

# PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

## CASI CLINICI PER IMPARARE E TECNICHE DIAGNOSTICHE INNOVATIVE IN PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

Tecniche diagnostiche innovative in fisiologia  
respiratoria: il Multiple Breath Washout (MBW)  
nell'asma in età pediatrica

La genetica molecolare:  
casi clinici per imparare

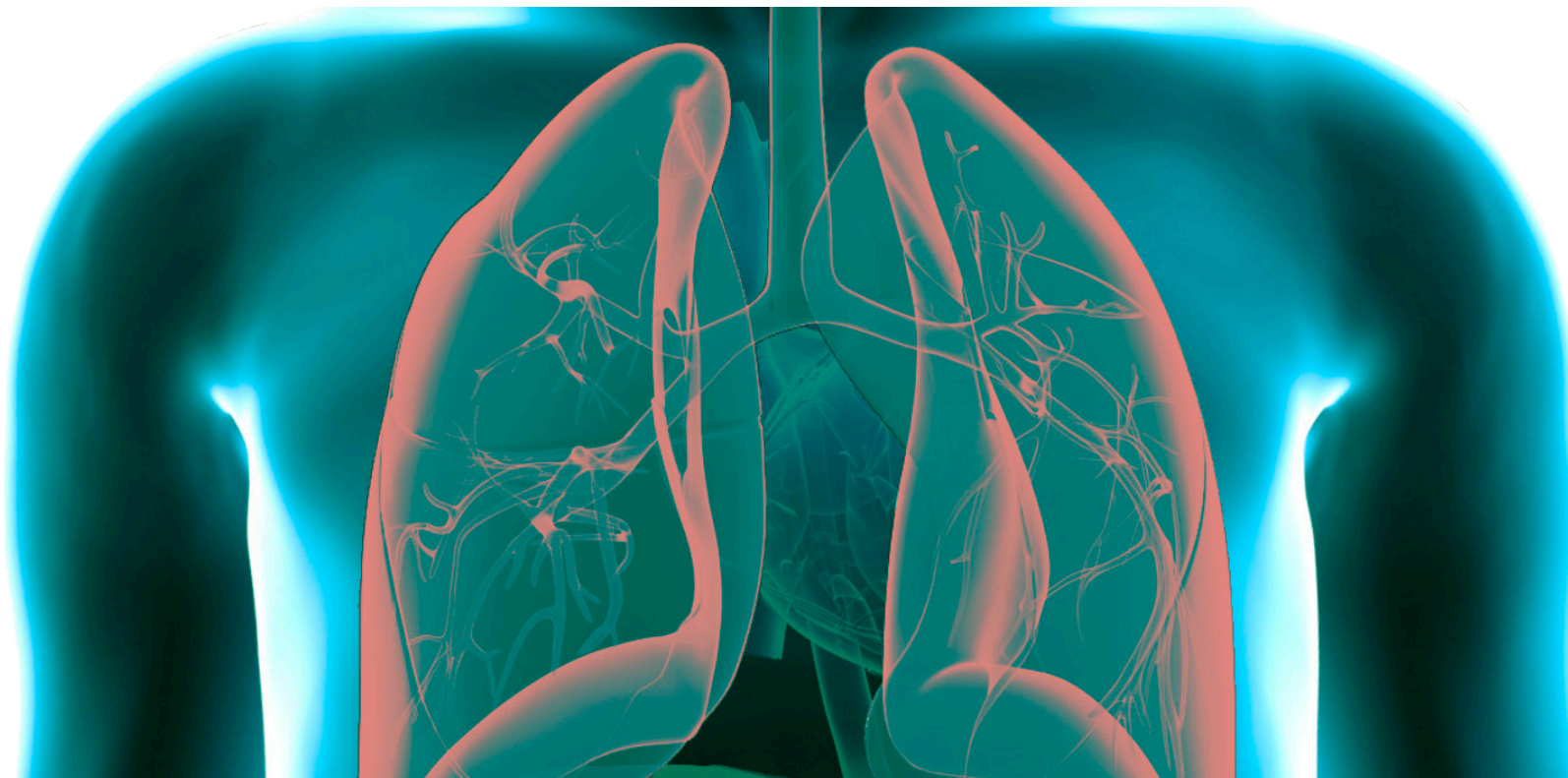
L'ecografia polmonare per il pediatra

Interventistica in pneumologia: dilatazione tracheo-  
bronchiale tramite balloon e "cutting" balloon

Allergologia molecolare

Studi del sonno

Allergologia molecolare



# INDICE

## Editoriale

Valeria Caldarelli

3

## Tecniche diagnostiche innovative in fisiologia respiratoria: il Multiple Breath Washout (MBW) nell'asma in età pediatrica

Giuliana Ferrante, Maria Furno

4

## La genetica molecolare: casi clinici per imparare

Federica Porcaro, Carlo De Pieri

12

## L'ecografia polmonare per il pediatra

Giuseppe Gallo, Simone Fontijn, Elena Proietti, Giulia Cangiano, Matteo Giuliari, Valeria Lucianer, Francesca Sorrentino, Grazia Dinnella, Lorenzo Iughetti, Ugo Pradal

21

## Interventistica in pneumologia: dilatazione tracheo-bronchiale tramite balloon e "cutting" balloon

Antonella Frassanito, Antonino Francesco Capizzi

31

## Allergologia molecolare

Carla Mastrorilli, Paola Di Filippo

37

## Studi del sonno

Ambra Nicolai, Alessandro Onofri

45

## Indagine sulla formazione in pneumologia pediatrica nelle scuole di specializzazione in pediatria

Maria Di Cicco, Valeria Caldarelli, Sylvie Tagliati, Vincenzo Insinga, Roberto Raschetti, Renato Cutrera

