

# Indicazioni alla ventilazione non invasiva nelle malattie neuromuscolari

*Indications to non-invasive ventilation in neuromuscular diseases*

Martino Pavone\*, Elisabetta Verrillo, Serena Caggiano, Alessandro Onofri, Maria Beatrice Chiarini Testa, Claudio Cherchi, Renato Cutrera&

Unità Operativa Complessa di Broncopneumologia, Dipartimento Universitario Ospedaliero Pediatrico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

\*primo autore; &autore senior

**Corrispondenza:** Martino Pavone **e-mail:** martino.pavone@opbg.net

**Riassunto:** Le NMDs comprendono un ampio spettro di malattie con diverse caratteristiche. La classificazione dal punto di vista respiratorio comprende l'identificazione di segni e sintomi diurni e notturni, test di funzionalità polmonare e studi della funzione respiratoria nel sonno. La gestione respiratoria deve essere decisa in base alla malattia di base e alla sua progressione. Gli interventi possono includere la necessità di assistenza meccanica alla tosse, la NIV ed il passaggio alla tracheostomia e alla meccanica invasiva della ventilazione.

**Parole chiave:** malattie neuromuscolari, ventilazione non invasiva, assistenza meccanica alla tosse.

**Summary:** NMDs include a broad spectrum of diseases with different features. The classification from the respiratory point of view passes through the identification of day and nighttime signs and symptoms, lung function tests and sleep studies. The respiratory management interventions must be decided according to the specificity of the underlying disease and its progression. This intervention may include mechanical cough assistance, non-invasive ventilation, and transition to tracheostomy and invasive mechanical ventilation.

**Keywords:** neuromuscular diseases, non invasive ventilation, mechanical cough assistance

## INTRODUZIONE

Le malattie neuromuscolari (NMDs) sono la causa più frequente di insufficienza respiratoria cronica (IRC) in età pediatrica (1). Esiste una ampia variabilità di manifestazioni cliniche associate alla storia naturale delle differenti NMDs (2). Questa variabilità dipende dalle caratteristiche specifiche della malattia di base, dal coinvolgimento dei gruppi muscolari (ed in particolare dei muscoli respiratori), e dalla progressione della malattia.

Schematicamente, le principali NMDs posso essere suddivise in:

- Patologie con coinvolgimento del midollo spinale (lesioni midollari cervicali post-traumatiche; siringomielia; mielite trasversa);
- Patologie del motoneurone [atrofie muscolo spinali (SMA tipo 1, 2, 3); poliomielite; sindrome post-poliomielite];
- Neuromiopatie Periferiche (lesioni del nervo frenico, sindrome di Charcot Marie Tooth, sindrome di Guillain-Barré);
- Patologie della giunzione neuro-muscolare (miastenia);
- Patologie del muscolo, che comprendono:
  - Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD); Distrofia Muscolare (DM) di Becker; DM dei cingoli; DM fascio-scapolo-omerale; DM di Emery-Dreyfuss;
  - Distrofie muscolari congenite (CDM merosino-negativa, CDM con sindrome del rachide rigido, CDM di Ullrich); distrofia miotonica congenita;
  - Miopatie congenite: nemalinica, centronucleare; miotubulare;
  - Miopatie mitocondriali;
  - Dermatomiostite giovanile.

## FISIOPATOLOGIA DELL'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA

Perché la ventilazione spontanea sia efficace, è necessario un equilibrio tra il drive ventilatorio, la performance dei muscoli respiratori ed il carico respiratorio (3). Il carico respiratorio, a sua volta dipende dall'interazione tra le caratteristiche dei polmoni, delle vie aeree e della gabbia toracica.

L'insorgenza di IRC può, pertanto dipendere, da differenti condizioni, variabilmente combinate e proporzionalmente coinvolte, tra le quali il deficit di pompa muscolare, l'insufficienza d'organo polmonare ed i disordini del controllo centrale della respirazione (3, 4).

Nei pazienti affetti da NMDs, l'incremento del carico respiratorio può dipendere dal progressivo aumento

della rigidità della gabbia toracica, dalla comparsa di micro e macro-atelettasie polmonari secondarie ad espansioni toraciche insufficienti ed una ridotta capacità di clearance delle secrezioni (4).

