

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

I DISTURBI RESPIRATORI DEL SONNO IN ETÀ PEDIATRICA: UN UPDATE

Sonno e patologie respiratorie nel bambino

Disturbi respiratori del sonno: caccia agli indizi

Obesità e OSAS: quale relazione?

Il reflusso gastroesofageo e i disturbi del sonno

Terapia medica dei disturbi respiratori nel sonno

Disturbi respiratori nel sonno: indicazioni alla CPAP

Indicazioni alla terapia chirurgica
nei disturbi respiratori del sonno

Lettera all'Editore



INDICE

Editoriale

View Point

Luana Nosetti

3

Sonno e patologie respiratorie nel bambino

Sleep disordered breathing in children

Luana Nosetti, Luigi Masini, Marco Zaffanello,
Giacomo Broggi, Valentina Bonaita,
Alessandra C. Niespolo

4

Disturbi respiratori del sonno: caccia agli indizi

Sleep disordered breathing: hunt for clues

Maria Pia Villa, Melania Evangelisti

12

Obesità e OSAS: quale relazione?

Obesity and OSAS: any correlation?

Luigia Maria Brunetti, Valentina Tranchino,
Maria Pia Natale, Giuseppina Annichiarico,
Luigia Morciano, Gaetano Scianatico, Luana Nosetti

20

Il reflusso gastroesofageo e i disturbi del sonno

Gastroesophageal reflux and sleep disorders

Alex Moretti, Chiara Armano, Matteo Pogliaghi,
Luana Nosetti, Silvia Salvatore

28

Terapia medica dei disturbi respiratori nel sonno

Medical therapy for sleep respiratory disorders

Maria Giovanna Paglietti, Francesca Petreschi,
Alessandra Schiavino, Antonio Di Marco,
Federica Porcaro, Claudio Cherchi,
Valentina Negro, Renato Cutrera

36

Disturbi respiratori nel sonno: indicazioni alla CPAP

Sleep disordered breathing: indications for CPAP

Martino Pavone, Elisabetta Verrillo, Serena Caggiano,
Alessandro Onofri, Virginia Mirra, Nicola Ullmann,
Maria Beatrice Chiarini Testa, Renato Cutrera

42

Indicazioni alla terapia chirurgica nei disturbi respiratori del sonno

Indications for surgical therapy in sleep respiratory disorders

Francesca De Bernardi, Paolo Castelnuovo, Jacopo Zocchi,
Enrico Fazio, Massimo Agosti, Luana Nosetti

57

Lettera all'Editore

Letter to the Editor

Renato Cutrera, Francesca Santamaria,
Giovanni A. Rosi

59

Conferenze e meeting

58

Pneumologia Pediatria

Volume 17, n. 66 - giugno 2017

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.gianninieditore.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 2017 by SIMRI
Finito di stampare nel mese di giugno 2017

Informazioni per gli autori e norme per la preparazione per gli articoli

La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, casi clinici, lettere al Direttore, recensioni (da libri, lavori, congressi), relativi a problemi pneumologici e allergologici del bambino. I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra Rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca. Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini. La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

NORME EDITORIALI GENERALI

Il **testo** in lingua italiana, deve essere materialmente digitato col programma Microsoft Word® 2004 e successivi (per Mac OS X e Windows) e corredato di:

- (1) nome, cognome e affiliazione degli Autori, evidenziando per ciascun autore l'affiliazione in apice con numeri cardinali;
- (2) titolo del lavoro in italiano va scritto in grassetto, quello in inglese in corsivo grassetto;
- (3) Il riassunto va scritto in italiano e in inglese, così come le parole chiave (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare i 1700 caratteri ciascuno, comprendendo in esse anche le parole chiave);
- (4) nome, cognome, ed e-mail dell'Autore referente per la corrispondenza;
- (5) bibliografia completa con voci numerate progressivamente con richiami univoci nel testo tra parentesi tonde;
- (6) Le tabelle e le figure integrate da didascalie e legende vanno numerate ed indicate nel testo progressivamente.

Il testo va preparato secondo le norme internazionali (Vancouver system) per garantire l'uniformità di presentazione (BMJ 1991; 302: 338-341). È dunque indispensabile dopo un'introduzione, descrivere i materiali e i metodi, l'indagine statistica utilizzata, i risultati, e la discussione con una conclusione finale. Gli stessi punti vanno riportati nel riassunto.

Le quantità editoriali devono essere le seguenti:

ARTICOLO	CASO CLINICO
Al massimo 20.000 caratteri spazi inclusi esclusa la bibliografia e le tabelle	Al massimo 15.000 caratteri spazi inclusi esclusa la bibliografia e le tabelle
Al massimo 4 figure o tabelle	Al massimo 4 figure o tabelle
Al massimo 23 referenze bibliografiche	Al massimo 15 referenze bibliografiche

Le tabelle devono essere materialmente digitate in numero contenuto (evitando di presentare lo stesso dato in più forme).

Le figure vanno fornite su supporto digitale in uno dei seguenti formati: .tif, .jpg e .eps e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi) oppure file vettoriali generati da Adobe Illustrator®.

Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, an-

che documenti generati da Microsoft PowerPoint® e da Microsoft Word®. Al contrario, non sono utilizzabili in alcun modo le immagini generate da CorelDRAW®.

Le dimensioni massime da rispettare per tabelle e figure sono:

Centimetri 8X6; Centimetri 8X11,5 (in verticale); Centimetri 16X11,5 (in orizzontale)

La Redazione si riserva di rifiutare il materiale iconografico ritenuto tecnicamente non idoneo.

La bibliografia va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri cardinali tra parentesi ed elencate nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a tre si riportano tutti; se sono quattro o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al."

Esempi di come citare la bibliografia:

ARTICOLI E RIVISTE

1) Zonana J, Sarfarazi M, Thomas NST, et al. *Improved definition of carrier status in X-linked hypohydrated ectodermal dysplasia by use of restriction fragment length polymorphism-based linkage analysis*. J Pediatr 1989; 114: 392-395.

LIBRI

2) Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

CAPITOLI DI LIBRI O ATTI DI CONGRESSI

3) Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty*. In: Conly J, Dickinson JT, (eds). "Plastic and reconstructive surgery of the face and neck". New York, NY: Grune and Stratton 1972: 84-95.

Ringraziamenti, indicazioni di grant o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia. Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in "Scienze" (1954; 120: 1078). I farmaci vanno indicati col nome del principio attivo.

I Lavori vanno inviati a:

Center Comunicazione e congressi all'indirizzo

email: redazionePP_SIMRI@centercongressi.com.

QUESITI DI NATURA SCIENTIFICA VANNO INDIRIZZATI:

Dott.ssa Francesca Santamaria

e-mail: santamar@unina.it

RICHIESTA ESTRATTI

L'Editore si impegna a fornire agli Autori che ne facciano richiesta un pdf del proprio Articolo.

ABBONAMENTI

Pneumologia Pediatrica è trimestrale. Viene pubblicata sul sito della società www.simri.it, ed è disponibile online solo per i soci della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili.

Per i non soci i prezzi di abbonamento annuo per poter accedere alla rivista sono i seguenti: Italia ed Estero: €72,00; singolo fascicolo: €20,00.

Conoscere per riconoscere

I disturbi respiratori nel sonno in età pediatrica hanno acquisito negli ultimi decenni sempre maggiore rilevanza per le importanti ricadute sullo sviluppo neuro-comportamentale del bambino, sul suo accrescimento e per le alterazioni a livello cardiovascolare che possono provocare.

Ma che cosa c'è di nuovo in queste patologie?

Si è scoperto che malattie insorte in età infantile possono essere il prodromo di malattie dell'età adulta, infatti i danni a livello dell'endotelio vasale iniziano molto presto nei pazienti con ipossia intermittente, manifestandosi poi solo tardivamente con danni non più reversibili.

Negli ultimi anni si è introdotta una nuova classificazione e si sono identificati diversi fenotipi.

Oltre ai bambini "adenoidei" soffrono di questi disturbi, anche bambini obesi o con anomale conformazioni del viso e/o con esagerata collassabilità delle vie aeree superiori.

Si è scoperto il ruolo di fattori ambientali, come l'esposizione al fumo passivo ed agli inquinanti ambientali nella genesi dei disturbi respiratori nel sonno.

È molto importante il ruolo del pediatra nel sensibilizzare la famiglia al fine di ridurre l'esposizione al fumo di sigaretta anche prima della nascita perché può determinare un'alterazione dei geni che codificano per la detossificazione dei cataboliti della nicotina.

In questa rivista monografica sui disturbi respiratori nel sonno nel bambino sono stati affrontati diversi argomenti, dalla sintomatologia clinica, alle complicanze, all'associazione con obesità, alla terapia farmacologica e ventilatoria non invasiva.

Si è dato un ruolo importante al riconoscimento dei sintomi precoci, imparando a fare le domande giuste e rilevando i caratteri clinici caratteristici per indentificarli durante la visita medica.

Gli argomenti affrontati sono di utilità pratica per il lettore che può trovare precise indicazioni per la gestione di queste patologie in età pediatrica.

I disturbi respiratori nel sonno nel bambino non sono più di una patologia di nicchia, ma interessano ampie fasce della popolazione pediatrica, non può il clinico non riconoscerli e soprattutto deve sapere quale percorso diagnostico-terapeutico deve essere affrontato.

Luana Nosetti

Sonno e patologie respiratorie nel bambino

Sleep disordered breathing in children

Luana Nosetti¹, Luigi Masini², Marco Zaffanello³, Giacomo Broggi⁴, Valentina Bonaita¹,
Alessandra C. Niespolo¹.

¹*Clinica Pediatrica Università degli Studi dell'Insubria, Ospedale F Del Ponte ASST Sette
Laghi –Varese*

²*AORN Santobono-Pausilipon – Napoli*

³*Clinica Pediatrica Università degli Studi di Verona*

⁴*Università Bocconi – Milano*

Corrispondenza: Luana Nosetti **email:** luana.nosetti@uninsubria.it

Riassunto: I disturbi respiratori nel sonno (DRS) sono definiti come uno spettro di patologie caratterizzate da un'alterazione delle alte vie aeree con russamento e/o sforzo respiratorio dovuto ad aumentata resistenza delle alte vie aeree e collassabilità faringea. Essi comprendono: russamento abituale, ipo-ventilazione ostruttiva, sindrome da aumentate resistenze a livello delle alte vie aeree (UARS) e sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) nei suoi diversi gradi di severità. Negli ultimi anni sono cresciuti l'interesse e l'attenzione della comunità medica nei confronti di questi disturbi, soprattutto in età pediatrica, per via dell'impatto che questi possono avere sulla qualità di vita del bambino e sul suo sviluppo psico-fisico e per le gravi complicanze che possono insorgere se sottovalutati o trascurati.

Parole chiave: Sonno, disturbi respiratori nel sonno, OSAS, russamento, bambini

Summary: Sleep disordered breathing (SDB) definition includes a wide range of conditions characterised by upper airways alterations leading to snoring and/or increased breathing activity due to increased upper airways resistance and pharyngeal collapse. SDB includes habitual snoring, obstructive hypoventilation, upper airway resistance syndrome (UARS), and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) with its different degree of severity. During the last years the attention of the medical community towards SDB has considerably been increasing, especially in childhood, because of its negative impact on children's quality of life, growth and psico-physical development and its medical complications if underestimated or neglected.

Key words: Sleep, sleep disordered breathing, OSAS, snoring, children

INTRODUZIONE

I disturbi respiratori nel sonno (DRS) in età infantile costituiscono motivo frequente di consultazione pediatrica. Il problema dei DRS veniva affrontato già nel 1892, quando William Osler affermava che “un aumento cronico del tessuto tonsillare può influenzare in modo importante lo sviluppo psico-fisico di un bambino. Durante la notte ha un sonno molto disturbato, con respirazione rumorosa, con russamento. Vi sono talvolta delle pause prolungate seguite da profonde e numerose inspirazioni. Negli ultimi anni sono cresciuti l'interesse e l'attenzione della comunità medica nei confronti di questi disturbi in età pediatrica, a causa dell'impatto che questi possono avere sulla qualità di vita del bambino e sul suo sviluppo psico-fisico e per via delle gravi complicanze cui possono portare se sottovalutati.

Per DRS attualmente si intende uno spettro di patologie caratterizzate da un'alterazione delle alte vie aeree con russamento e/o sforzo respiratorio dovuti ad aumentata resistenza a livello delle alte vie aeree e collassabilità faringea. Sono state individuate quattro diverse espressioni cliniche di queste patologie (1):

- russamento abituale;
- ipo-ventilazione ostruttiva;
- sindrome da aumentate resistenze a livello delle alte vie aeree (UARS);
- sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) nei suoi diversi gradi di severità.

RUSSAMENTO PRIMARIO

Il russamento primario è una condizione caratterizzata da respiro rumoroso nel sonno prodotto dalla vibrazione del palato molle contro la parete posteriore della faringe quando, a seguito di un'ostruzione parziale delle vie aeree superiori, il flusso d'aria inspiratorio incontra una resistenza maggiore al suo passaggio. Va distinto dallo stridore che, pur essendo anch'esso inspiratorio, ha differenti caratteristiche acustiche (timbro alto e "stridulo"), può essere presente anche nello stato di veglia ed è prodotto a livello della laringe (2). Qualora si presenti per più di tre notti a settimana, è definito abituale (3).