54

# Pneumologia Pediatria

Volume 18, n. 71 - settembre 2018

## Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

## Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Nicola Ullmann (Roma)

## Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

## Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

## Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell' Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninispa.it

www.giannineditore.it

## Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

## Realizzazione Editoriale e

### Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli

SpA

Napoli

© Copyright 2018 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di novembre 2018

# Studi del sonno

*Sleep studies*

---

Ambra Nicolai<sup>1</sup>, Alessandro Onofri<sup>2</sup>

<sup>1</sup> **Università della Campania “Luigi Vanvitelli” - Scuola di Specializzazione in Malattie dell’Apparato Respiratorio**

<sup>2</sup> **U.O.C. Broncopneumologia, Area Semintensiva Pediatrica, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS**

**Corrispondenza:** Ambra Nicolai **email:** ambra10.nic@gmail.com

**Riassunto:** I disturbi del sonno pediatrici hanno una prevalenza del 25%. I più frequenti sono i disturbi respiratori (DRS), di cui il maggiore rappresentante sono le apnee ostruttive del sonno (OSA), con una prevalenza dell’1-3%, che aumenta considerevolmente in caso di patologie genetiche (Sindrome di Down e di Prader-Willi). La fascia d’età maggiormente colpita è tra i 3 e i 6 anni; cause principali sono l’obesità, l’ipertrofia adeno-tonsillare e le malformazioni cranio-facciali. La sintomatologia notturna comprende il russamento, la presenza di pause respiratorie (apnee) e di frammentazione e agitazione del sonno. Segni diurni sono invece la sonnolenza, l’irritabilità e lo scarso rendimento scolastico. L’esame diagnostico *gold standard* è la polisonnografia eseguita in ambiente ospedaliero. Il trattamento prevede la perdita di peso, l’adeno-tonsillectomia e nei casi molto gravi la ventilazione meccanica a pressione continua. Il caso clinico presentato in questo articolo evidenzia l’importanza dello studio del sonno nell’ambito della valutazione multidisciplinare del paziente affetto da sindrome di Prader-Willi.

**Parole chiave:** disturbi del sonno, OSAS, polisonnografia, sindrome di Prader-Willi.

**Summary** Pediatric sleep disorders have a prevalence of 25% and sleep respiratory disorders (SRD) are the most frequent. The most representative is the Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS), with a prevalence of 1-3%, that increases considerably in case of genetic diseases (Sindrome di Down e di Prader-Willi). The most frequent age is between 3 and 6 years, and the main causes are represented by obesity, adeno-tonsillar hypertrophy and cranio-facial malformations. Nocturnal symptoms include snoring, respiratory pauses (apneas), and sleep fragmentation and agitation. Daytime symptoms are drowsiness, irritability, and poor academic performance. The gold standard diagnostic test is polysomnography performed in a hospital setting. The treatment involves weight loss, adeno-tonsillectomy and in very severe cases mechanical ventilation with continuous pressure. The case report herein described highlights the importance of sleep studies in the multidisciplinary evaluation of the patient affected by Prader-Willi syndrome.

**Keywords:** sleep disorders, OSAS, polysomnography, Prader-Willi syndrome.

---

## INTRODUZIONE

Il sonno è definito come una sospensione reversibile dell’interazione sensitivo-motoria dell’individuo con l’ambiente esterno.

L’atto del dormire permette all’individuo di recuperare le energie spese durante le attività giornaliere (1).

I disturbi del sonno pediatrici creano un’interruzione del normale processo di sonno notturno e quindi una cattiva qualità del sonno stesso.

La prevalenza di tali disturbi nei bambini è di circa il 25% ed essi si dividono nelle seguenti categorie: insonnia, disturbi respiratori del sonno (DRS), iper-sonnolenza (narcolessia), disturbi del ritmo circadiano sonno-veglia, para-sonnie (*pavor nocturnus*, enuresi e sonniloquio) e disturbi del movimento legati al sonno (1, 2).

## DISTURBI RESPIRATORI DEL SONNO (DRS) E SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE DEL SONNO (OSAS)

I principali DRS sono riassunti in tabella 1 (2-7).

**Tab. 1: Disturbi respiratori del sonno (DRS)**

Disturbo	Prevalenza	Caratteristiche
<b>Russamento primario</b>	1-27%	Rumori vibratori del palato molle per parziale ostruzione delle vie aeree superiori. Respirazione orale, bocca e labbra secche, alitosi, difetti della fonasi. Assenza di episodi di apnea/ipopnea, <i>arousals</i> e disordini dello scambio dei gas.
<b>Sindrome da alterata resistenza delle alte vie aeree</b>	1%	Russamento, aumento del lavoro respiratorio, <i>arousals</i> . Assenza di eventi ostruttivi e disordini dello scambio dei gas.
<b>Apnee centrali del sonno - Sindrome da ipoventilazione centrale congenita (Sindrome di Ondine)</b>	Sconosciuta Incidenza: 1/100.000 nati vivi	Esordio nei primi mesi di vita Perdita della capacità respiratoria per inadeguato funzionamento automatico dei chemorecettori centrali e/o periferici. Segni: cianosi, convulsioni, letargia, insufficienza cardio-respiratoria congestizia fino alla morte improvvisa in culla. L'esame obiettivo in veglia può essere normale Presenza di apnee centrali, assenza di sforzi inspiratori ed aumento della pCO <sub>2</sub> di fine espirazione ( <i>end-tidal CO<sub>2</sub></i> ).
<b>Sindrome delle apnee ostruttive del sonno (Obstructive Sleep Apnea)</b>	1-3% Sindrome di Down 30-63% Sindrome di Prader-Willi 80% Pazienti Neuromuscolari 17% Epilessia 20-30%	Episodi ricorrenti di apnee/ipopnee con compromissione della normale ossigenazione e ventilazione e del <i>pattern</i> del sonno

L'OSAS è una patologia caratterizzata da episodi prolungati di parziale ostruzione e/o ostruzione completa intermittente (ipopnea o apnea, rispettivamente) delle vie aeree superiori.