L'insorgenza e la progressione di una scoliosi, secondaria alla debolezza dei muscoli paravertebrali, può incrementare questo squilibrio aumentando il carico respiratorio, e aggiungendo uno svantaggio meccanico alla attività dei muscoli respiratori (2-6).

In alcuni pazienti affetti da NMDs, soprattutto in quelli con DMD, l'insorgenza e la progressione dell'obesità è un altro fattore capace di contribuire a generale squilibrio respiratorio favorente sia la comparsa di disturbi respiratori nel sonno (quali le apnee ostruttive) sia l'ipercapnia (2-6).

Questo squilibrio determina l'insorgenza di ipoventilazione alveolare con una progressione variabile in base alla condizione clinica del paziente ed al tipo di NMDs dalla quale è affetto.

In presenza di questo squilibrio il drive ventilatorio induce un aumento dello sforzo dei muscoli respiratori, destinato a divenire insufficiente con il progredire della debolezza muscolare.

Il sonno è una situazione "slatentizzante" questo squilibrio, in quanto determina modificazioni fisiologiche della dinamica respiratoria, perché favorisce il mismatch ventilazione/perfusione, l'aumento delle resistenze delle vie aeree, la riduzione dei volumi polmonari (soprattutto della capacità funzionale residua), la riduzione della sensibilità dei chemocettori e del drive respiratorio (2-6).

Il sonno REM rappresenta un ulteriore fattore aggravante la funzione respiratoria, in quanto determina una ulteriore riduzione ciclica e quindi intermittente, dell'attività di tutte le componenti già descritte.

Generalmente, nei pazienti affetti da NMDs, l'ipercapnia insorge in modo progressivo. Inizialmente è esclusivamente notturna e presente durante le fasi di sonno REM e viene definita "ipercapnia intermittente". Con il progredire dell'IRC, però, l'ipercapnia tende a coinvolgere anche alle fasi di sonno NREM, esitando nella cosiddetta "ipoventilazione notturna". Nello stadio successivo, se l'IRC tende a coinvolgere anche le ore giornaliere, con il riscontro di un'ipercapnia costante (7, 8).

Ulteriori fattori favorenti l'insorgenza di insufficienza respiratoria nei pazienti con NMDs sono il deficit dei cosiddetti muscoli "bulbari", con conseguente variabile anomalia dei meccanismi della deglutizione e rischio di inalazione, presenza di tosse scarsamente efficace o inefficace e compromissione variabile della capacità del bambino ad effettuare una adeguata clearance delle secrezioni respiratorie.

## **INQUADRAMENTO FUNZIONALE**

Nella corretta gestione delle problematiche respiratorie del paziente con NMDs un punto essenziale è rappresentato precoce possibilità identificazione di segni e sintomi suggestivi di una condizione di ipoventilazione, di un deficit funzionale (restrittivo) e/o un pattern funzionale da ipoventilazione notturna.

Questo processo identificativo consente di porre in atto in modo proporzionale delle misure di gestione del problema respiratorio che posso variare dall'impiego di tecniche per incrementare la tosse alla ventilazione non invasiva (NIV) (9-13).

In generale, la presenza di un picco della tosse (PCF) < 270 L/min in un bambino ≥ 12 anni o il riscontro di pressioni espiratorie massimali (MEP) < 60 cmH<sub>2</sub>O, rappresentano una indicazione ad introdurre tecniche di assistenza meccanica alla tosse. L'esecuzione di uno studio funzionale nel sonno è raccomandata per pazienti che manifestino sintomi clinici suggestivi di disturbi respiratori nel sonno, per pazienti con perdita della deambulazione o che non abbiamo mai raggiunto la possibilità di deambulare e per i lattanti. La stessa indicazione allo studio funzionale del sonno deve essere estesa ai pazienti con capacità vitale forzata (FVC) < 60% del valore predetto e/o a quelli che presentino valori di pressioni massimali inspiratorie (MIP) < 40 cmH<sub>2</sub>O. Le indicazioni alla NIV, in generale, riguardano i pazienti con valore basale in veglia di saturazioni di ossigeno (SpO<sub>2</sub>) < 95%; valore basale in veglia di pCO<sub>2</sub> > 45 mmHg; pazienti con FVC < 30 – 50%, soprattutto se devono eseguire procedure anestesiolgiche/chirurgiche e in presenza di disturbi respiratori nel sonno documentati alla polisomnografia.