Nel russamento sono assenti apnee, ipopnee, frequenti *arousals* legati allo sforzo respiratorio (RERA= *Respiratory Effort Related Arousals*) o anomalie dei gas respiratori. È presente invece uno sforzo neuromuscolare compensatorio in grado di mantenere stabile il respiro nel sonno. Ogni sforzo respiratorio rimane al di sotto della soglia necessaria per produrre degli *arousals*. Questi bambini possono avere limitazioni al flusso respiratorio, aumento dello sforzo respiratorio e tachipnea. Sono presenti inoltre sottili alterazioni dell'omeostasi del sonno ed alterazioni neuro-cognitive. Il russamento rappresenta un fenomeno comune nel bambino; la prevalenza in paesi tra cui Italia, Brasile, Germania, Portogallo, Australia e USA oscilla tra il 4.9 ed il 17.1% (4). Tale variabilità dipende dalla tipologia di studio condotto e dalla popolazione usata ai fini diagnostici. In contrasto con la tradizionale visione secondo cui il russamento primario sia una condizione benigna, esso sembra invece essere correlato ad un aumentato rischio di deficit neuro-comportamentali, sebbene meno severi di quelli trovati nei bambini con OSAS. Sonnolenza diurna, iperattività, deficit di apprendimento e sonno irrequieto sono segni significativamente più comuni nei russatori abituali; il russamento è inoltre associato a un aumentato rischio di ipertensione sistolica ed enuresi notturna (5). Si devono al russamento anche alcuni sintomi diurni quali respiro orale, secchezza delle fauci, difficoltà alla deglutizione, alitosi e difetti della fonasi. Se particolarmente rumoroso, esso può diventare un vero e proprio handicap (2). Con una corretta diagnosi è possibile impostare un approccio terapeutico adeguato ed evitare provvedimenti chirurgici o comunque invasivi dove non necessari.

IPO-VENTILAZIONE OSTRUTTIVA

È caratterizzata da russamento ed incremento dello sforzo respiratorio e presenza di frequenti *arousals* in assenza di eventi ostruttivi, che portano ad incremento della CO_2 per la maggior parte del sonno in assenza di patologia polmonare (ipercapnia), in quanto lo sforzo respiratorio, sebbene aumentato, non è sufficiente a mantenere adeguata ventilazione/min. In questa condizione vi è una moderata predisposizione anatomica all'OSAS, con necessità di incrementare lo sforzo neuromuscolare compensatorio per mantenere stabile il sonno. L'aumentata stimolazione dei mecano-chemorecettori rimane al di sotto della soglia di *arousals*, per cui i parametri poli-sonnografici risultano simili a quelli dei russatori abituali.

SINDROME DELLE AUMENTATE RESISTENZE DELLE VIE AEREE SUPERIORI (UARS)

L'UARS (*Upper Airway Resistance Syndrome*) viene definita come un "disturbo respiratorio nel sonno caratterizzato da un aumentato sforzo respiratorio, prolungato nel tempo, causato da un'elevata resistenza a livello delle vie aeree" (6). Essa non è associata ad apnee ostruttive, ipo-ventilazione o desaturazione.

I principali sintomi sono frammentazione del sonno, affaticamento e sonnolenza diurna, a causa di microrisvegli notturni, o *arousals*, che sono in correlazione con gli sforzi respiratori. Nei bambini con UARS sono spesso presenti anche scarso rendimento scolastico e posizioni anomale durante il sonno per vincere le resistenze e quindi migliorare la *performance* respiratoria.

La diagnosi può essere effettuata mediante misurazione della pressione endo-esofagea durante la poli-sonnografia. Si tratta di un canale aggiuntivo che, tramite un catetere posizionato

in esofago, permette di registrare i picchi di pressione di fine inspirazione e quindi lo sforzo respiratorio. In questo modo si ottiene una misura indiretta dell'ostruzione al flusso aereo. I pattern poli-sonnografici caratteristici sono l'aumentato sforzo respiratorio per più di quattro atti respiratori, il repentino aumento dello sforzo respiratorio subito seguito da immobilità diaframmatica per due o più atti respiratori ed il repentino aumento della frequenza respiratoria senza aumento dello sforzo respiratorio (6).

SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE DEL SONNO (OSAS)

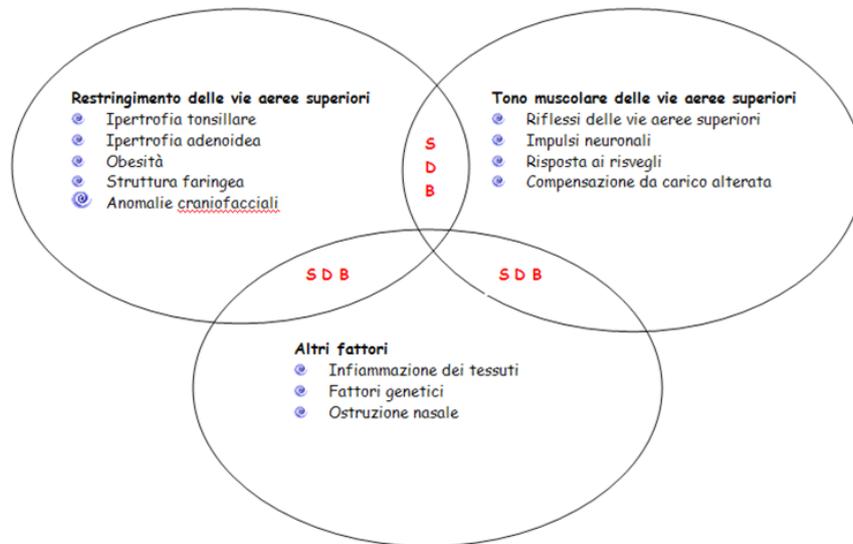
Con questo termine s'intende il verificarsi di episodi ricorrenti di ostruzione parziale o totale delle vie aeree superiori nel sonno, che comportano assenza di flusso aereo nonostante i continui sforzi respiratori associata a riduzione della saturazione periferica di ossigeno e/o ipercapnia (2). La storia di tale sindrome inizia nel 1956, quando Burwell e collaboratori descrissero il cocchiere del signor Wardle, Joe, un ragazzo goloso, in sovrappeso, con problemi cardiologici ed acidosi respiratoria, che si addormentava di continuo. In rimando al pittoresco personaggio descritto da Charles Dickens nel suo "Circolo di Pickwick" (1836), essi chiamarono questo quadro clinico Sindrome di Pickwick. Fu poi Guilleminault a coniare l'espressione "*Obstructive sleep apnea syndrome*" (OSAS) (7). Egli nel 1976 per primo condusse uno studio scientifico su otto bambini con diagnosi poli-sonnografica di OSAS, effettuandone inoltre una dettagliata descrizione del quadro clinico (7,8). I bambini con OSAS riescono a superare l'ostruzione senza produrre *arousals* ed hanno ampie fasi di respiro stabile nella notte, mantenendo sostanzialmente integra la struttura del sonno. Essi presentano uno sforzo respiratorio che tende a superare la resistenza respiratoria a livello delle vie aeree superiori, che è un trigger per produrre gli *arousals*. Poiché gli eventi ostruttivi sono tipici principalmente del sonno REM, caratterizzato da ipotonia muscolare, vi è una minor produzione di *arousals*.

L'OSAS è egualmente rappresentata nei due sessi. Diversi studi epidemiologici riportano una prevalenza alquanto variabile. Secondo Ogden CL et al, ha una prevalenza di 0.7%-10.3% nei bambini senza altre patologie associate (9), mentre secondo uno studio di Marcus CL e collaboratori, si stima una prevalenza tra l'1% e il 5.7%, rendendo l'OSAS una patologia piuttosto comune (10). Tale variabilità è attribuibile all'eterogeneità delle popolazioni studiate, alla mancanza di dati poli-sonnografici standardizzati, nonché alle diverse definizioni utilizzate per la diagnosi.

L'OSAS interessa bambini di tutte le età, più frequentemente di etnia afro-americana rispetto a quella caucasica, distribuendosi equamente tra maschi e femmine, eccetto che negli adolescenti, nei quali i maschi presentano una maggior incidenza rispetto alle femmine. Nei bambini con una normale architettura cranio-facciale, il picco d'incidenza si manifesta in età prescolare, tra i 3 e i 6 anni, periodo in cui è maggiore la crescita del tessuto linfatico nelle alte vie aeree, in relazione alla struttura cranio-facciale stessa. Quest'aumento sarebbe uno dei fattori maggiormente responsabili dell'incrementato rischio di ostruzione delle alte vie aeree (11).

La sindrome nel bambino, nonostante presenti alcune analogie con quell'adulta, può definirsi un'entità a sé, tanto che la definizione e i criteri utilizzati per la diagnosi di OSAS nell'adulto non sono applicabili in età pediatrica (12). Essa presenta due picchi d'incidenza, il primo nell'età del gioco ed il secondo in quella adolescenziale. Sebbene non esista un'unica e precisa causa di OSAS nel bambino, l'elemento più frequentemente implicato nella sua origine è l'ipertrofia adeno-tonsillare. Tuttavia, altri fattori contribuiscono all'aumentata resistenza delle vie aeree superiori, al collabimento dei tessuti molli durante la respirazione e, quindi, ad ostruzioni clinicamente significative durante il sonno (figura 1). È nota inoltre una lunga lista di sindromi associate ad una più elevata incidenza di questo disturbo del sonno, caratterizzate da malformazioni del massiccio facciale o anomalie del controllo neurale, tra cui la sindrome di Down, la sindrome di Prader Willi, l'acondroplasia e la sindrome di Arnold-Chiari.

Fig. 1. Meccanismi fisiopatologici che comportano aumento delle resistenze delle vie aeree superiori e contribuiscono alla genesi dell'OSAS (12).



Recentemente alcuni studi hanno evidenziato come altri fattori, ambientali e genetici, possano intervenire nella patogenesi e nell'evoluzione della gravità di tali disturbi. Infatti, dall'analisi della letteratura, sembra che l'inquinamento atmosferico, outdoor e indoor, rappresenti una delle principali cause di problemi respiratori nei bambini nelle aree urbane. Partendo da queste basi, negli ultimi anni sono stati eseguiti alcuni studi, che hanno evidenziato una correlazione positiva tra inquinamento atmosferico e incidenza di DRS in età pediatrica (13, 14, 15).

Dal punto di vista clinico, l'OSAS è caratterizzata da sintomi e segni diurni e notturni (tabella 1).

Tab 1. Sintomi e segni notturni e diurni del paziente con OSAS

Sintomi e segni notturni	Sintomi e segni diurni
<ul style="list-style-type: none"> • Russamento • Apnee • Sonno agitato • <i>Pavor</i> • Tosse • Sensazione di soffocamento • <i>Wheezing</i> • Insonnia • Enuresi • Cianosi 	<ul style="list-style-type: none"> • Voce nasale • Irritabilità • Sonnolenza • Cefalea mattutina • Problemi scolastici

Negli ultimi anni Gozal e colleghi hanno proposto una nuova classificazione dei bambini con OSAS (16). Essa prevede la differenziazione in diversi fenotipi. Il **fenotipo classico** corrisponde alla vecchia definizione di *facies* adenoidea ed è caratterizzato da volto allungato (spesso asimmetrico), espressione apatica e sofferente, occhi alonati e respirazione prevalentemente orale. Le labbra sono spesso ipotoniche con perdita della competenza labiale. Le cartilagini alari sono collassate e le narici ridotte di volume. Sono spesso presenti dismorfismi del volto, come naso insellato o deviazioni del setto, in presenza di turbinati normali o ipertrofici. Caratteristica di questo fenotipo è la malocclusione scheletrica (alterazione dei rapporti di combaciamento dei denti determinata da difetti di crescita del mascellare superiore e della posizione della mandibola); il palato duro è ogivale e stretto, con verticalizzazione della struttura somato-gnomica, il palato molle può essere allungato e le tonsille sono ipertrofiche e spesso occludenti. Non di rado il bambino ha un ritardo di accrescimento staturico-ponderale e può

presentare *pectus excavatum* a causa dello sforzo eccessivo dei muscoli respiratori.

Nel **fenotipo adulto** l'obesità riveste un ruolo di primaria importanza nella patogenesi della malattia. L'infiltrazione adiposa delle strutture anatomiche delle prime vie aeree determina il restringimento di diametro delle stesse. A livello cervicale, il tessuto adiposo esercita una un'azione pressoria che contribuisce al collasso delle prime vie aeree e in generale l'elevato indice di massa corporea (BMI) può alterare la ventilazione, riducendo l'escursione diaframmatica e dunque il volume corrente, soprattutto in posizione supina. Le adenoidi e le tonsille in genere sono solo moderatamente aumentate. Si è calcolato che, per ogni incremento di 1 kg/m² di massa corporea al di sopra della media per genere di età, vi sia un aumento del rischio di OSAS del 12%. L'esistenza di questa nuova entità è sostenuta anche dai possibili fallimenti dell'adeno-tonsillectomia in alcuni pazienti obesi. Si è evidenziato dunque come nei bambini con BMI al di sopra della norma vi sia un aumentato rischio di sviluppo di OSAS e un rapporto di diretta proporzionalità tra gravità dell'OSAS e grado di obesità.

Il **fenotipo congenito** è prevalentemente caratterizzato da micrognazia, ipoplasia mandibolare, retrognazia, contrazione del mascellare o complesse anomalie cranio-facciali. Vi è completa manifestazione di tale fenotipo ad esempio nella sindrome di Pierre-Robin, così come nei dismorfismi cranio-facciali tipici delle sindromi congenite.