Questi episodi interrompono e disturbano il normale *pattern* del sonno, che risulta frammentato da *arousals* (micro-risvegli), con conseguente ipossia intermittente; l'OSAS può essere complicata da ipercapnia (aumento della concentrazione di anidride carbonica nel sangue) (2, 5, 8, 9). Ad ogni apnea si possono associare o meno delle cadute della saturazione di ossigeno e delle variazioni della frequenza cardiaca. La principale causa favorente la riduzione di calibro delle alte vie aeree (naso, orofaringe ed ipofaringe) è la diminuzione del tono muscolare durante il sonno (3, 4, 6).

La maggiore prevalenza dell'OSAS si ha nei bambini tra i 3 ed i 6 anni; in questa fascia di età la più frequente causa di ostruzione è rappresentata dall'ipertrofia adeno-tonsillare, seguita da obesità, malocclusioni dentarie, rinite allergica con congestione nasale, malformazioni cranio-facciali (macro glossia e micrognazia), ipotonia e patologie neuromuscolari. Un secondo picco di frequenza è descritto durante l'adolescenza, in cui l'OSAS si manifesta con le caratteristiche della patologia dell'adulto (risvegli notturni e sonnolenza diurna) (2-4, 10, 11). Il segno prevalente nell'OSAS è il russamento, che può essere transitorio e risolversi spontaneamente oppure essere il primo segno della patologia.

Una storia di russamento non è sufficiente per la diagnosi e la sua assenza non esclude la diagnosi di OSAS. Altri segni notturni sono la respirazione orale, l'irregolarità e l'agitazione del sonno, episodi di cianosi, l'osservazione di apnee da parte dei genitori ed i movimenti paradossi del torace e dell'addome.

In molti casi i bambini affetti da OSAS tendono ad assumere posizioni particolari durante il sonno, come l'iperestensione del capo o una posizione seduta antiversa (2-4).

Segni diurni sono invece rappresentati da eccessiva sonnolenza, alterazioni dell'umore (irritabilità) e del comportamento (iperattività e comportamenti oppositivi) o delle funzioni cognitive (difficoltà di attenzione e concentrazione, scarso rendimento scolastico, ecc.) (2-4,6,8,10).

In molti casi i bambini affetti da OSAS presentano anche disturbi della crescita, prevalentemente in altezza; la fisiopatologia di questa manifestazione è verosimilmente correlata con un ridotto introito calorico dovuto all'ipertrofia adenotonsillare, un aumento della spesa energetica dovuta allo sforzo respiratorio durante il sonno, un ridotto rilascio di ormone della crescita ed una resistenza periferica all'ormone della crescita (12). L'ipoventilazione (definita come presenza di ipercapnia per più del 25% della durata totale del sonno) viene attribuita all'OSAS, all'obesità oppure all'insufficienza ventilatoria e si manifesta con cefalea, astenia e sonnolenza (2,10) Altre



complicanze dell'OSAS possono includere disturbi neurologici, disturbi cardiologici come l'ipertensione arteriosa e in casi molto gravi ipertrofia ventricolare destra ed ipertensione polmonare, oggi giorno meno frequenti grazie alle diagnosi precoci ed a trattamenti più efficaci (8). La fisiopatologia con cui i DRS contribuiscono alla morbilità neurocomportamentale è prevalentemente ancora sconosciuta (2).

## DIAGNOSI

Al fine di eseguire la diagnosi di OSAS si può ricorrere a differenti strumenti diagnostici (5, 6, 8, 13-18), riassunti in tabella 2.