## **INDICAZIONI ALLA VENTILAZIONE NON INVASIVA NOTTURNA**

Nel corso del tempo, la letteratura internazionale circa le indicazioni alla NIV nel contesto delle malattie NMDs è progressivamente aumentata (9-13).

Le patologie più descritte sono rappresentate dalla SMA e dalla DMD (11-13).

Relativamente alla SMA (11), è stato suggerito di prendere in considerazione la NIV anche per condizioni quali:

- La presenza di respiro paradossale e deformità della gabbia toracica;
- La presenza di frequenti infezioni respiratorie con necessità di ricovero ospedaliero (> 3 episodi/anno);
- Incapacità a crescere.

Relativamente alla DMD (12-13), le raccomandazioni indicano l'impiego della NIV nella fase di malattia al passaggio tra lo stadio precoce di non deambulazione allo stadio tardivo di non deambulazione. Nel contesto di queste raccomandazioni, per i pazienti affetti da DMD, i seguenti segni e sintomi, indipendentemente dal livello di funzionalità respiratoria, vengono considerati indicazioni alla NIV:

- Fatica;
- Dispnea;
- Cefalea mattutina e continua;
- Risvegli notturni frequenti;
- Sonnolenza diurna eccessiva, con difficoltà alla concentrazione;
- Risvegli con dispnea e tachicardia, e frequenti incubi;

Le stesse raccomandazioni considerano i seguenti livelli di funzione polmonare come indicazione alla NIV:

- FVC < 50% del predetto;
- MIP < 60 cmH<sub>2</sub>O.
- valore basale in veglia di saturazioni di ossigeno (SpO<sub>2</sub>) < 95%; valore basale in veglia di pCO<sub>2</sub> > 45 mmHg

Infine, le raccomandazioni considerano i seguenti valori derivati dagli studi funzionali del sonno, quali indicazione alla NIV:

- pCO<sub>2</sub> > 50 mmHg per almeno il 2% del tempo di sonno;
- un aumento sonno correlato della pCO<sub>2</sub> di ≥ 10 mm Hg rispetto al valore basale in veglia per almeno il 2% del tempo di sonno;
- un livello di SpO<sub>2</sub> ≤ 88% per almeno il 2% del tempo di sonno o per almeno 5 minuti consecutivi;
- un indice di apnea-ipopnea index ≥ 5 eventi/ora.

Considerazioni particolari circa l'impiego della NIV devono essere riservate ai pazienti durante e dopo procedure coinvolgenti sedazione o anestesia e all'impiego combinato della assistenza alla tosse e alla NIV nelle procedure di estubazione (11-15).

Estrema attenzione deve essere posta alla supplementazione in ossigeno. La ossigenoterapia non deve essere mai usata da sola nei pazienti neuromuscolari. Essa può essere utilizzata in associazione alla ventilazione ed alla gestione della tosse, soprattutto quando i livelli della CO<sub>2</sub> sono monitorati (11-13, 15).

## **INDICAZIONI ALLA VENTILAZIONE NON INVASIVA DIURNA**

Con il progredire della patologia e della IRC, può verificarsi l'estensione del fabbisogno di ventilazione alle ore diurne (11-13, 15).

Tra i criteri devono essere considerati:

- Auto estensione della ventilazione notturna alle ore diurne;
- Deglutizione anomala determinata da dispnea, che può essere migliorata dalla NIV;
- Incapacità ad esprimere una frase intera senza mancanza di respiro;
- Sintomi da ipoventilazione con valore basale in veglia di saturazioni di ossigeno (SpO<sub>2</sub>) < 95%; valore basale in veglia di pCO<sub>2</sub> > 45 mmHg;
- Ipecapnia diurna nonostante un supporto ventilatorio notturno massimale;
- La presenza di dispnea in veglia;
- L'aumento del numero delle infezioni, nonostante un utilizzo adeguato della assistenza alla tosse.

