche attività antiossidante e può quindi prevenire il danno ossidativo; può trovare impiego in pazienti con insufficienza cardiaca che presentino sintomi quali astenia muscolare e affanno malgrado una terapia medica ottimale. Lo specialista deve tuttavia porre attenzione nel prescriberlo a pazienti che assumono anticoagulanti antagonisti della vitamina K, perché questo coenzima può ridurre la loro efficacia.

La creatina è una molecola prodotta dal nostro organismo a partire da aminoacidi introdotti attraverso l'alimentazione

La creatina è una molecola prodotta dal nostro organismo a partire da aminoacidi introdotti attraverso l'alimentazione (carne e pesce) ed è contenuta in larga concentrazione nei muscoli. La creatina trasporta le molecole energetiche di ATP dal luogo di produzione, cioè dai mitocondri, alle fibre muscolari dove l'energia viene liberata per favorire la contrazione muscolare. Alcuni studi suggeriscono che la supplementazione di creatina migliora la forza muscolare e la tolleranza allo sforzo in pazienti con insufficienza cardiaca. Il ribosio è uno zucchero normalmente presente nell'organismo, ed è coinvolto nei processi biochimici di produzione di ATP; secondo dati di Letteratura la supplementazione con ribosio è in grado di determinare un miglioramento della funzione diastolica, della qualità di vita e dell'efficienza respiratoria in pazienti affetti da insufficienza cardiaca.

Recentemente è stata posta attenzione all' associazione creatina+ribosio come adiuvante nella terapia dell'insufficienza cardiaca.

Tale semplice associazione permetterebbe di sfruttare l'azione sinergica del ribosio e della creatina (produzione di energia+trasporto di energia), consentendo l'utilizzo di una quantità di creatina nell'integratore adatta al paziente cardiopatico, tale associazione non contiene inoltre elettroliti o altre sostanze potenzialmente dannose per il paziente cardiopatico ed è pertanto particolarmente indicata in soggetti con terapia ottimale che ancora presentino sintomi quali astenia, ridotta tolleranza allo sforzo e affanno.

In ambito prescrittivo è estremamente importante che il paziente informi il cardiologo sul tipo di integratore che già assume o intende assumere affinché lo specialista possa valutare il rapporto rischio/beneficio dell'integratore in base alla storia clinica e ai farmaci che il soggetto assume. Lo specialista stesso deve comunque informarsi circa l'eventualità che il soggetto impieghi degli integratori, per poterne eventualmente correggere il tipo e/o il dosaggio. I pazienti che assumono integratori devono essere informati circa potenziali interazioni farmacologiche e loro manifestazioni cliniche. L'azione sinergica di due sostanze naturali come ribosio e creatina in un singolo preparato potrebbe rivelarsi un utile adiuvante nella terapia dell'insufficienza cardiaca.

A cura di

M. Volterrani

Direttore Cardiologia Riabilitativa

IRCCS San Raffaele Pisana, Roma

Bibliografia di riferimento

1. Omran H et al. D-ribose aids congestive heart failure patients. *Exp Clin Cardiol.* 2004 Summer;9(2):117-8.
2. Wong AP et al. Myocardial energetics and the role of micronutrients in heart failure: a critical review, *Am J Cardiovasc Dis.* 2016 Sep 15;6(3):81-92.
3. CREBOX. Foglietto illustrativo.
4. Caretti A et al. Supplementation of creatine and ribose prevents apoptosis in ischemic cardiomyocytes. *Cell Physiol Biochem.* 2010;26(6):831-8.
5. AMD-SID - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014.
6. D-Ribosio - MPN00078 - TDS & Decla. Rev. 0.
7. Creatina monoidrata - MPN00256 - TDS & Decla. Rev. 2

Eventi di più comune riscontro in corso di collaborazione con Sintesi InfoMedica *

MUTAZIONI CREATIVE



IPERVISIONE STRATEGICA



EUFORIA DA SUCCESSO



* Data on file Sintesi Infomedica 2000-2016
ATTENZIONE. Gli effetti sono dose-dipendente e non transitori

INTOLLERABILMENTE EFFICACI

Siamo un'agenzia di comunicazione specializzata nell'area Healthcare; sviluppiamo strategie di informazione e formazione scientifica e le supportiamo attraverso un'ampia gamma di prodotti e servizi.

Siamo un team di professionisti con storie ed esperienze diverse, che condividono le proprie competenze per creare progetti innovativi di elevata qualità scientifica

Siamo dei buoni ascoltatori e dei partner flessibili rispondiamo in modo rapido alle richieste dei nostri clienti grazie a una struttura agile ed esperta.

Siamo una realtà nata e cresciuta in Italia, ma ci avvaliamo di specialisti internazionali per far parlare i nostri progetti in tutte le lingue.

Siamo così. Prendeteci, sul serio.



Soluzioni integrate per la comunicazione medico-scientifica

Via G. Ripamonti, 89 - 20141 Milano (Italia)
Tel. +39 02 56665.1 - Fax +39 02 97374301
www.sintesi-infomedica.it - info@sintesiinfomedica.it