<b>Tab.2: Esami strumentali per la diagnosi di OSAS</b>		
<b>Test diagnostico</b>	<b>Sensibilità – Specificità – Valore predittivo positivo – Valore predittivo negativo</b>	<b>Dettagli</b>
<b>Valutazione clinico anamnestica con test di screening Sleep Clinical Record</b>	Score $\geq$ 6.5 Sensibilità 96%	Basata su esame obiettivo (ipertrofia adenotonsillare, ostruzione nasale, dismorfismi cranio-facciali, malocclusioni dentali, deficit dell'accrescimento/obesità) oltre che aspetti comportamentali (iperattività e disattenzione)
<b>Registrazione audio/video</b>	Sensibilità 71-94% Specificità 29-80% Valore predittivo positivo 50-75% Valore predittivo negativo 73-88%	Identifica il russamento notturno, senza distinzione tra russamento primario e russamento associato ad OSAS. Esame di selezione per i pazienti sintomatici.
<b>Test di latenza multipla del sonno (Multiple Sleep Latency Test)</b>	Sensibilità 79-100%	Usato nello studio delle ipersonnie, in particolare nella narcolessia. Misura standardizzata della tendenza ad addormentarsi durante le ore di veglia e valutazione della velocità con la quale il paziente si addormenta. Test semplice e non invasivo. Se l'esordio del sonno avviene in meno di 5 minuti dalla chiusura degli occhi, il risultato è patologico.
<b>Pulsossimetria notturna</b>	Sensibilità 75% (80-88% se associata con valutazione della frequenza cardiaca) Specificità 60-99% Valore predittivo positivo 84-98%	Test di <i>screening</i> abbreviato. Semplice da eseguire ed economico. Si effettua attraverso un sensore applicato all'unghia di un dito e permette di registrare le desaturazioni durante la notte. Un indice di desaturazione $>2$ /ora è predittivo di OSAS. Le desaturazioni correlano con la presenza di apnee, ma in casi particolari (obesità o Sindrome di Down) le desaturazioni possono essere associate con ipossia legata al sonno anche senza OSAS.
<b>Polisonnografia abbreviata (Nap)</b>	Valore predittivo positivo 77-99% Valore predittivo negativo 17-49%	Condotta durante un breve sonno diurno del bambino. Semplice da eseguire. I risultati sono utili se positivi, ma possono sottostimare la gravità del disturbo in quanto il risultato può essere influenzato dalla ridotta durata del sonno e dal ridotto sonno REM.
<b>Polisonnografia ambulatoriale (monitoraggio cardio-respiratorio)</b>	Sensibilità 88% Specificità 98%	Condotta a domicilio. Valuta: flusso aereo (con termistore), russamento, movimenti toraco-addominali, elettrocardiogramma (ECG), posizione e ossimetria.
<b>Capnografia (end tidal CO<sub>2</sub>)</b>	Sensibilità 88-100% Specificità 95-100%	Monitoraggio indiretto della concentrazione o della pressione parziale dell'anidride carbonica nel sangue arterioso.
<b>Polisonnografia notturna</b>	<i>Gold standard</i>	Permette una valutazione oggettiva e quantitativa del disturbo respiratorio e del <i>pattern</i> del sonno (con ECG). Accurata stratificazione dei pazienti in termini di gravità.

La polisonnografia notturna (PSG) è l'esame *gold standard*, raccomandato dall'*American Academy of Pediatrics*, per l'inquadramento diagnostico e la definizione di severità dell'OSAS in età pediatrica. Essa permette una valutazione oggettiva e quantitativa del disturbo respiratorio e del *pattern* durante il sonno ed un'accurata stratificazione dei pazienti in termini di gravità. Ciò aiuta a determinare quali bambini potrebbero essere maggiormente a rischio di

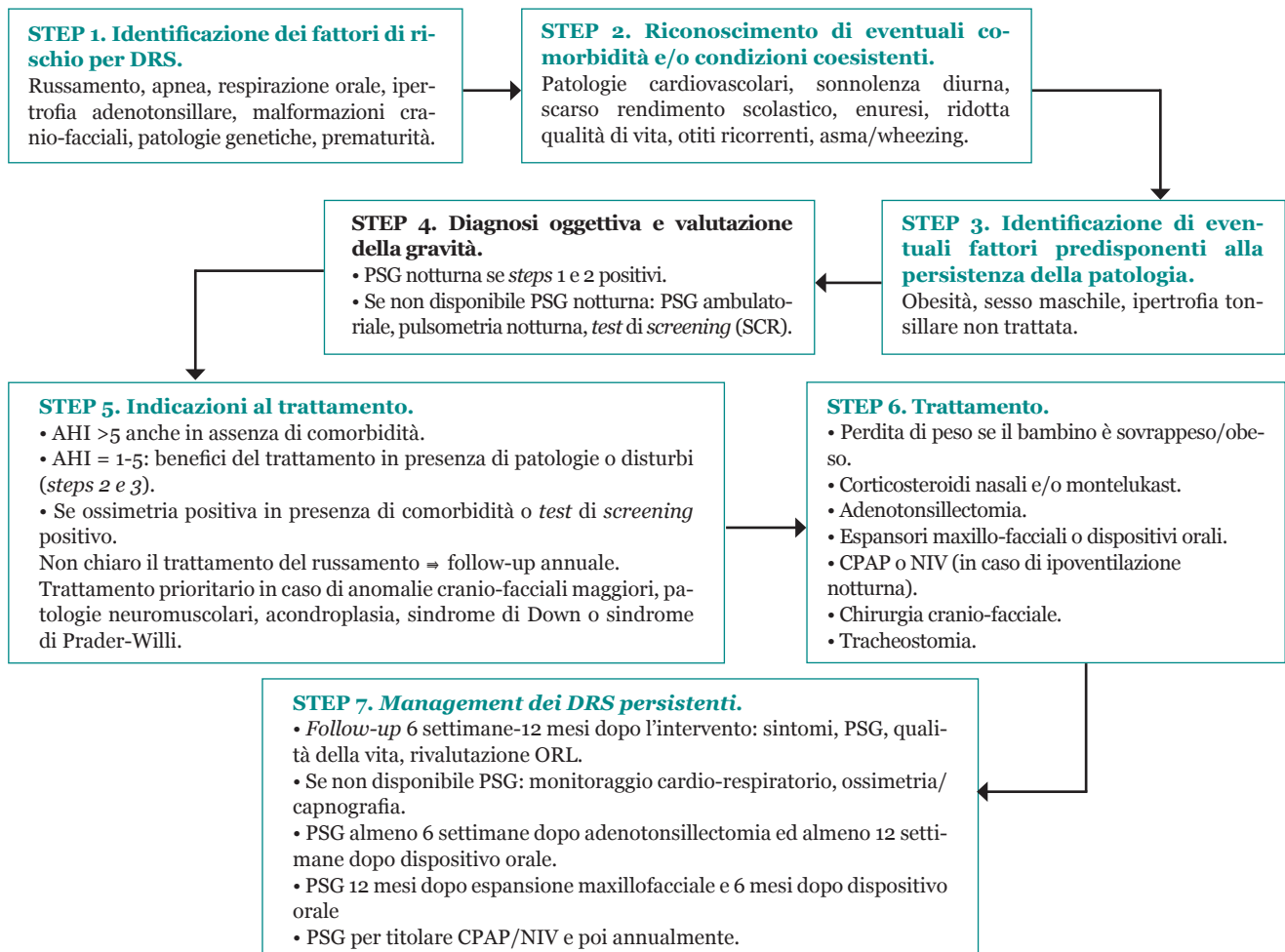
sequele o complicanze post-operatorie o addirittura di presentare OSAS residua dopo trattamento chirurgico e quali potrebbero beneficiare di trattamento con ventilazione non invasiva. La strumentazione della PSG prevede la registrazione dell'andamento del sonno attraverso l'elettroencefalogramma (EEG) e la valutazione dei movimenti oculari (elettroculogramma), dei movimenti muscolari del mento e delle gambe (elettromiogramma, EMG), del respiro (mediante sensore di flusso oro-nasale) e dei movimenti del torace e dell'addome (attraverso due fasce applicate rispettivamente al torace e all'addome); inoltre, viene registrata l'ossigenazione del sangue con il pulsossimetro e la frequenza cardiaca con l'elettrocardiogramma (ECG). È raccomandato che una PSG pediatrica sia analizzata usando i criteri pediatrici previsti nell'“*American Academy of Sleep Medicine (AASM) scoring manual*”:

- **PARAMETRI EEG** – l'EEG permette di studiare l'architettura del sonno ed è variabile con l'età. Dai 2 mesi il sonno del bambino si divide in fase W (dormiveglia – caratterizzata da occhi aperti, vocalizzi/pianto, movimenti REM degli occhi, attività muscolare del mento e respiro irregolare), fase N1 (NREM 1), fase N2 (NREM 2), fase N3 (NREM 3) - tutte caratterizzate da occhi chiusi, nessun movimento degli occhi e respiro regolare - e fase R (REM – caratterizzata da un basso movimento del mento all'EMG, occhi chiusi con almeno un movimento oculare rapido, respiro irregolare, suzione ed EEG a bassa tensione). La percentuale di tempo REM rispetto al tempo di sonno totale diminuisce con l'aumentare dell'età, raggiungendo il suo picco a 12 mesi.
- **AROUSALS** – Gli *arousals* (“risvegli”) avvengono nelle fasi N1, N2 e N3 o R e si manifestano con brusche modifiche della frequenza dell'EEG, che durano almeno 3 secondi preceduti da almeno 10 secondi di sonno stabile.
- **PARAMETRI RESPIRATORI** - l'AASM distingue gli eventi respiratori in apnee centrali, ostruttive o miste ed ipopnee. L'apnea ostruttiva è definita come una caduta >90% dell'ampiezza del flusso oro-nasale basale per più del 90% dell'intero evento, associata a movimenti del torace e dell'addome e di durata di almeno due atti respiratori. L'apnea centrale è definita come assenza di flusso con cessazione dello sforzo respiratorio della durata di almeno 20 secondi o di almeno 2 respiri, associata ad *arousal* o ad una desaturazione >3%. Le apnee miste sono definite come apnee che cominciano con un *pattern* centrale e terminano con un *pattern* ostruttivo [rientrano nel conteggio dell'indice di apnea/ipopnea (AHI)]. Un evento si definisce ipopnea se avviene una riduzione del segnale della traccia del flusso oro-nasale  $\geq 30\%$  per una durata pari ad almeno 2 atti respiratori ed in associazione ad *arousal* e ad una de-saturazione  $\geq 3\%$ . Anche le ipopnee possono essere distinte in ostruttive (in presenza di russamento o movimento paradossale toraco-addominale) o centrali nel caso in cui non sia presente alcuno dei criteri per la definizione di ipopnea ostruttiva. Gli eventi ostruttivi nei bambini solitamente avvengono nella fase REM del sonno. Un AHI >1 evento/ora è considerato patologico. Il valore dell'AHI permette anche una stratificazione di gravità dell'OSA (OSA lieve,  $1 \leq \text{AHI} \leq 3 + \text{end tidal CO}_2 < 55 \text{ mmHg} + \text{SpO}_2 > 92\%$ ; OSA moderata,  $4 \leq \text{AHI} \leq 9 + > 55 < \text{end tidal CO}_2 \leq 60 \text{ mmHg} + \text{SpO}_2 > 80\%$ ; OSA grave,  $\text{AHI} \geq 10 + \text{end tidal CO}_2 > 60 \text{ mmHg} + \text{SpO}_2 < 80\%$ ). Opzionale è la valutazione dei *Respiratory Effort-Related Arousals* (RERAs), caratterizzati da una sequenza di respiri (della durata di almeno 2 atti respiratori) che non rispettino i criteri di apnea o ipopnea e che conducano ad un *arousal*, ma che siano legati con un aumento dello sforzo respiratorio, un appiattimento della porzione inspiratoria della curva respiratoria, russamento e un aumento dell'*end-tidal pCO<sub>2</sub>* rispetto al valore basale. L'ipo-ventilazione viene definita come la presenza di una  $\text{pCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$  (monitorata con emo-gasanalisi o con capnografia) per una durata >25% del tempo di sonno totale. Infine, il respiro periodico è definito come almeno 3 episodi di apnee centrali della durata di almeno 3 secondi separati da almeno 20 secondi di respiro normale. Esso differisce dal respiro di Cheyne-Stokes poiché quest'ultimo ha un tipico andamento “crescente e calante”.