La diagnosi è effettuata tramite un'anamnesi accurata, associata ad un attento esame obiettivo mirato all'esecuzione di test strumentali specifici. Secondo l'*American Academy of Pediatrics*, la poli-sonnografia rappresenta il *gold standard* per la valutazione della patologia e della sua gravità (11). Vi sono due modalità di esecuzione dell'esame poli-sonnografico: domiciliare ed ospedaliera. Nel primo caso, la metodica si avvale di un minor numero di canali: attività cardiaca (elettrocardiogramma), russamento (microfono), fasce toraciche e addominali, misurazione del flusso nasale e saturazione periferica di ossigeno. Questo esame è meno sensibile nella diagnosi delle forme lievi di OSAS. Tuttavia, è meno costoso ed ha una migliore *compliance* familiare, in quanto evita il ricovero ospedaliero. La poli-sonnografia ospedaliera consente di effettuare una valutazione più completa, in quanto include misure encefalografiche per la valutazione del sonno, l'elettro-oculogramma, l'elettromiografia sotto-mentoniera e agli arti, l'elettrocardiogramma, la valutazione dello sforzo respiratorio mediante pletismografia e pressione endo-esofagea, il flusso nasale, la saturazione arteriosa, il russamento, l'*end tidal CO₂* o CO₂ transcutanea, la posizione corporea e l'audio e video registrazione.

L'OSAS può comportare nel bambino l'insorgenza di alcune complicanze di diverso tipo e gravità. Quelle più frequenti sono:

- complicanze cardiovascolari (17);
- alterazioni endocrine e metaboliche (18);
- ritardo di crescita staturale-ponderale (19);
- alterazioni neuro-cognitive e neuro-comportamentali quali deficit dell'attenzione, iperattività e difficoltà dell'apprendimento ad esempio lessicale (20).

Tra le complicanze cardiovascolari, l'ipertensione polmonare ed il cuore polmonare sono considerate le sequele più severe. La genesi delle complicanze cardiache è multifattoriale ed è schematizzata in figura 2.

L'ipossia e l'ipercapnia aumentano lo sforzo respiratorio, con aumento della pressione negativa intratoracica e della pressione transmurale ventricolare sinistra. Aumentano anche il ritorno venoso al ventricolo destro e la pressione arteriosa polmonare, con incremento del post-carico ventricolare destro. L'ipossia intermittente induce la produzione di radicali liberi e di molecole pro-infiammatorie e la riduzione dell'ossido nitrico, con predisposizione all'aterosclerosi e all'ipertensione arteriosa. Nei bambini con OSAS vi è una maggior predisposizione ad eventi cardiovascolari legati all'aumentato tono simpatico, con ipertensione arteriosa, ridotta variabilità della frequenza cardiaca, disfunzione endoteliale, disfunzione sisto-diastolica ventricolare destra e sinistra ed alterazioni pro-infiammatorie e metaboliche. Il persistere dell'OSAS può portare non solo all'ipertensione polmonare e al cuore polmonare cronico, ma anche allo sviluppo d'ipertensione arteriosa sistemica e di sindrome metabolica (22).

Per quanto riguarda le conseguenze metaboliche, sottolineiamo il ruolo di un circolo vizioso tra obesità e OSAS, che potrebbe condurre un bambino con disturbi del sonno a diventare più facilmente un adulto con problemi di obesità e di OSAS. Si rimanda per la trattazione della patologia menzionata al capitolo dedicato.

Considerando gli aspetti inerenti le problematiche neuro-cognitive e neuro-comportamentali, vi sono numerosi studi che hanno evidenziato una correlazione positiva tra OSAS e disturbi del comportamento e dell'apprendimento. Il preciso meccanismo neuroanatomico di questa associazione non è chiaro; tuttavia, giova usufruire della schematizzazione proposta da Hodges et al, che fornisce per tali disturbi un'ipotesi eziopatogenetica (figura 3) (23).

Fig. 2. Riassunto schematico delle componenti fisiopatologiche dell'OSAS, dei meccanismi di attivazione della malattia cardiovascolare e della successiva evoluzione della malattia (21).

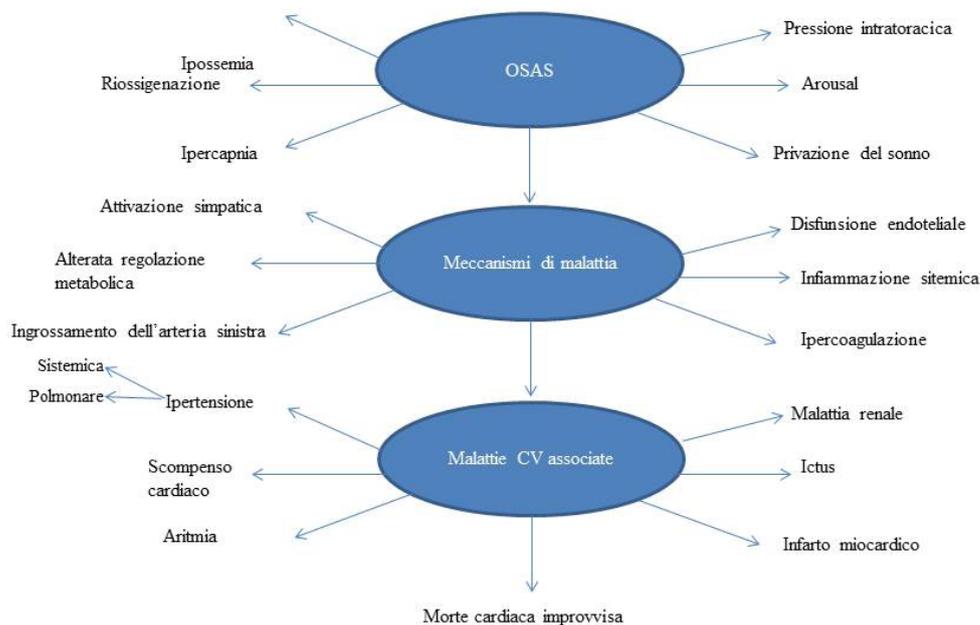
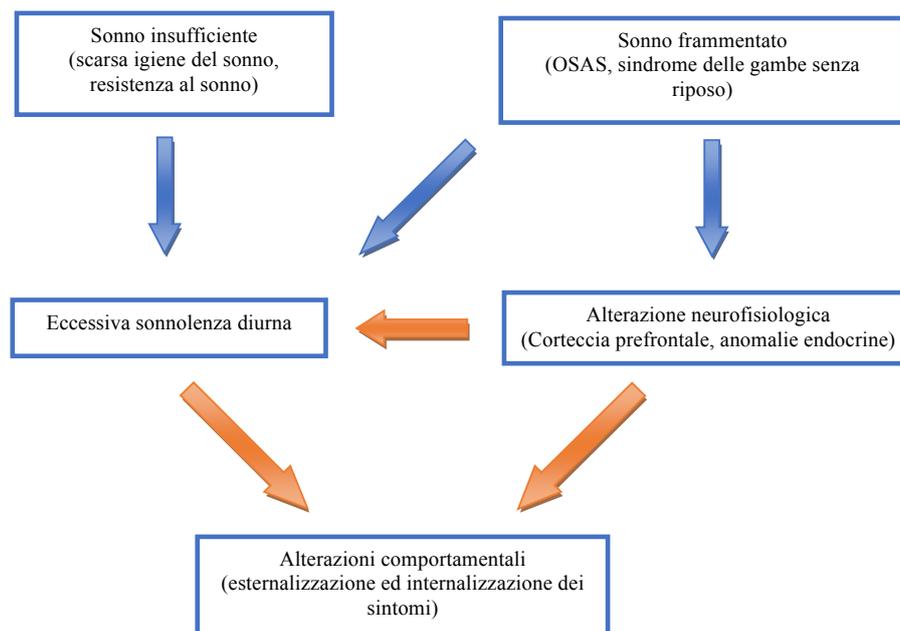


Fig. 3. Meccanismo neuroanatomico correlazione positiva tra OSA e disturbi del comportamento e dell'apprendimento (23).



Le difficoltà cognitive, in particolare verbali e lessicali, sembrano seguire il pattern respiratorio nei bambini con DRS, anche se sono necessari ulteriori studi per caratterizzare tale relazione.

BIBLIOGRAFIA

- (1) 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.
- (2) Nespoli L, Nosetti L. *Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno*. In: Colli A, Nespoli L. Malattie del cuore e del respiro. Pediatria Politematica. Collana diretta da Burgio G.R., Ed UTET 1998; 181-188.
- (3) Shengui L., Xinming J., Chonghuai Y., et al., *Habitual snoring in school-aged children: environmental and biological predictors*. Respir Res 2010; 11:144.
- (4) Sahin U., Ozturk O., Ozturk M., et al., *Habitual snoring in primary school children: prevalence and association with sleep-related disorders and school performance*. Med Princ Pract 2009; 18:458-465.
- (5) Li A.M., Au C.T., Ho C., et al., *Blood pressure is elevated in children with primary snoring*. J Pediatr. 2009;155(3):362-368.
- (6) Guilleminault C, Khramtsov A. *Upper airway resistance syndrome in children: a clinical review*. Semin Pediatr Neurol 2001; 8: 207-215.
- (7) Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, et al. *Sleep apnea in eight children*. Pediatrics 1976; 58: 23-30.
- (8) Huang YS, Guilleminault C. *Pediatric Obstructive Sleep Apnea: Where Do We Stand?* Adv Otorhinolaryngol 2017; 80: 136-144.
- (9) Ogden C, Flegal KM, Carroll MD, et al. *Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000*. JAMA 2002; 288: 1728-1732.
- (10) Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. *Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. American Academy of Pediatrics. Pediatrics 2012; 130:714-755.
- (11) American Academy of Pediatrics. *Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. Pediatrics 2012; 130: 576-584.
- (12) Carroll JL, Loughlin GM. *Diagnostic criteria for obstructive sleep apnea syndrome in children*. Pediatr Pulmonol 1992; 14:71-74.
- (13) Kheirandish-Gozal L, Ghalebani M, Salehi M, et al. *Neighbourhood air quality and snoring in school-aged children*. Eur Respir J 2014; 43 : 824-832.
- (14) Abou-Khadra M.K., Association between PM₁₀ exposure and sleep of Egyptian school children. Sleep Breath. 2013;17(2): 653-657.
- (15) Zhanobetti A, Redline S, Schwartz J, et al., *Associations of PM₁₀ with sleep and sleep-disordered breathing in adults from seven U.S. urban areas*. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(6): 819-25.
- (16) Gozal D, Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L. *Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children*. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 1142-1149.
- (17) Bonuck K, Freeman K, Chervin RD, Xu L. *Sleep-Disordered Breathing in a Population-Based Cohort: Behavioral Outcomes at 4 and 7 Years*. Pediatrics 2012; 129(4): 857-865.
- (18) Bhattachajee R, Kheirandish-Gozal L, Pillar G, et al. *Cardiovascular complications of obstructive sleep apnea syndrome: evidence from children*. Progress in Cardiovascular Disease 2009; 51: 416-433.
- (19) Li AM, Yin J, Chan D, et al., *Sleeping energy expenditure in paediatric patients with obstructive sleep apnoea syndrome*. Hong Kong Med J 2003; 9(5): 353-356
- (20) Flint J., Kothare SV, Zihlif M, et al. *Association between Inadequate Sleep And Insuline Resistance in Obese children*. The journal of Pediatrics 2007; 150: 364-369.

- (21) Somers VK, White DP, Amin R, et al. *Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health)*. *Circulation* 2008;118: 1080-1111.
- (22) Nespoli LF, Nosetti L, Nespoli L. *Sistema cardiovascolare e disturbi respiratori nel sonno*. *Pneumologia Pediatrica* 2009; 34: 7-13.
- (23) Hodges EK, True Selt B, Giordani BJ, et al., *Behavioral morbidity in pediatric sleep-disordered breathing*. In: Kheirandish-Gozal L, Gozal D, *Sleep disordered breathing in children*. Humana Press Springer science + Business Media New York 2012: 434.

Disturbi respiratori del sonno: caccia agli indizi

Sleep disordered breathing: hunt for clues

Maria Pia Villa, Melania Evangelisti

A.O. Sant'Andrea, UOC Pediatria, Dipartimento NESMOS, Università "La Sapienza", Facoltà di Medicina e psicologia, Roma

Corrispondenza: Maria Pia Villa **email:** mariapia.villa@uniroma1.it

Riassunto: I disturbi respiratori nel sonno (DRS) non sono una malattia distinta, bensì una sindrome da disfunzione delle alte vie aeree durante il sonno, caratterizzata da russamento e/o aumentato sforzo respiratorio secondari ad un aumento della resistenza e della collassabilità delle alte vie aeree. Il russamento notturno abituale, la presenza di apnee notturne, il sonno agitato e la respirazione orale sono associati alla presenza di DRS. Il pediatra, attraverso un'attenta anamnesi ed un completo esame obiettivo, può individuare precocemente il bambino con DRS ed indirizzarlo verso il percorso diagnostico-terapeutico più appropriato, evitando le complicanze DRS-correlate.

Parole chiave: sonno, disturbi respiratori, russamento, apnea, bambini

Summary: Sleep disordered breathing (SDB) is not a distinct disease, but rather an upper airway dysfunction syndrome during sleep characterized by snoring and/or increased respiratory effort secondary to increased upper airway resistance and collapsibility. Frequent snoring, apnoeas, restless sleep and oral breathing are associated with SDB. Through a careful medical history and a complete physical examination, pediatricians can identify the child with SDB and drive him/her to the most appropriate diagnostic-therapeutic approach, avoiding SDB-related complications.