## **QUANDO PRENDERE IN CONSIDERAZIONE LA TRACHEOSTOMIA E LA VENTILAZIONE MECCANICA INVASIVA**

In alcune condizioni, deve essere presa in considerazione l'opzione terapeutica rappresentata dalla tracheostomia e dal passaggio alla ventilazione meccanica invasiva (11-13). Questa opzione deve essere considerata nelle seguenti condizioni:

- Grave ipossiemia;
- Tre tentativi di estubazione falliti durante una grave riacutizzazione, nonostante l'uso ottimale di NIV e MAC (*Mechanical Cough Assistance*);
- Insufficienza moderata-grave dei muscoli bulbare associata al rischio di inalazione;
- Incapacità di liberare le vie aeree dalle secrezioni, nonostante le tecniche di tosse aumentata;
- Mancata crescita o infezioni ricorrenti, nonostante l'uso ottimale della NIV;
- Incapacità di tollerare interfacce non invasive;
- Preferenza del paziente;
- Mancanza di familiarità da parte degli operatori sanitari con l'utilizzo della NIV continua.

## CONCLUSIONI

Le NMDs comprendono un ampio spettro di patologie con diverse caratteristiche specifiche e progressione del coinvolgimento respiratorio. L'inquadramento dal punto di vista delle problematiche respiratorie passa attraverso l'identificazione di segni e sintomi diurni e notturni, attraverso le prove di funzionalità respiratoria e gli studi della funzione respiratoria nel sonno in relazione all'età e la capacità di collaborazione del bambino. La scelta degli interventi nel contesto della gestione respiratoria deve avvenire in accordo alla specificità della malattia di base e alla sua progressione e possono coinvolgere progressivamente l'assistenza meccanica alla tosse, la NIV notturna (e diurna), il passaggio alla tracheostomia e ventilazione meccanica invasiva.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Pavone M., et al. *Characteristics and outcomes in children on long-term mechanical ventilation: the experience of a pediatric tertiary center in Rome*. Ital. J. Pediatr. 2020;46(1):12.
- (2) Morrison B.M. *Neuromuscular Diseases*. Semin. Neurol. 2016;36(5):409-418.
- (3) Amaddeo A., et al. *Long-term non-invasive ventilation in children*. Lancet. Respir. Med. 2016; 4(12): 999-1008.
- (4) Howard R.S. *Respiratory failure because of neuromuscular disease*. Curr. Opin. Neurol. 2016; 29(5): 592-601.
- (5) Buu M.C. *Respiratory complications, management and treatments for neuromuscular disease in children*. Curr. Opin. Pediatr. 2017; 29(3): 326-333.
- (6) Fauroux B., et al. *Neuromuscular disease and respiratory physiology in children: putting lung function into perspective*. Respirology. 2014; 19(6): 782-91.
- (7) Pavone M., et al. *Non-invasive positive pressure ventilation in children*. Early Hum. Dev. 2013; 89 Suppl 3: S25-31.
- (8) Pavone M., et al. *Ventilators and Ventilatory Modalities*. Front. Pediatr. 2020; 8:500.
- (9) Benditt JO. *Respiratory Care of Patients With Neuromuscular Disease*. Respir. Care. 2019; 64(6): 679-688.
- (10) Sheers N., et al. *Respiratory adjuncts to NIV in neuromuscular disease*. Respirology. 2019; 24(6): 512-520.
- (11) Sansone V.A., et al ; Italian SMA Family Association. *1st Italian SMA Family Association Consensus Meeting: Management and recommendations for respiratory involvement in spinal muscular atrophy (SMA) types I-III*, Rome, Italy, 30-31 January 2015. Neuromuscul. Disord. 2015; 25(12): 979-989.
- (12) Rao F., et al; UILDM Respiratory group. *Management of respiratory complications and rehabilitation in individuals with muscular dystrophies: 1st Consensus Conference report from UILDM - Italian Muscular Dystrophy Association* (Milan, January 25-26, 2019). Acta Myol. 2021; 40(1): 8-42.
- (13) Birnkrant D.J., et al; DMD Care Considerations Working Group. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management*. Lancet. Neurol. 2018; 17(4): 347-361.
- (14) Romero A., et al. *Neuromuscular disease and anesthesia*. Muscle Nerve. 2013; 48(3): 451-460.
- (15) Hess D.R. *Noninvasive Ventilation for Neuromuscular Disease*. Clin. Chest. Med. 2018; 39(2): 437-447.