## TRATTAMENTO DELL'OSA

- In caso di obesità è consigliabile la perdita di peso.
- Nelle forme di lieve entità è possibile eseguire una terapia medica che si basa sull'uso di cortisonici per via nasale per periodi non prolungati (associabile eventualmente ad un anti-leucotrieno).
- Intervento di adeno-tonsillectomia (asportazione di adenoidi e tonsille) - è il trattamento di prima scelta nei bambini con apnea ostruttiva da ipertrofia adeno-tonsillare;
- Altre chirurgie (chirurgia nasale, ugulo-palato-faringo-plastica, tonsillectomia linguale, chirurgia della base della lingua e sopra-glottoplastica) dopo valutazione specialistica oto-rino-laringoiatrica o maxillo-facciale.
- In tutti i casi di malocclusioni primitive, terapia ortognatodontica con correzione della posizione anomala di uno o più elementi dentali ed eventuale rimodellamento chirurgico della mandibola se indicato dall'odontoiatra. Anche l'espansore palatale rapido è utilizzato per la cura delle OSA e del russamento nel paziente in età evolutiva.
- Ventilazione meccanica continua a pressione positiva (CPAP). In tutti i casi moderati e severi in cui la terapia comportamentale, medica e chirurgica non abbia portato miglioramento dello stadio dell'OSAS o in caso di controindicazioni alla chirurgia ed in tutti quei casi in cui, oltre alle apnee ed alle desaturazioni, si associ anche ipercapnia può essere necessaria, durante il sonno, una ventilazione non invasiva con pressioni positive per mezzo di una maschera nasale/oronasale o facciale (CPAP). Tale apparecchiatura eroga una costante pressione positiva, regolata dal medico, che permette di mantenere pervie le alte vie aeree (10, 19, 20).

In figura 1 è riassunto l'iter diagnostico-terapeutico per i DRS.



**Fig. 1:** Flow-chart dell'iter diagnostico-terapeutico per i disturbi respiratori del sonno.

## CASO CLINICO

A.R. è una bambina nata a termine a 39 settimane di età gestazionale, da parto eutocico e con peso alla nascita di 3125 grammi. Durante il periodo neonatale, per il riscontro di ipotonia marcata con difficoltà durante la suzione, la bambina era stata sottoposta a numerosi accertamenti ed all'età di 9 mesi era stata posta diagnosi di sindrome di Prader-Willi (PWS), malattia genetica causata dalla microdelezione del braccio lungo del cromosoma 15. A 12 mesi di vita la piccola veniva sottoposta a terapia con ormone della crescita (GH). Nei mesi successivi, dopo un iniziale beneficio durante la terapia ormonale, la bambina presentava russamento notturno, apnee durante la notte, peggioramento del reflusso gastro-esofageo, irrequietezza diurna e sonno frastagliato da numerosi risvegli.

La bambina, giunta alla nostra osservazione all'età di due anni e nove mesi inviata dall'unità di Endocrinologia del nostro nosocomio, eseguiva poligrafia notturna in respiro spontaneo in aria ambiente. Tale indagine evidenziava un numero di apnee/ipopnee ostruttive e miste altamente significativo (MOAHI, 24.7), in presenza di significative desaturazioni (numero di desaturazioni <3%/ora: 14.9) fino a SpO<sub>2</sub> 48% e con valori di CO<sub>2</sub> ai limiti della norma.

In considerazione della patologia di base e dei possibili effetti collaterali del GH, che slantizza disturbi respiratori ostruttivi del sonno in quanto induce ipertrofia adeno-tonsillare, la bambina era valutata con radiografia laterale del collo, endoscopia rino-faringo-laringea durante il sonno e rivalutazione dello specialista otorinolaringoiatra, con riscontro di ipertrofia adenoidea e tonsillare di terzo grado. Si decideva, pertanto, di sospendere la terapia con GH e di sottoporre la bambina ad intervento di adeno-tonsillectomia. Dopo l'intervento, si è ottenuto un notevole miglioramento clinico, con maggiore durata del riposo notturno, minori risvegli e sonno maggiormente ristoratore. Veniva quindi rivalutata a sei mesi di distanza dall'intervento e prima di una eventuale ripresa della terapia con GH con una nuova poligrafia notturna. L'indagine documentava un notevole miglioramento del numero di apnee/ipopnee ostruttive e miste durante il sonno (MOAHI, 1.7) in assenza di desaturazioni altamente significative. In accordo con gli specialisti endocrinologi, si decideva di riprendere la terapia con GH e di rivalutare la bambina dopo un anno. Dalla ripresa del GH vi era stata una ripresa dei sintomi notturni. La ripetizione della poligrafia confermava l'incremento delle apnee notturne, con un quadro di OSAS di grado severo (MOAHI, 17.4). La decisione di iniziare un trattamento ventilatorio veniva anche in questo caso presa collegialmente. La presenza di OSAS di grado severo dopo intervento chirurgico di adeno-tonsillectomia, unitamente alla necessità di proseguire la terapia con GH, determinavano la scelta di supportare la paziente con ventilazione meccanica non invasiva. In considerazione dei valori di CO<sub>2</sub> nella norma, la bambina era inizialmente sottoposta a CPAP (5 cmH<sub>2</sub>O) con maschera nasale. La poligrafia notturna documentava un miglioramento delle apnee notturne di tipo ostruttivo (MOAHI, 4.7), ma contestualmente avvenivano due eventi: da una parte, un lieve incremento del numero di apnee centrali per ora di sonno (1.7), dall'altra, l'aumento, seppure lieve, della CO<sub>2</sub> alla capnografia transcutanea (CO<sub>2</sub> media, 47 mmHg; tempo di CO<sub>2</sub> >50 mmHg durante il tempo totale di sonno, 18%). In considerazione della patologia di base e del peggioramento della poligrafia notturna, con aggravamento dell'ipo-ventilazione in corso di CPAP, nonché della slantizzazione delle apnee centrali, si decideva di iniziare trattamento ventilatorio con modalità pressometrica temporizzata per garantire maggiore stabilità del supporto respiratorio notturno e maggiore assistenza alla ventilazione della paziente. La ventilazione meccanica non invasiva veniva impostata in modalità *pressure support ventilation*) con graduale titolazione del *setting* ventilatorio fino ad arrivare ad un'impostazione ben tollerata da parte della paziente, con IPAP di 14 cmH<sub>2</sub>O, EPAP di 5 cmH<sub>2</sub>O e frequenza respiratoria di 18 atti/minuto. L'ultima poligrafia eseguita evidenziava normalizzazione dei valori di CO<sub>2</sub>, con persistenza di minimi eventi apnoici residui notturni (MOAHI, 1.7) in assenza di desaturazioni significative.