Key words: sleep, disordered breathing, snoring, apnea, children

INTRODUZIONE

I disturbi respiratori nel sonno (DRS) non sono una malattia distinta, bensì una sindrome da disfunzione delle alte vie aeree durante il sonno, caratterizzata da russamento e/o aumentato sforzo respiratorio secondari ad un aumento della resistenza e della collassabilità delle alte vie aeree (1).

I DRS sono caratterizzati da un *continuum* sintomatologico che va dal russamento primario alla sindrome da apnee ostruttive nel sonno (OSAS, dall'inglese *obstructive sleep apnea syndrome*) (tabella 1).

L'OSAS in età pediatrica è definita come "disturbo della respirazione durante il sonno caratterizzato da ostruzione parziale prolungata e/o intermittente completa (apnea ostruttiva) delle vie aeree superiori, che interrompe la normale ventilazione e i normali pattern del sonno" (2,3). L'ipossia, in questo caso intermittente, che si verifica in sonno in questi pazienti determina uno stress ossidativo che, in associazione ai risvegli frequenti (*arousals*), induce un'infiammazione a livello di organi, apparati e distretti, ragion per cui l'OSAS è una malattia sistemica.

I DRS si verificano in tutte le fasce d'età, dal lattante all'adolescente. I tassi di prevalenza variano nei vari studi in base ai criteri di inclusione dei pazienti ed ai criteri polisonnografici utilizzati. Si stima comunque che la prevalenza del russamento notturno abituale sia del 7.45% (95% CI, 5.75-9.61) mentre quella dell'OSAS in età pediatrica varia tra il 2% ed il 5% (1). L'alta prevalenza dei DRS deve indurre i pediatri a considerare questa patologia alla stregua dell'asma, perché dal momento che i danni e/o la gestione corretta possono influenzare lo sviluppo dei bambini con DRS. I sintomi comprendono il russamento notturno abituale (> 3 notti a settimana, spesso con pause intermittenti), il sonno disturbato ed i problemi neuro-compor-

tamentali diurni. Nelle ore diurne può verificarsi raramente sonnolenza; per lo più il bambino presenta iperattività e la severità del disturbo correla con un più basso profilo cognitivo, difficoltà nell'apprendimento e minore attenzione, ovvero prestazioni carenti nella velocità di processamento dell'informazione e della memoria(1,4). Le complicanze quindi comprendono deficit neuro-cognitivi, problemi comportamentali, crescita insufficiente e cuore polmonare (nei casi gravi). I fattori di rischio comprendono l'ipertrofia adenotonsillare, l'obesità, le anomalie cranio-facciali e i disturbi neuromuscolari (1,5).

L'OSAS in età pediatrica si differenzia dall'OSAS degli adulti non solo per i sintomi, ma anche per i criteri diagnostici. I DRS del bambino presentano un quadro clinico più sfumato. Spesso nei bambini gli eventi ostruttivi sono caratterizzati da episodi prolungati di sub-ostruzione e ipo-ventilazione senza apnee, che non sempre sono rilevate dai genitori. Sebbene sia stato dimostrato come la storia clinica e l'esame obiettivo da soli non permettano di distinguere il russamento primario dall'OSAS, la storia clinica può essere utile a selezionare i bambini che devono continuare il percorso diagnostico. Una revisione sistematica degli studi della letteratura evidenzia come la valutazione clinica possieda un'elevata sensibilità ed una bassa specificità per la diagnosi di OSAS (1, 2 ,6).

Tab. 1. Definizione dei disturbi respiratori del sonno e sue entità cliniche.

Disturbi respiratori del sonno	Sindrome delle alte vie aeree durante il sonno caratterizzata da russamento e/o sforzo respiratorio con aumentata resistenza delle alte vie aeree e collapsabilità faringea
Entità cliniche dei disturbi respiratori nel sonno	
Russamento primario	Russamento abituale (per più di 3 notti a settimana) senza apnee, ipopnee, <i>arousals</i> o anomalie dello scambio dei gas
Sindrome da aumentata resistenza delle vie aeree	Russamento, frequenti <i>arousals</i> ed aumentato lavoro respiratorio, ma non eventi ostruttivi o anomalie dello scambio dei gas
Ipoventilazione ostruttiva	Russamento ed elevati livelli di pressione parziale di CO ₂ a fine espirazione in assenza di eventi ostruttivi
Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno	Episodi ricorrenti di parziale o completa ostruzione delle alte vie aeree (ipopnea, apnea ostruttiva o mista) con alterazione della normale ossigenazione, della ventilazione e dell'architettura del sonno
Tradotto da: Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. Kaditis AG et al. , Eur Respir J. 2016 Jan;47(1):69-94.	

DIAGNOSI CLINICO-ANAMNESTICA E RUOLO DEL PEDIATRA

La visita pediatrica di routine dovrebbe sempre indagare le abitudini del sonno e l'eventuale presenza di russamento notturno, sforzi respiratori o pause respiratorie (1,2,4). Il russamento e il respiro orale sono i sintomi maggiori più indicativi di DRS.

La diagnosi di DRS si avvale di criteri clinici e strumentali. I dati anamnestici che il pediatra dovrebbe riconoscere sono riportati in tabella 2.

Tab. 2. Dati anamnestici utili per la diagnosi clinica di sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS).

Russamento abituale (≥ 3 notti/settimana)
Sforzo respiratorio durante il sonno
Gasping, respiro rumoroso nasale, apnee
Enuresi (soprattutto secondaria: enuresi dopo almeno 6 mesi di continenza)
Posizione seduta o con il collo iperesteso durante il sonno
Cianosi
Cefalea al risveglio
Sonnolenza diurna
Deficit di attenzione e iperattività
Disturbo dell'apprendimento

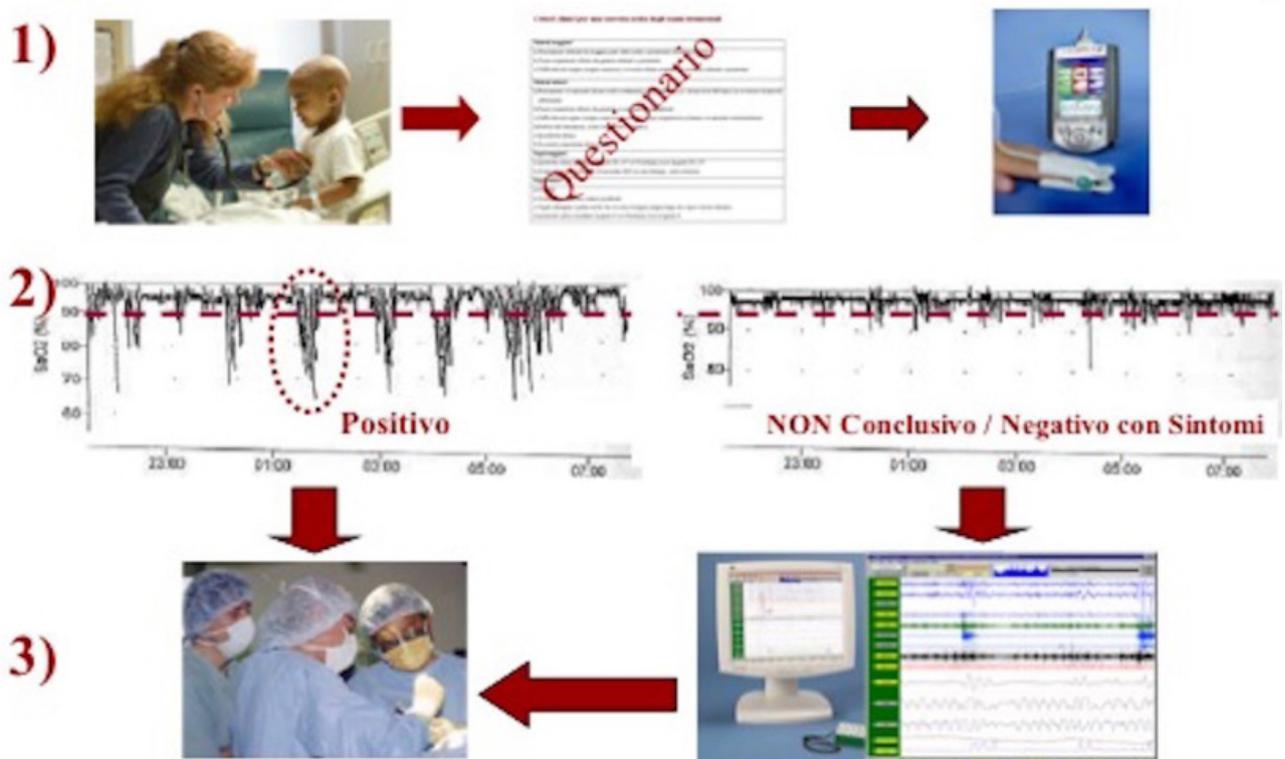
L'esame fisico deve prendere in considerazione la presenza di ipertrofia adenotonsillare, la pervietà nasale, eventuali disformismi cranio-facciali o anomalie dell'oro-rino-faringe, deficit dell'accrescimento staturponderale ed eventuale presenza di obesità (tabella 3) (4,7).

Tab. 3. Dati clinici utili per la diagnosi clinica di sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS).

Perdita o aumento di peso
Ipertrofia adenotonsillare
Facies adenoidea
Micrognazia/retrognazia
Palato ogivale
Scarso accrescimento
Iperensione arteriosa

La storia clinica e l'esame fisico hanno l'importante scopo di individuare i soggetti che dovranno proseguire l'iter diagnostico-terapeutico (figura 1).

Fig. 1. Iter diagnostico-terapeutico nei bambini con disturbi respiratori nel sonno.



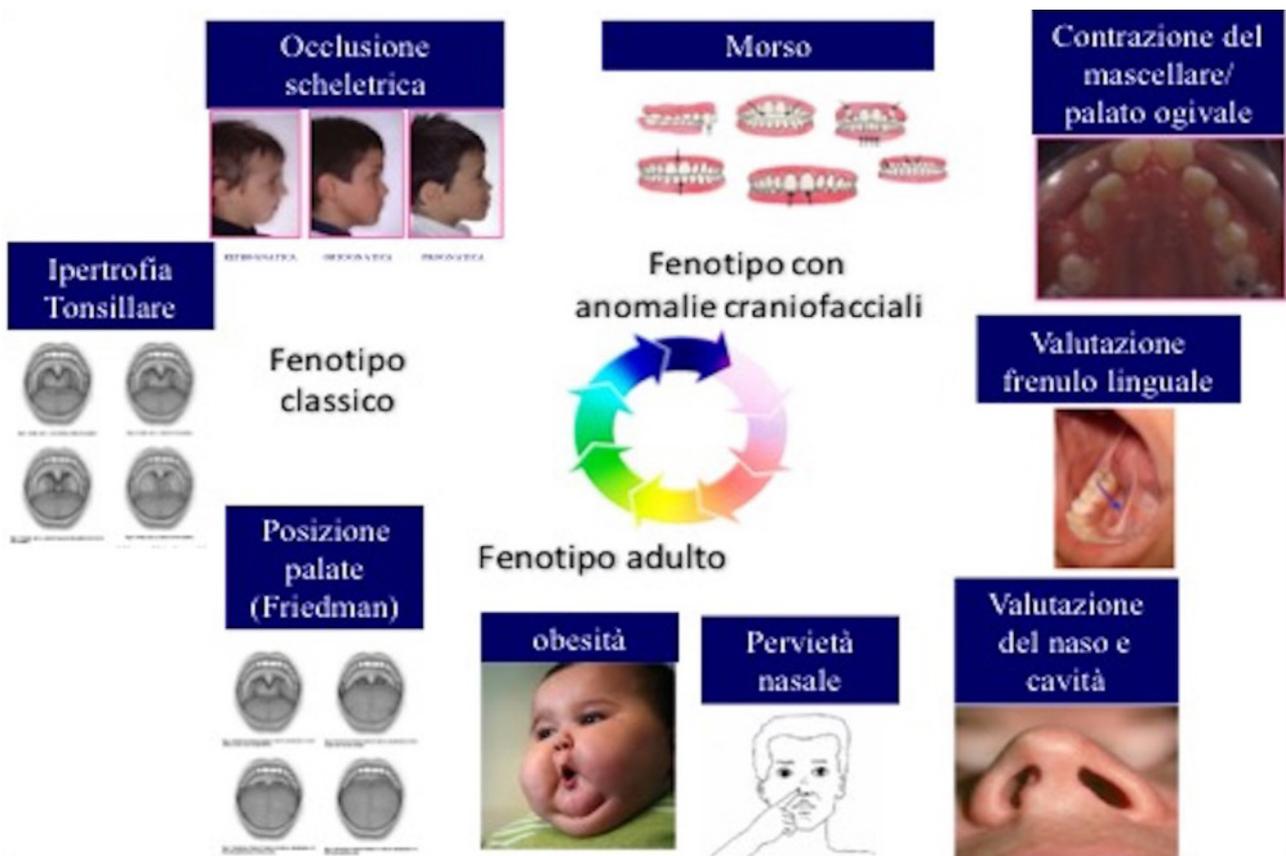
Diversa è l'attenzione ai sintomi e segni clinici nei bambini con OSAS nei primi due anni di vita. I sintomi prevalenti rimangono il russamento notturno ed il respiro rumoroso, seguiti da apnee notturne, movimenti frequenti durante il sonno, respirazione orale e risvegli frequenti. I fattori di rischio per l'OSAS in questa fascia di età sono prevalentemente:

- anomalie craniofacciali;
- sindromi genetiche;
- acondroplasia;
- ostruzione nasale (infezioni respiratorie virali, atopia e atresia delle coane);
- ostruzione laringea (laringomalacia, paralisi delle corde vocali congenita);
- malattie neurologiche (paralisi cerebrale, atrofia muscolare spinale);
- reflusso gastroesofageo;
- ipertrofia adeno-tonsillare (dopo i 6 mesi di vita).

FENOTIPI DEI DRS

I bambini con DRS vengono classificati in diversi fenotipi a seconda del fattore di rischio predominante alla base del disturbo respiratorio (figura 2) (7-9).

Fig. 2. Fenotipi dei bambini con disturbi respiratori nel sonno



Il fenotipo “classico” contraddistingue il bambino con ipertrofia adeno-tonsillare, con o senza malocclusione dentale e scheletrica, mentre il fenotipo “tipo adulto” è caratterizzato da obesità e può essere associato o meno ad aspetti del fenotipo classico. Il fenotipo “congenito-strutturale” presenta anomalie morfo-strutturali quali retrognazia, micrognazia o alterazioni cranio facciali associate a sindromi genetiche quali Pierre Robin e Sindrome di Down. In base al fenotipo identificato, il bambino verrà poi indirizzato verso l'iter terapeutico più appropriato.

Scheda clinico-anamnestica (Sleep clinical record)

Per la valutazione clinico-anamnestica sono consigliati questionari e/o schede di valutazione cliniche dedicate. Diversi questionari sono stati sviluppati per creare uno strumento semplice di *screening* al fine di identificare i soggetti ad alto rischio per OSAS. La maggiore limitazione dei questionari è che, nella gran parte dei casi, considerano separatamente la storia clinica e l'esame obiettivo e raramente sono validati dalla polisonnografia.

Recentemente è stata validata, mediante polisonnografia, una scheda di valutazione definita *Sleep Clinical Record* (SCR), basata su tre item: esame obiettivo, sintomi soggettivi e storia clinica, comprendente anche aspetti neuro-comportamentali come l'iperattività e la disattenzione (7) (figura3).

Fig. 3. Scheda di valutazione clinica Sleep clinical record.

Nome: _____ Cognome _____
Età ____ Kg _____ Cm _____ BMI _____ percentile BMI
Durata dei sintomi, età di esordio: _____
Quadro clinico stabile o peggioramento del DRS: _____

NASO

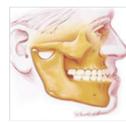
- 1) Presenza di deviazione del setto nasale: SI NO descrizione _____
- 2) Turbinati Nasali Inferiori: I II III
- 3) Presenza di Secrezioni: SI NO
- 4) Mucosa nasale: Pallida Iperemia
- 5) Cartilagini alari ipotoniche: SI NO
- 6) Ipotonia muscoli Orbicolari Sup./Inf: SI NO
- 7) Naso insellato: SI NO
- 8) Valutazione pervietà mediante manovra di compressione narice controlaterale:
G. Liistro ERJ 2003
Negativo=0
Da lieve a Severa=1
Narice Ds: Neg. Lieve Moderata Severa
Narice Sn: Neg. Lieve Moderata Severa

Ostruzione Abituale

OCCLUSIONE

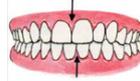
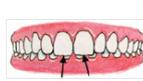
- 1) Classi di Angle:
I=0
II,III=2

- I Classe (Normo occlusione)
 II Classe (Retrognatico) III Classe (Prognatico)



- 2) Morso (Rapporto sul piano verticale)

- Aperto (openbite) Profondo (deepbite) Crociato (Crossbite)



- 3) Presenza Overjett :  4) Palato Ogivale I II NO

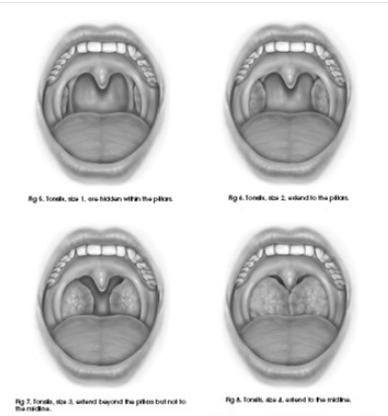
OROFARINGE

1) Grading ipertrofia tonsillare:

I,II= 0

III, IV= 2

I II III IV

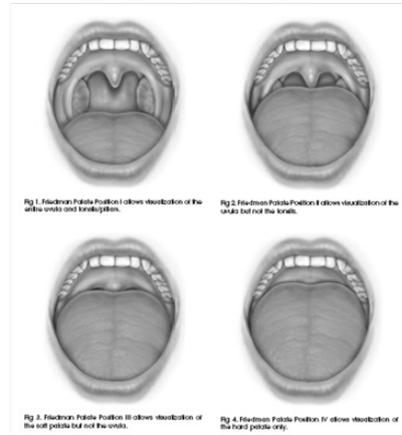


2) Friedman Palate Position:

I,II= 0

III, IV= 2

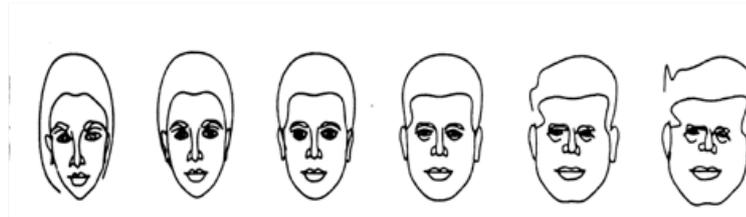
I II III IV



VOLTO

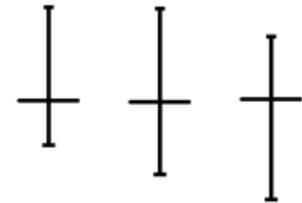
1) Dimensione Orizzontale (> 4 anni)

FENOTIPO:



1 0 2

2) Dimensione Verticale



-1 0 +1

2. Brouillette ** (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS Technical Report: Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Pediatrics 2002)

Frequenza settimanale di A apnee (0=no; 1=sì) e S russamento (0=no; 1=sì), D sonno agitato (0=mai; 1=occasionalmente; 2= spesso; 3=sempre)

$1.42D + 1.41A + 0.71S - 3.83 = \dots$

0: <-1

0.5: ≥ -1 e ≤ 2.55

0.5 punti se presente almeno uno di altri disturbi NPI

movimenti arti inferiori
anomalie EEG
sonnolenza diurna
cefalea mattutina

1 punto se S DAG (basta la positività di uno dei due test, a ciascuna domanda dello SDAG) Positivo (≥ 4)

SDAG positivo = 1 punto

SDAG negativo = 0 punti

	0 punti	2 punti
RESPIRO ORALE (ipotonia cartilagini alari, ipotonia m. orbicolari, rinolalia)		
Valutazione della pervietà nasale + Ostruzione nasale		
Deviazione del setto nasale		
Grading tonsillare		
Occlusione scheletrica		
Friedmann		
Palato Ogivale		
Fenotipo (dim. orizzontale e verticale)		
	0 punti	0,5 punti
Brouillette score		
Altri sintomi		
	0 punti	1 punto
ADHD Rating Scale		

PUNTEGGIO TOTALE : _____

La forza di questo strumento è data dal fatto che non si limita ad un approfondimento anamnestico, ma unisce dati derivanti dall'esame obiettivo ai sintomi soggettivi, alla storia clinica ed alle problematiche cognitivo-comportamentali. La prima parte del questionario si basa sull'esame obiettivo così suddiviso:

- valutazione del naso e delle cavità nasali, con rilevazione di deviazione del setto nasale, ipertrofia dei turbinati nasali inferiori, secrezioni nasali, aspetto della mucosa nasale (pallido o iperemico), ipotonia delle cartilagini alari o dei muscoli orbicolari superiore e inferiore della bocca, naso insellato, pervietà nasale mediante manovra di compressione della narice controlaterale (è stata segnalata la presenza di ostruzione nasale abituale);
- valutazione dell'orofaringe con classificazione dell'ipertrofia tonsillare in 4 gradi e punteggio di Friedman-Mallampati per il palato (10-11);
- valutazione dell'occlusione dentale sul piano sagittale con le classi di Angle, sul piano orizzontale per l'identificazione di morsi aperto, profondo o crociato e rilevazione della presenza di overjett e/o di palato ogivale;
- valutazione del fenotipo del volto, classificato come normale, classico (adenoideo) o adulto (obeso).

Viene poi calcolato lo score di Brouillette sulla base della frequenza settimanale di apnee, russamento e sonno agitato (12). Se si ricava un valore compreso tra -1 e 2.55, lo score si definisce positivo e viene attribuito un punteggio di 0.5 da utilizzare nello score totale. Si valutano poi la presenza di altri sintomi e segni correlati a DRS, tra cui movimenti degli arti inferiori durante il sonno, anomalie all'elettroencefalogramma precedentemente eseguito, sonnolenza diurna e cefalea mattutina. Basta la presenza di uno solo di questi per attribuire un ulteriore punteggio di 0.5 nel calcolo finale. Inoltre, si ricerca la presenza di sintomi di disattenzione ed iperattività utilizzando la scala del deficit di disattenzione ed iperattività (ADHD), che, se positiva, conferisce un ulteriore punto (13). Dai dati rilevati all'esame obiettivo, alla valutazione di segni e sintomi ed alla scala per l'ADHD viene poi calcolato un punteggio totale.

Combinando tutti questi elementi, in caso di score positivo (≥ 6.5) si ottiene una *likelihood ratio* di 2.91, che aumenta la probabilità di diagnosticare l'OSAS dell'89% (7). Se associamo una pulsossimetria domiciliare alla scheda clinico-anamnestica SCR, possiamo aumentare il potere diagnostico ed avere anche un indirizzo diagnostico di severità, che può guidarci nell'impostare un piano terapeutico appropriato (14,15).

CONCLUSIONI

Il pediatra può, attraverso l'osservazione clinica e l'anamnesi, rendersi conto della presenza e dell'importanza dei DRS del bambino che ha di fronte e può, attraverso l'impostazione di un piano diagnostico multidisciplinare, programmare una diagnosi più approfondita. Dovrebbe comunque iniziare una terapia adeguata e percorrere con il paziente e la famiglia la strada fino alla risoluzione della patologia. Dovrebbe inoltre seguire il paziente nel tempo per tenere sotto controllo la ricomparsa dei sintomi ed individuare eventuali residui di malattia.

Una lente di ingrandimento su quanto esposto è l'unica prevenzione dei danni DRS-correlati, che oggi sappiamo sono rilevanti e fanno definire l'OSAS una malattia sistemica con un potenziale infiammatorio che predispone i bambini affetti a tutte le patologie che il pediatra incontra ogni giorno.

BIBLIOGRAFIA

- (1) 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.
- (2) Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. *Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. Pediatrics 2012;130:576-584.
- (3) Tauman R, Gozal D. *Obstructive sleep apnea syndrome in children*. Expert Rev Respir Med 2011;5:425-440.
- (4) Joosten KF, Larramona H, Miano S, et al. *How do we recognize the child with OSAS?* Pediatr Pulmonol 2017;52:260-271.
- (5) Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Dayyat E, et al. *Pediatric obstructive sleep apnea: complications, management, and long-term outcomes*. Proc Am Thorac Soc 2008;5:274-282.
- (6) Kang KT, Weng WC, Lee CH, Hsiao TY, Lee PL, Hsu WC. *Clinical risk assessment model for pediatric obstructive sleep apnea*. Laryngoscope. 2016 Oct;126(10):2403-9.
- (7) Villa MP, Paolino MC, Castaldo R, et al. *Sleep clinical record: an aid to rapid and accurate diagnosis of paediatric sleep disordered breathing*. Eur Respir J 2013;41:1355-1361.
- (8) Kheirandish-Gozal L, Gozal D. *Pediatric OSA Syndrome Morbidity Biomarkers: The hunt Is Finally On!* Chest 2017;151:500-506.
- (9) Hakim F, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. *Obesity and Altered Sleep: A Pathway to Metabolic Derangements in Children?* Semin Pediatr Neurol 2015 ;22:77-85.
- (10) Friedman M, Ibrahim H, Joseph NJ. *Staging of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a guide to appropriate treatment*. Laryngoscope 2004;114:454-459.
- (11) Liistro G, Rombaux P, Belge C, et al. *High Mallampati score and nasal obstruction are associated risk factors for obstructive sleep apnoea*. Eur Respir J 2003;21:248-252.
- (12) Brouillette R, Hanson D, David R, et al. *A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children*. J Pediatr 1984;105:10-14.
- (13) Marzocchi, G. M., & Cornoldi, C. Una scala di facile uso per la rilevazione dei comportamenti problematici dei bambini con Deficit di Attenzione e Iperattività. *Psicologia Clinica Dello Sviluppo*, 2000, vol 4, pag. 43-63.
- (14) 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.
- (15) Pavone M, Ullmann N, Verrillo E, et al. *At-home pulse oximetry in children undergoing adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea*. Eur J Pediatr 2017;176:493-499.

Obesità e OSAS: quale relazione?

Obesity and OSAS: any correlation?

Luigia Maria Brunetti¹, Valentina Tranchino², Maria Pia Natale³, Giuseppina Annichiarico⁴, Luigia Morciano⁵, Gaetano Scianatico⁶, Luana Nosetti⁷

¹ Azienda Ospedaliera Ente Ecclesiastico Pia Fondazione di Culto Religioso “Card. G. Panico”, Tricase (LE)

² UO Pronto Soccorso - Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari

³ UTIN - Ospedale “SS. Annunziata”, Taranto.