La paziente ha potuto pertanto proseguire la terapia con GH senza ulteriori complicanze, con buona risposta clinica, ed attualmente prosegue ventilazione non invasiva notturna con periodiche rivalutazioni del *setting* in considerazione della crescita staturale e della patologia di base.



## DISCUSSIONE

La PWS è solitamente causata dall'assenza di espressione del gene paterno attivo sul braccio lungo del cromosoma 15 (15q11-q13). Quando, come nel caso clinico presentato, l'esordio è neonatale, solitamente le caratteristiche principali della patologia sono ipotonia marcata con difficoltà durante la suzione e l'alimentazione, scarso accrescimento, pianto debole, ipoplasia genitale e ritardo dell'acquisizione delle tappe dello sviluppo psico-motorio. Nel tempo i bambini affetti da PWS sviluppano iperfagia con progressiva obesità, bassa statura e, successivamente, ipogonadismo, scoliosi, disturbi del comportamento e difficoltà nell'apprendimento (21).

I pazienti affetti da PWS presentano elevato rischio di sviluppare DRS, che comprendono apnee ostruttive, apnee centrali, ipo-ventilazione notturna ed *arousals* anormali durante la notte. Le cause dei DRS nei pazienti affetti da PWS sono diverse e spesso in stretta correlazione tra loro. L'anatomia facciale e faringea determina riduzione dello spazio aereo, aggravata dall'ipotono, talvolta severo, che spesso rappresenta il sintomo cardine dei casi più precoci. L'ipotono ha un ruolo determinante nell'ipo-ventilazione notturna, che è aggravata da una ridotta risposta ventilatoria all'ipercapnia, con *arousals* notturni frequenti. L'iperfagia che si presenta nel tempo determina obesità, che concorre all'instaurarsi di un quadro di apnee ostruttive. Come già detto, sia la patologia stessa sia, in misura maggiore, la terapia con GH, concorrono a determinare ipertrofia adeno-tonsillare. Infine, l'alterato controllo della ventilazione determina un aumento del numero di apnee centrali, a seguito dell'alterata risposta ad ipossiemia ed ipercapnia prevalentemente durante il sonno REM; ridurre il numero di apnee ostruttive in alcuni casi determina la slatentizzazione degli eventi centrali (22-24).

I bambini affetti da PWS sono candidati a trattamento con GH. Tale terapia, nel tempo, è stata gravata da alcuni decessi improvvisi incorsi nei tre mesi successivi all'inizio della terapia. Stante la provata sicurezza del farmaco in studi successivi, il GH ha dimostrato di esercitare diversi effetti sui DRS: 1) peggiora l'ipertrofia adeno-tonsillare attraverso la via dell'IGF-1; 2) potenzialmente peggiora le apnee centrali nei bambini molto piccoli; 3) può determinare un'ulteriore riduzione dello spazio aereo delle alte vie aeree, aggravando il quadro delle apnee ostruttive notturne, se vi è combinazione tra l'inizio della terapia con GH ed un evento acuto che determina incremento del volume adeno-tonsillare (25, 26.) Tali evidenze hanno portato la FDA a dichiarare che la terapia con GH è controindicata in pazienti con gravi problematiche respiratorie ed obesità severa. Pertanto, tutti i pazienti devono essere valutati per escludere la presenza di apnee ostruttive severe prima del trattamento con GH (27).

Il caso clinico presentato dimostra l'importanza della valutazione poligrafica non solo prima del trattamento con GH, ma anche durante tale terapia. Come detto, attraverso la via dell'IGF-1, la terapia con GH determina ipertrofia adeno-tonsillare, in alcuni casi anche severa (28). Nel caso presentato, tale riscontro è stato essenziale per intervenire chirurgicamente tempestivamente e quindi riprendere la terapia con GH. Tuttavia, come nella popolazione generale, da una parte l'intervento di adeno-tonsillectomia può non essere totalmente risolutivo, in particolare nei bambini di età inferiore ai tre anni, e dall'altra la terapia con GH determina ulteriore incremento delle dimensioni di adenoidi e tonsille, con necessità di modificare l'approccio per risolvere il problema delle OSAS. Nel nostro caso, inoltre, la bambina, durante il trattamento con GH ed una volta iniziata la CPAP, ha presentato un altro evento avverso che si correla alla terapia nei pazienti affetti da PWS: la slatentizzazione delle apnee centrali.