⁴ Pediatria di libera scelta, responsabile Co.Re, Mar Puglia

⁵ U.O.C. di Pediatria e UTIN, Azienda Ospedaliera Ente Ecclesiastico Pia Fondazione di Culto Religioso “Card. G. Panico”, Tricase (LE)

⁶ Dipartimento di Ricerca Clinica in neurologia, Azienda Ospedaliera Ente Ecclesiastico Pia Fondazione di Culto Religioso “Card. G. Panico”, Tricase (LE)

⁷ Clinica Pediatrica, Università degli Studi dell’Insubria- Ospedale F. Del Ponte – ASST Settelaghi, Varese

Riassunto: Nell’adulto l’associazione tra disturbi respiratori nel sonno (DRS) ed obesità è nota da molto tempo. Attualmente si ritiene che molte condizioni morbose, finora considerate pressoché esclusive dell’età adulta, possano avere origine nell’infanzia. Tra queste si annoverano i DRS e in particolare la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS). Il problema dell’obesità in età pediatrica è in drammatico aumento in tutto il mondo e rappresenta oggi un preoccupante fenomeno per la salute pubblica in relazione alle complicanze associate, tra cui soprattutto quelle cardiovascolari. Considerando i dati epidemiologici disponibili è prevedibile che parallelamente all’aumento dell’obesità nei bambini si osservi un aumento dell’incidenza dell’OSAS. Pertanto, la classica presentazione del bambino affetto da OSAS con ipertrofia adeno-tonsillare e sottopeso potrebbe gradualmente essere sostituita da quella di un paziente in sovrappeso. Inoltre, recentemente è stato ipotizzato che la patogenesi dell’OSAS non sia su base esclusivamente meccanica, ma coinvolga anche fattori umorali, tra cui alcune adipochine. La perdita di peso è la prima linea di trattamento per i DRS nei bambini e negli adolescenti obesi. L’adeno-tonsillectomia è gravata da un maggior rischio di OSAS residua nei soggetti obesi. Un altro fondamentale ausilio terapeutico nell’OSAS del bambino è rappresentato dalla ventilazione continua a pressione positiva, ma la *compliance* risulta inferiore nei bambini obesi rispetto ai non obesi.

Parole chiave: obesità, disturbi respiratori nel sonno, infiammazione, leptina.

Summary: In adults the association between sleep-disordered breathing (SDB) and obesity has been recognised for many years. It is currently believed that many morbid conditions, which have been considered almost exclusively of adulthood, may originate in infancy. These include sleep disordered breathing and in particular the obstructive sleep apnea syndrome. Our society is facing a dramatic increase in the prevalence of obesity worldwide. Obesity represents an alarming problem for public health in relation to associated complications, including cardiovascular ones. Considering available epidemiological data, in addition to increasing obesity in children, it is expected an increase in incidence of OSAS will be observed.

The classic presentation of children with OSAS as underweight subjects with adenotonsillar hypertrophy is being substantially replaced by an increasing portion of young patients who are either overweight or obese. This trend allows for the prediction of a marked increase in the incidence of OSAS, occurrence of which would then lead to a corresponding increase in the prevalence of obesity-associated morbidities, particularly those involving in metabolic and cardiovascular systems. Furthermore, it has recently been hypothesized that OSAS pathogenesis is not exclusively mechanical, but it also involves umoral factors, including some adipochines.

Weight loss is a first-line treatment for SDB in obese children and adolescents.

In obese children with OSAS there is a higher risk that adenotonsillectomy will result in incomplete resolution of SDB. Continuous positive airway pressure (cPAP) is frequently needed, but compliance with cPAP is lower in obese than in non-obese children.

Key words: obesity, sleep disordered breathing, inflammation, leptin.

INTRODUZIONE

La prevalenza dell'obesità nei bambini e negli adolescenti è in drammatico aumento in tutto il mondo. Secondo quanto emerso in uno studio condotto dall'*Imperial College* di Londra e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, i cui risultati sono stati pubblicati su *The Lancet* a ottobre 2017, negli ultimi 40 anni a livello mondiale il numero di bambini e adolescenti obesi (tra i 5 e 19 anni) è aumentato di 10 volte, attestandosi tra il 6 e l'8% (1).

Nonostante l'attenzione rivolta negli ultimi anni alla promozione degli stili di vita salutari e alla lotta al sovrappeso, la proporzione di persone in eccesso ponderale rimane elevata, con un impatto notevole sulla salute. In Italia nel 2014, nella fascia d'età tra gli 8 e i 9 anni, i bambini in sovrappeso erano il 22.2% e gli obesi il 17.4%, con una maggiore prevalenza nel sesso femminile (2). Secondo l'Istituto Superiore di Sanità, sebbene si evidenzia una leggera e progressiva diminuzione del fenomeno nel corso degli anni, le regioni del Sud e dell'Italia centrale continuano ad avere le prevalenze più elevate (2).

L'Italia conta oltre un milione di bambini in sovrappeso ed oltre il 60% dei bambini italiani trascorre tra le 10 e le 11 ore seduto, di cui più di 4 davanti allo schermo; la sedentarietà è uno dei più importanti determinanti dell'obesità e quindi della sindrome metabolica.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato che l'obesità ha assunto proporzioni tali da essere considerata un'epidemia globale (*globesity*)

Nel continente africano è previsto un aumento della prevalenza dell'obesità da 42 milioni nel 2013 a più di 70 milioni nel 2025 (3). L'obesità è caratterizzata da un eccesso di peso corporeo per accumulo di tessuto adiposo; generalmente s'identifica con un valore di indice di massa corporea (BMI) pari o superiore al 95° percentile per età, mentre il sovrappeso è definito per valori di BMI compresi tra l'85° e il 94° percentile.

L'obesità ha una patogenesi multifattoriale e dipende da fattori genetici, ambientali e prenatali (fumo in gravidanza, diabete materno ed obesità in gravidanza) (4).

Dal 60 all'85% dei bambini obesi rimane tale anche nell'età adulta e l'obesità infantile si sta verificando in età sempre più precoce. Molte condizioni finora considerate problematiche pressoché esclusive dell'età adulta possono avere origine proprio nell'infanzia e nell'adolescenza; l'aumento della prevalenza dell'obesità e della sua severità si è tradotto, infatti, nell'aumento corrispondente delle patologie ad esse associate, come diabete di tipo 2, insulino-resistenza, dislipidemia, ipertensione sistemica, aterosclerosi, cardiopatia ischemica, epatite steatosica, depressione e deterioramento della qualità di vita, disordini ortopedici, malattie gastrointestinali, asma e disturbo da deficit di attenzione/iperattività (5).

Tra le numerose condizioni morbose associate all'obesità vanno considerati i disturbi respiratori nel sonno (DRS) e, in particolare, la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) e la sindrome da obesità e ipo-ventilazione (4).

DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO

Il sonno è indispensabile per il funzionamento ottimale del corpo e della salute, è garanzia del nostro benessere psichico e fisico, va recuperato se perso e se eliminato completamente può portare a morte (6). Infatti, l'uomo dorme un terzo della propria vita, mentre i lattanti due terzi delle 24 ore (6). Tutti necessitano di almeno 8 ore di sonno.

Secondo le raccomandazioni dell'*American Academy of Sleep Medicine*, il sonno richiesto per i bambini ed adolescenti è età-dipendente. Per assicurare un salutare sviluppo ed adeguate funzioni esecutive diurne, i lattanti dovrebbero dormire tra le 12 e le 16 ore nell'arco delle 24 ore, fino ai 2 anni tra le 11 e le 14 ore, tra i 3 e 5 anni 10-13 ore, dai 13 ai 18 anni 8-12 ore (7).

La durata e la qualità del sonno possono essere danneggiate dall'uso di apparecchi elettronici e di media ed in particolare dal tempo trascorso davanti agli schermi in camera da letto (8). Tra le varie teorie, la più affascinante attribuisce al sonno la funzione dell'apprendimento e specie il sonno REM sarebbe determinante per la maturazione del sistema nervoso centrale e per la

formazione ed il consolidamento della memoria (9).

I DRS rappresentano uno spettro di disturbi che variano dal russamento all'OSAS. Il russamento primitivo è un comune stato nell'infanzia non associato con i tipici sintomi dell'OSAS (apnea, de-saturazione, ipo-ventilazione), ma può precedere i DRS più complessi di diversi anni. L'OSAS è un disturbo intrinseco del sonno, caratterizzato da episodi di parziale ostruzione prolungata o di ostruzione completa intermittente delle alte vie aeree che disturbano la ventilazione notturna e la struttura del sonno ed è solitamente associato alla riduzione della saturazione ematica di O₂ (4). Nella nostra esperienza, la prevalenza dei DRS in età prescolare varia ampiamente dal 3,2 al 12% per quanto concerne il russamento abituale e dall'1 al 2,9% per l'OSAS (10), dati recepiti dalle linee guida internazionali (4).

L'OSAS è una patologia multifattoriale al cui determinismo partecipano diversi fattori anatomici che contribuiscono a ridurre il calibro delle vie aeree (anomalie cranio facciali, retro-posizione della lingua e della mandibola, ipertrofia adeno-tonsillare), fattori che promuovono un aumento della collassabilità (infiammazione delle vie aeree, alterati riflessi neurologici, ipotonia) e fattori genetici e ambientali, oltre che l'obesità, che determina infiltrazione di grasso nelle vie aeree superiori e nel collo, riduzione della compliance polmonare e della capacità respiratoria totale ed alterazione nei meccanismi funzionali che regolano la pervietà delle vie aeree (11). La gravità del fenotipo dell'OSAS è determinata dall'interazione di un triplice rischio che comprende la severità dell'OSAS, fattori ambientali e di suscettibilità individuale e l'obesità (12).

DURATA DEL SONNO E OBESITÀ

Diversi studi hanno dimostrato un aumentato rischio di acquisire peso e di obesità in bambini e giovani adulti che dormono poco. Un'analisi che ha coinvolto 30,000 bambini di tutto il mondo ha rilevato una significativa correlazione tra brevità del sonno ed obesità (13). I bambini con OSAS persistente presentano un elevato rischio di sviluppare obesità dopo 5 anni; inoltre, l'associazione tra durata del sonno e obesità è maggiore nei bambini (14). Tutti i disturbi del sonno, indipendentemente dalla durata, possono essere associati ad eccesso di peso ed obesità. Del tutto recentemente è stato dimostrato da Pypers e collaboratori che la mancanza di sonno contribuisce all'epidemia di obesità nei bambini e adolescenti (15). Inoltre, l'obesità è più frequente nei bambini con più alto indice di apnea/ipopnea (16). Uno studio di Pacheco et al suggerisce un collegamento tra obesità ed alterata qualità del sonno a causa della compromissione del sonno non REM (17). È stata inoltre evidenziata una correlazione tra durata del sonno ad onde lente e insulino-resistenza.

La riduzione delle ore di sonno può portare all'incremento ponderale attraverso varie vie: maggiore appetito dovuto ad aumento dei livelli di grelina e riduzione di quelli di leptina, maggior tempo a disposizione per mangiare, con preferenza di cibi ad alto contenuto calorico, e riduzione dell'attività fisica (5). Considerando i dati epidemiologici disponibili, è prevedibile che, parallelamente all'aumento dell'incidenza dell'obesità, si verifichi un aumento dell'incidenza dell'OSAS.

Pertanto la classica presentazione del bambino affetto da OSAS con ipertrofia adeno-tonsillare e sottopeso potrebbe essere gradualmente sostituita da quella di un paziente sovrappeso (3).

I bambini obesi presentano un rischio maggiore di sviluppare DRS, il cui grado di severità è proporzionale al grado di obesità, come evidenziato in diversi studi riportati dalle linee guida internazionali; tra essi un nostro studio rileva una frequenza significativamente maggiore di russamento (12,5%) tra gli obesi rispetto ai bambini in sovrappeso e di peso normale (18).

Koren e collaboratori definiscono l'OSAS una comune comorbidità dell'obesità (19), mentre Kaditis et al considerano l'obesità come un fattore di rischio indipendente per i DRS (20). Per Kohler e colleghi il rischio di OSAS negli obesi è maggiore negli adolescenti, specie se in associazione con l'ipertrofia adeno-tonsillare ed il russamento (21). Recentemente è stata riportata un'elevata prevalenza di OSAS in una popolazione pediatrica obesa, evidenziando come fattori associati l'ipertrofia adeno-tonsillare ed un indice di Mallampati modificato di classe III/

IV (22). Gozal e collaboratori hanno dimostrato come l'OSAS, particolarmente nei bambini obesi, sia associata ad aumentati livelli di *biomarkers* di Alzheimer, che si riducono dopo trattamento con adeno-tonsillectomia, suggerendo che l'OSAS può accelerare i processi di sviluppo di Alzheimer sin dall'infanzia (23). Inoltre, è stata evidenziata una maggiore resistenza nasale anteriore nei bambini obesi con OSAS rispetto ai controlli obesi e tale resistenza in fase inspiratoria correla positivamente con l'indice di apnea/ipopnea (24).

Nei bambini obesi con OSAS la ristrettezza delle alte vie aeree è causata non solo dall'iperplasia/ipertrofia adeno-tonsillare, ma anche dall'infiltrazione di tessuto adiposo in queste strutture; inoltre, i depositi di grasso sottocutanei nella regione anteriore del collo e sotto-mentoniera rendono le alte vie aeree più suscettibili al collasso quando il soggetto è in posizione supina. L'obeso è affetto da un disturbo respiratorio di tipo restrittivo in cui il grasso viscerale agisce meccanicamente riducendo i volumi polmonari; inoltre, l'aumento del tessuto adiposo a livello addominale, così come a livello del torace, aumenta il carico respiratorio globale e riduce l'escursione diaframmatica e il volume intratoracico, soprattutto in posizione supina. Queste modificazioni comportano una riduzione dei volumi polmonari e della riserva di ossigeno e un aumento del lavoro respiratorio durante il sonno. Secondo Glicksman e collaboratori, la distribuzione della massa grassa a livello addominale e del collo piuttosto che l'adiposità totale è importante nello sviluppo dell'OSAS nei bambini obesi (25). Questo può spiegare perché alcuni bambini obesi sviluppino OSAS e altri invece non la presentino.

Le risposte ventilatorie all'ipercapnia sono maggiori negli obesi durante la veglia e gli adolescenti obesi con OSAS hanno ridotte risposte all'ipercapnia durante il sonno REM e non REM, suggerendo anomalie dell'impulso ventilatorio centrale. Inoltre, i bambini obesi con OSAS presentano un eccesso di tessuto linfoide rispetto agli obesi senza OSAS e i linfonodi retrofaringei contribuiscono alla riduzione del calibro delle vie aeree. Nei bambini obesi con OSAS è sufficiente un'ipertrofia adeno-tonsillare di minor gravità rispetto ai bambini con OSAS non obesi per determinare un indice di apnea/ipopnea severo. L'obesità, come dimostrato da Gabbay et al su 26,500 bambini, peggiora la gravità delle desaturazioni e aumenta il tempo trascorso con valore di saturazione inferiore a 90% (26).

Il tessuto adiposo dei pazienti obesi ha le caratteristiche di un tessuto "infiammato", presenta infiltrati di macrofagi e produce molecole in grado di richiamare le cellule della flogosi. L'infiammazione di tale tessuto, considerato un organo metabolicamente attivo e non un inerte deposito di energia, si associa ad una maggiore produzione di mediatori che inducono insulino-resistenza e che aumentano il rischio cardiovascolare, quali leptina, TNF- α , resistina, IL-6, inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1, e ad una minore sintesi di adiponectina, che invece aumenta la sensibilità all'insulina. Anche nell'OSAS è presente un'infiammazione sistemica e locale, come evidenziato da un aumento di PCR, IL-6, TNF- α , IL-8 e molecole di adesione. In recenti studi è emerso il ruolo potenziale della leptina come collegamento endocrino-mediato tra obesità, sindrome metabolica e DRS (27). L'obesità è stata associata a una resistenza centrale e periferica alla leptina, che a sua volta comporta un inefficace aumento dei livelli circolanti di questa molecola (27). La ridotta biodisponibilità della leptina è stata implicata nelle ridotte risposte all'ipercapnia e nei meccanismi sottostanti l'ipoventilazione alveolare nell'obesità. Infatti la leptina, il cui ruolo principale è nel controllo dell'appetito, è un potente stimolatore della funzione respiratoria; oltre alle sue proprietà modulatorie sui chemorecettori centrali, sembra che agisca su tutta la meccanica respiratoria nello stesso modo in cui influenza tutta l'attività chemo-recettoriale periferica.

COMPLICANZE

I DRS ed in particolare l'OSAS, se non trattati, possono condurre a severe complicanze e ad aumento della mortalità (6). Come rilevato recentemente da Gozal et al, l'OSAS sembra aumentare il rischio di alcuni tipi di cancro (pancreas, rene, melanoma) (28), oltre ad essere associata a malattie croniche renali e ad aumentati rischio e severità di steatoepatite non alcolica

(29) e di disordini neurodegenerativi della retina. È noto inoltre il rischio di ritardo di crescita. L'OSAS nei bambini è stata associata ad un maggior rischio di danni cardiovascolari dovuti all'infiammazione e potenziati dall'obesità. In un nostro studio abbiamo rilevato che l'OSAS determina disfunzione endoteliale, peggiorando il rischio cardiovascolare (30). Le linee guida rilevano inoltre come obesità e DRS siano associati ad aumento della pressione arteriosa diurna e notturna. I danni determinati dall'OSAS e dall'obesità si combinano, provocando un'ulteriore accentuazione dell'infiammazione sistemica e l'insorgenza precoce di patologie cardiovascolari. Come sottolineato da Gozal et al, se obesità ed OSAS coincidono nello stesso bambino, gli effetti si potenziano a danno del cuore (31).

Numerosi studi suggeriscono che bambini affetti da DRS mostrano problemi comportamentali (4, 32). I bambini affetti da DRS possono presentare iperattività, deficit di attenzione, disturbi della memoria, dell'intelligenza e delle funzioni esecutive oltre che depressione, irreversibilità di alcune funzioni comportamentali dopo terapia e danni del funzionamento uditivo da ipossia intermittente (33). Obesità, OSAS e disturbi neuro-cognitivi sono interdipendenti (4). I bambini obesi con OSAS mostrano un maggior decadimento cognitivo rispetto a pazienti con OSAS non obesi ed ai controlli. L'obesità ha quindi un'azione additiva e sinergica con quella esercitata dall'OSAS, accelerando la comparsa di complicanze (34). Xantopoulos e collaboratori hanno dimostrato negli adolescenti obesi con OSAS danni delle funzioni esecutive e comportamentali maggiori rispetto agli obesi e ai normopeso (35). Numerosi sono i dati che dimostrano come l'obesità sia un importante fattore di rischio per quanto concerne le performance neuro-cognitive, l'umore, la qualità di vita e i disturbi comportamentali e come con l'aumentare del BMI diminuiscano le performance cognitive. È stata dimostrata, inoltre, un'interazione tra DRS e anomalie metaboliche.

Mancanza di sonno, obesità, insulino-resistenza, ipertensione e OSAS hanno una stretta e reciproca relazione. Gozal e Alvarez hanno del tutto recentemente dimostrato come obesità e OSAS possano promuovere alterazioni metaboliche e infiammatorie che possono essere sensibili al trattamento (36). Se l'obesità aumenta il rischio metabolico, l'OSAS sembra aumentare l'impatto metabolico come fattore indipendente. Gli adolescenti obesi dovrebbero essere screenati per OSAS per determinare la necessità di trattamento, al fine di ridurre il carico metabolico (37).

L'OSAS e l'obesità nei bambini amplificano l'infiammazione sistemica. Il danno vascolare, l'infiammazione ed i deficit neuro-cognitivi potrebbero dipendere da un unico meccanismo patogenetico che è lo stress ossidativo. OSAS e obesità, interagendo, possono aumentare il rischio della disfunzione endoteliale. L'OSAS, quindi, potrebbe rappresentare un importante meccanismo alla base dell'associazione tra obesità, malattie metaboliche e cardiovascolari mediante il potenziamento della cascata antinfiammatoria.

TRATTAMENTO

L'adeno-tonsillectomia è considerato il primo presidio terapeutico nelle forme severe di OSAS. Tuttavia, tale intervento normalizza il peso nei bambini con ritardo di crescita, ma aumenta il rischio di obesità nei bambini già obesi. È stata riportata una frequenza di OSAS residua maggiore negli obesi rispetto ai non obesi (22,38). Questi dati indicano che nei bambini obesi il trattamento chirurgico è meno efficace rispetto ai non obesi, confermando il dato che la presenza di obesità al momento della diagnosi di OSAS, oltre all'età ed al *respiratory disturbance index*, rappresenta il rischio maggiore per la persistenza della malattia dopo il trattamento (39); in questa categoria di pazienti, infatti, è stato stimato che l'OSAS residuo si attesti tra il 30 e il 67% (40).

È anche provato che l'obesità in generale determina un alto rischio post-operatorio. A tal proposito, l'*American Academy of Pediatrics* identifica l'obesità come un fattore di rischio per complicanze post-operatorie di tipo respiratorio dopo adeno-tonsillectomia e raccomanda un'ospedalizzazione di 24 ore e uno stretto monitoraggio post-operatorio (41).

La perdita di peso è la prima linea di trattamento per i DRS nei bambini e negli adolescenti obesi. Rispetto alle terapie convenzionali, l'esercizio fisico è la strategia migliore per contrastare l'OSAS, l'obesità ed il diabete, coinvolti nello sviluppo dei DRS, e migliora la sonnolenza diurna, l'umore e la qualità di vita (42).

Un altro fondamentale ausilio terapeutico nell'OSAS del bambino è rappresentato dalla ventilazione continua a pressione positiva (*continuous positive airway pressure*, CPAP) che, oltre a ridurre gli episodi di apnee notturne, con conseguente riduzione dell'ipossiemia, è efficace nel ridurre la quota di adiposità viscerale. Inoltre, è stato dimostrato che il trattamento con CPAP di pazienti obesi con OSAS determina una significativa riduzione del grasso intraddominale e delle concentrazioni sieriche di leptina, anche in assenza di significative variazioni del peso corporeo. Il problema principale è rappresentato dall'aderenza alla terapia, che è nettamente inferiore nei pazienti obesi rispetto ai non obesi. È stato dimostrato infatti che l'utilizzo della CPAP si attesta attorno alle 3-4 ore per notte, tempo nettamente insufficiente. Grazie all'introduzione di interfacce più confortevoli e all'utilizzo delle cannule nasali, l'aderenza alla terapia è notevolmente migliorata attestandosi attorno alle 8 ore e 30 minuti (43).

CONCLUSIONI

I DRS dovrebbero essere sempre ricercati nei bambini obesi; una storia di russamento o di sonnolenza diurna potrebbero essere validi indicatori per avviare uno *screening* polisomnografico (44). Nei pazienti obesi il trattamento dell'OSAS non solo migliora la gravità del DRS, ma riduce le complicanze legate all'associazione obesità-OSAS; in particolar modo migliora i livelli di colesterolo totale ed LDL e riduce il rischio di complicanze cardiovascolari, che costituiscono ad oggi la principale causa di mortalità (45).

BIBLIOGRAFIA

- (1) NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). *Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults*. Lancet 2017; S0140-6736; 32129-32130.
- (2) www.epicentro.iss.it/okkioallasalute (ultimo accesso il 5/11/2017).
- (3) Hakim F, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. *Obesity and Altered Sleep: A Pathway to Metabolic Derangements in Children?* Semin Pediatr Neurol 2015; 22: 77-85.
- (4) Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. *Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. Pediatrics 2012; 130: 714-755.
- (5) Kumar S, Kelly AS. *Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment*. Mayo Clin Proc 2017; 92: 251-265.
- (6) Mukherjee S, Patel SR, Kales SN, et al. *An Official American Thoracic Society Statement: The Importance of Healthy Sleep. Recommendations and Future Priorities*. Am J Respir Crit Care Med 2015; 191: 1450-1458.
- (7) Wise MS, Glaze DG. *Assessment of sleep disorders in children*. Available on www.uptodate.com ultimo accesso 13/11/2017)
- (8) Brambilla P, Giussani M, Pasinato A, et al. *Sleep habits and pattern in 1-14 years old children and relationship with video devices use and evening and night child activities*. Ital J Pediatr 2017; 43: 7.
- (9) Varga AW, Kishi A, Mantua J, et al. *Apnea-induced rapid eye movement sleep disruption impairs human spatial navigational memory*. J Neurosci 2014; 34: 14571-14577.
- (10) Brunetti L, Rana S, Lospalluti ML, et al. *Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in a cohort of 1,207 children of southern Italy*. Chest 2001; 120: 1930-1935.
- (11) Tan HL, Gozal D, Kheirandish-Gozal L. *Obstructive sleep apnea in children: a critical update*. Nat Sci Sleep 2013; 5: 109-123.

- (12) Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Dayyat E, et al. *Pediatric obstructive sleep apnea: complications, management, and long-term outcomes*. Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 274-282.
- (13) Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, et al. *Meta-Analysis of Short Sleep Duration and Obesity in Children and Adults*. Sleep 2008; 31: 619-626.
- (14) Bhattacharjee R, Kim J, Kheirandish-Gozal L, et al. *Obesity and obstructive sleep apnea syndrome in children: a tale of inflammatory cascades*. Pediatr Pulmonol 2011; 46: 313-323.
- (15) Pypers E, Harrington D, Manson H. *Do parents' support behaviours predict whether or not their children get sufficient sleep? A cross-sectional study* BMC Public Health 2017; 17: 432.
- (16) Pinto JA, Ribeiro DK, Cavallini AF, et al. *Comorbidities Associated with Obstructive Sleep Apnea: a Retrospective Study*. Int Arch Otorhinolaryngol 2016; 20: 145-150.
- (17) Pacheco SR, Miranda AM, Coelho R, et al. *Overweight in youth and sleep quality: is there a link?* Arch Endocrinol Metab 2017;61:367-373.
- (18) Brunetti L, Tesse R, Miniello VL, et al. *Sleep-disordered breathing in obese children: the southern Italy experience*. Chest 2010;137:1085-1090.
- (19) Koren D, Chirinos JA, Katz LE, et al. *Interrelationships between obesity, obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular risk in obese adolescents*. Int J Obes (Lond) 2015;39:1086-1093.
- (20) 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.
- (21) Kohler MJ, Thormaehlen W, Kennedy JD, et al. *Differences in the Association Between Obesity and Obstructive Sleep Apnea Among Children and Adolescents*. J Clin Sleep Med. 2009 Dec 15; 5(6): 506-511.
- (22) Martinelli EO, Haddad FLM, Stefanini R. *Clinicals and upper airway characteristics in obese children with obstructive sleep Apnea*. Sleep Sci 2017; 10: 1-6.
- (23) Kheirandish-Gozal L, Philby MF, Alonso-Álvarez ML, et al. *Biomarkers of Alzheimer Disease in Children with Obstructive Sleep Apnea: Effect of Adenotonsillectomy*. Sleep 2016; 39: 1225-1232.
- (24) Sin S, Wootton DM, McDonough JM, et al. *Anterior nasal resistance in obese children with obstructive sleep apnea syndrome*. Laryngoscope 2014; 124: 2640-2644.
- (25) Glicksman A, Hadjiyannakis S, Barrowman N, et al. *Body Fat distribution ratios and obstructive sleep apnea severity in youth with obesity*. J Clin Sleep Med 2017; 13: 545-550.
- (26) Gabbay IE, Gabbay U, Lavie P. *Obesity plays an independent worsening modifying effect on nocturnal hypoxia in obstructive sleep apnea*. Sleep Med 2012; 13: 524-528.
- (27) Gozal D, Kheirandish-Gozal L. *Childhood obesity and sleep: relatives, partners, or both?--a critical perspective on the evidence*. Ann N Y Acad Sci 2012; 1264: 135-141.
- (28) Gozal D, Ham SA, Mokhlesi B. *Sleep Apnea and cancer: analysis of a nationwide population sample*. Sleep 2016; 39: 1493-1500.
- (29) Nobili V, Cutrera R, Liccardo D, et al. *Obstructive sleep apnea syndrome affects liver histology and inflammatory cell activation in pediatric nonalcoholic fatty liver disease, regardless of obesity/insulin resistance*. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189: 66-76.
- (30) Brunetti L, Francavilla R, Scicchitano P, et al. *Impact of sleep respiratory disorders on endothelial function in children*. Scientific World Journal 2013; 2013: 719456.
- (31) Tan HL, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. *Obstructive sleep apnea in children: update on the recognition, treatment and management of persistent disease*. Expert Rev Respir Med 2016;21:1-9.
- (32) Nespoli L, Caprioglio A, Brunetti L, et al. *Obstructive sleep apnea syndrome in childhood*. Early Hum Dev 2013; 89: 33-37.
- (33) Leite-Filho CA, Silva FFD, Pradella-Hallinan M, et al. *Auditory behavior and auditory temporal resolution in children with sleep-disordered breathing*. Sleep Med 2017;34:90-95.
- (34) Vitelli O, Tabarrini A, Miano S, et al. *Impact of obesity on cognitive outcome in children with sleep-disordered breathing*. Sleep Med 2015; 16: 625-630.