In conclusione, lo studio del sonno assume un ruolo cruciale a più livelli nella PWS: prima dell'inizio del trattamento con GH, durante il periodo di trattamento (in particolare nel primo anno) ed in caso di effetti collaterali secondari alla terapia, caso in cui pone l'indicazione a procedere ad interventi correttivi che consentano la prosecuzione della terapia stessa. La gestione della terapia e delle indagini deve essere sempre affidata ad un team multidisciplinare, capace di effettuare interventi correttivi idonei per valutare da una parte l'efficacia della terapia, dall'altra l'eventuale presenza di fattori di rischio che rendano la terapia poco sicura o controindicata per il paziente.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Ophoff D, Slaats MA, Boudewyns A, et al. *Sleep disorders during childhood: a practical review*. Eur J Pediatr 2018; 177: 641-648.
- (2) Maski K, Owens J. *Pediatric Sleep Disorders*. Continuum (Minneapolis Minn) 2018; 24: 210-227.
- (3) Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, et al. *ERS statement on obstructive sleep disordered breathing in 1-to 23-month-old children*. Eur Respir J 2017; 7: 50.
- (4) Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, et al. *Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management*. Eur Respir J 2016; 47: 69-94.
- (5) Section on Pediatric Pulmonology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. American Academy of Pediatrics. *Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. Pediatrics 2002; 109: 704-712.
- (6) Kothare SV, Rosen CL, Lloyd RM, et al. *Quality measures for the care of pediatric patients with obstructive sleep apnea*. J Clin Sleep Med 2015; 11: 385-404.
- (7) Zaidi S, Gandhi J, Vatsia S, et al. *Congenital central hypoventilation syndrome: An overview of etio-pathogenesis, associated pathologies, clinical presentation, and management*. Auton Neurosci 2018; 210: 1-9.
- (8) Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. *Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. Pediatrics 2012; 130: e714-755.
- (9) Kirk V, Baughn J, D'Andrea L, et al. *American Academy of Sleep Medicine Position Paper for the Use of a Home Sleep Apnea Test for the Diagnosis of OSA in Children*. J Clin Sleep Med 2017; 13: 1199-1203.
- (10) Ehsan Z, Ishman SL. *Pediatric Obstructive Sleep Apnea*. Otolaryngol Clin North Am 2016; 49: 1449-1464.
- (11) Loekmanwidjaja J, Carneiro ACF, Nishinaka MLT, et al. *Sleep disorders in children with moderate to severe persistent allergic rhinitis*. Braz J Otorhinolaryngol 2018; 84: 178-184.
- (12) Park DY, Choi JH, Kang SY, et al. *Correlations between pediatric obstructive sleep apnea and longitudinal growth*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2018; 106: 41-45.
- (13) Villa MP, Pietropaoli N, Supino MC, et al. *Diagnosis of Pediatric Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Settings With Limited Resources*. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2015; 141: 990-996.
- (14) Smith LA, Dawes PJ, Galland BC. *The use of pulse transit time in pediatric sleep studies: A systematic review*. Sleep Med Rev 2018; 37: 4-13.
- (15) Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Ordax Carbajo E, et al. *Reliability of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea in children*. Chest 2015; 147: 1020-1028.
- (16) Aurora RN, Lamm CI, Zak RS, et al. *Practice parameters for the non-respiratory indications for polysomnography and multiple sleep latency testing for children*. Sleep 2012; 35: 1467-1473.
- (17) Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, et al. *AASM scoring manual updates for 2017 (Version 2.4)*. J Clin Sleep Med 2017; 13: 665-666.
- (18) Beck SE, Marcus CL. *Pediatric polysomnograph*. Sleep Med Clin 2009; 4: 393-406.
- (19) Pabla L, Duffin J, Flood L, et al. *Paediatric obstructive sleep apnoea: is our operative management evidence-based?* J Laryngol Otol 2018; 132: 293-298.
- (20) Reckley LK, Fernandez-Salvador C, Camacho M. *The effect of tonsillectomy on obstructive* Nat Sci Sleep 2018; 10: 105-110.
- (21) Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, et al. *Prader-Willi syndrome*. Genet Med 2012; 14: 10-26.
- (22) Nixon GM, Brouillette RT. *Sleep and breathing in Prader-Willi syndrome*. Pediatr Pulmonol 2002; 34: 209-217.
- (23) Pavone M, Caldarelli V, Khirani S, et al. *Sleep disordered breathing in patients with Prader-Willi syn-*

*drome: A multicenter study.* *Pediatr Pulmonol* 2015; 50: 1354-1359.

- (24) Urquhart DS, Gulliver T, Williams G, et al. *Central sleep-disordered breathing and the effects of oxygen therapy in infants with Prader-Willi syndrome.* *Arch Dis Child* 2013; 98: 592-595.
- (25) Miller J, Wagner M. *Prader-Willi syndrome and sleep-disordered breathing.* *Pediatr Ann* 2013; 42: 200-204.
- (26) Miller J, Silverstein J, Shuster J, et al. *Short-term effects of growth hormone on sleep abnormalities in Prader-Willi syndrome.* *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 413.
- (27) Deal CL, Tony M, Höybye C, et al. *2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome.* *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: e1072-1087.
- (28) Nixon GM, Rodda CP, Davey MJ. *Longitudinal Association between Growth Hormone Therapy and Obstructive Sleep Apnea in a Child with Prader-Willi Syndrome.* *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 29-33.
- (29) Reckley LK, Fernandez-Salvador C, Camacho M. *Sleep apnea: an overview of systematic reviews.* *Nat Sci Sleep* 2018; 10: 105-110.