- (35) Xanthopoulos MS, Gallagher PR, Berkowitz RI, et al. *Neurobehavioral functioning in adolescents with and without obesity and obstructive sleep apnea*. *Sleep* 2015;38:401-410.
- (36) Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Gonzalez Martinez M, et al. *Metabolic biomarkers in community obese children: effect of obstructive sleep apnea and its treatment*. *Sleep Med* 2017; 37: 1-9.
- (37) Patinkin ZW, Feinn R, Santos M. *Metabolic Consequences of obstructive sleep apnea in adolescents with obesity: asystematic literature review and meta-analysis*. *Child Obes* 2017;13:102-110.
- (38) Lennon CJ, Wang RY, Wallace A, et al. *Risk of failure of adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in obese pediatric patients*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017;92:7-10.
- (39) Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Navazo-Egüia AI, et al. *Treatment outcomes of obstructive sleep apnoea in obese community-dwelling children: the NANOS study*. *Eur Respir J* 2015; 46: 717-727.
- (40) 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.
- (41) Kheirandish-Gozal L, Gileles-Hillel A, Alonso-Álvarez ML, et al. *Effects of adenotonsillectomy on plasma inflammatory biomarkers in obese children with obstructive sleep apnea: A community-based study*. *Int J Obes* 2015; 39: 1094-1100.
- (42) Alves ES, Lira FS, Santos RV, et al. *Obesity, diabetes and OSAS induce of sleep disorders: exercise as therapy*. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 148.
- (43) Amaddeo A, de Sanctis L, Olmo Arroyo J, et al. *Obesity and obstructive sleep apnea in children*. *Arch Pediatr* 2017; 24: 34-38.
- (44) Bin-Hasan S, Katz S, Nugent Z et al. *Prevalence of obstructive sleep apnea among obese toddlers and preschool children*. *Sleep Breath*. 2017 Oct 13 (Epub ahead of print).
- (45) Amini Z, Kotagal S, Lohse C, et al. *Effect of Obstructive Sleep Apnea Treatment on Lipids in Obese Children*. *Children (Basel)*. 2017; 4: 44.

Il reflusso gastroesofageo e i disturbi del sonno

Gastroesophageal reflux and sleep disorders

Alex Moretti, Chiara Armano, Matteo Pogliaghi, Luana Nosetti, Silvia Salvatore
S.C. Pediatria, Ospedale “F. Del Ponte”, Università dell’Insubria, Varese

Corrispondenza: Silvia Salvatore **email:** silvia.salvatore@uninsubria.it

Riassunto: Il reflusso gastroesofageo è frequente nel lattante e nel bambino ed è spesso stato associato a pianto, sintomi respiratori e disturbi di alimentazione e del sonno. I rigurgiti sono molto comuni nei primi mesi di vita e rappresentano una manifestazione fisiologica del reflusso gastroesofageo del lattante. Ad eccezione della piroisi, che può essere espressa dal bambino più grande e dall’adolescente, nessun altro sintomo è specifico di malattia da reflusso gastroesofageo. Il trattamento con farmaci acido-inibitori non è quindi raccomandato in bambini con disturbi del sonno o altri sintomi notturni, ma va riservato a casi selezionati con malattia da reflusso gastroesofageo evidenziata da esami strumentali quali la gastroscopia o la pH-impedenzometria con contemporanea poli-sonnografia. Pochi sono attualmente gli studi che abbiano valutato l’associazione tra reflusso gastroesofageo e disturbi del sonno nel lattante e nel bambino. La correlazione tra queste due condizioni è ancora poco chiara anche per limiti relativi a numerosità dei pazienti, metodologia diagnostica, valutazione dell’efficacia del trattamento e mancanza di follow-up e di gruppi di controllo.

Parole chiave: Reflusso gastroesofageo, RGE, MRGE, sonno, bambini, pH-metria

Summary: Gastroesophageal reflux is frequent in infants and children and crying, respiratory symptoms, and feeding and sleep disorders are often associated with reflux. Regurgitation is very common in the first months of life and represents a physiological manifestation of gastroesophageal reflux in infants. Apart from heartburn, which can be told by older children and teenagers, no other symptom is specific of gastroesophageal reflux disease. Treatment with acid inhibitors is not recommended in children with sleep disturbances or other nocturnal symptoms, but should be reserved to selected cases with reflux disease diagnosed by endoscopy or pH-impedance with simultaneous polysomnography. Only a few studies addressed the association between gastroesophageal reflux and sleep disturbances in infants and children. Literature on this topic is currently limited by the population sizes, diagnostic methods, assessment of therapeutic efficacy, and lack of follow-up and control groups.

Key words: Gastroesophageal reflux, GER, GERD, sleep, children, pH-monitoring

INTRODUZIONE

Nei bambini la relazione tra reflusso gastroesofageo (RGE), malattia da RGE (MRGE) e disturbi del sonno è ancora poco chiara e gli studi che hanno specificamente indagato quest’associazione sono ancora molto limitati (1-4). I disturbi del sonno sono elencati tra le possibili complicanze della MRGE nelle linee guida pediatriche europee ed americane (2, 3), ma ciò deriva fondamentalmente da studi sulla piroisi notturna in pazienti adulti e dal relativo miglioramento durante terapia con acido-inibitori (1, 2).

RGE E MRGE: DEFINIZIONE, PREVALENZA E INFLUENZA DEL PERIODO NOTTURNO

Il RGE è il ritorno del contenuto gastrico nell’esofago. Il RGE è un processo involontario e fisiologico che avviene ad ogni età, ma, maggiormente nei primi mesi di vita, più volte al giorno e soprattutto nel periodo postprandiale. La maggior parte degli episodi sono asintomatici, brevi e limitati all’esofago distale. Nel lattante si associa spesso a rigurgito con, talvolta, vomito a getto, mentre nelle età successive il reflusso si estende meno frequentemente al cavo orale. Il RGE non è di per sé un fenomeno patologico ed è spesso confuso con il vomito (risposta motoria coordinata autonoma e volontaria con forzata espulsione del contenuto gastrico dalla

bocca) e con la MRGE. La MRGE si verifica solo nel caso in cui il RGE determini una sintomatologia fastidiosa o dolorosa per il paziente (come il bruciore retrosternale o piroisi), alteri la qualità di vita (per esempio per disturbi del sonno) e/o causi l'insorgenza di complicanze (come lo scarso accrescimento ponderale nel lattante oppure i sintomi respiratori cronici, l'esofagite, la stenosi esofagea e, nell'adulto, l'adenocarcinoma) (1, 2).

EPIDEMIOLOGIA

La MRGE è riportata nel 10%-20% della popolazione adulta, mentre in età pediatrica l'esatta prevalenza è difficile da quantificare per l'ampio spettro e la scarsa specificità dei sintomi, la possibilità di automedicazione e soprattutto la variabilità della diagnosi, spesso basata sulla clinica e non su test specifici (pH-metria o endoscopia). Il RGE è molto più frequente, in tutto il mondo, nelle prime epoche di vita. Nei primi 4 mesi di vita più della metà dei lattanti presenta episodi di rigurgito quotidiani, con netta riduzione nel terzo trimestre di vita e risoluzione dei sintomi entro il 12° (o 18°, a seconda degli studi) mese nel 90-95% dei lattanti sani (1-4).

La pH-metria prima e la pH-impedenzometria poi hanno dimostrato come nell'esofago i reflussi siano molto frequenti nel lattante e nel bambino fino a raggiungere, rispettivamente, i 70 e 100 episodi nelle 24 ore, senza sintomi associati nella stragrande maggioranza dei casi. Viceversa, sono ad aumentato rischio di MRGE i bambini con ritardo mentale o paralisi cerebrale infantile, fibrosi cistica, malformazioni o interventi sull'esofago, voluminosa ernia iatale, obesità sindrome di Down o di Cornelia de Lange (2). Gli episodi di RGE si verificano più frequentemente durante il giorno, nel periodo postprandiale, favoriti da rilasciamenti transitori dello sfintere esofageo inferiore (LES) non preceduti da deglutizione (pertanto definiti inappropriati) o, con minor frequenza, quando la pressione del LES non aumenta durante un aumento improvviso della pressione addominale o quando la pressione del LES è cronicamente ridotta. Il ritardato svuotamento gastrico, la distensione dello stomaco e una limitata accomodazione del fondo gastrico possono esacerbare il reflusso. Tuttavia, diversi meccanismi di difesa fisiologicamente limitano il RGE e sono definiti "barriere antireflusso" anatomiche (il LES, la pinza diaframmatica e l'angolo di His) o funzionali (la capacità esofagea di liberarsi del reflusso o *clearance esofagea* e la resistenza tessutale della mucosa esofagea) (5). Durante il periodo notturno, la posizione sdraiata, la riduzione fisiologica della salivazione, della deglutizione e della peristalsi esofagea ed il ridotto tono del LES, associati ad un mancato tamponamento gastrico determinato, di giorno, dal pasto, possono concorrere alla presenza di reflussi più lunghi e maggiormente acidi (5, 6).

Nella patogenesi della MRGE sono coinvolti diversi fattori anatomici, ormonali, ambientali (ad es. dieta e fumo, anche passivo), genetici ed individuali.

È nota un'aumentata prevalenza di sintomi da RGE nei parenti di pazienti affetti da MRGE ed una maggiore concordanza di MRGE nei gemelli monozigoti rispetto a quelli dizigoti; un locus sul cromosoma 13q, tra i micro-satelliti D13S171 e D13S263, è associato ad una forma severa familiare di MRGE (5). Per quanto riguarda il contenuto del RGE, la presenza di acido è stata a lungo considerata come il fattore determinante l'insorgenza dei sintomi e dell'esofagite. Tuttavia, diversi studi non hanno rilevato una correlazione tra manifestazioni cliniche, risultati della pH-metria ed istologia esofagea (2). Inoltre, l'avvento della pH-impedenzometria, che permette l'identificazione e la quantificazione di tutti i tipi di reflusso (acido, con pH inferiore a 4, e non acido o più correttamente definito come debolmente acido, se il pH è tra 4 e 7, ed alcalino, se il pH è maggiore di 7), ha dimostrato non solo che il reflusso con pH superiore a 4 è frequente, ma anche che può associarsi a diversi sintomi e complicanze (2, 7, 8).

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA MRGE

La presentazione clinica del RGE può variare a seconda dell'età e dalla sensibilità del paziente (1-4, 7, 8). Nell'adulto e nell'adolescente, la sintomatologia tipica della MRGE è caratterizzata da frequente piroisi (bruciore retrosternale) o rigurgito.

Nel neonato e nel lattante i sintomi di presentazione della MRGE sono aspecifici: rigurgito, vomito saltuario, scarso accrescimento, frequente pianto ed irritabilità, posture anomale, tosse, apnee e disturbi dell'alimentazione e del sonno.

Nel bambino in età prescolare e scolare, la MRGE può presentarsi con rigurgito ricorrente, epigastralgia e pirosi (più difficile però da esprimere nei bambini piccoli), disfagia e disturbi di alimentazione. A qualsiasi età, la MRGE si può manifestare anche con la sola sintomatologia extraesofagea (respiratoria cronica, disturbi del sonno e/o erosioni dentali), senza pirosi o rigurgito. Lo spettro dei sintomi associati a RGE è pertanto molto ampio e comprende sintomi sia esofagei o addominali (rigurgito, vomito, dolori epigastrici o retrosternali, pirosi, disfagia e inappetenza), sia extraintestinali (respiratori cronici e laringei) o più generali (irritabilità, pianto frequente, disturbi del sonno, posture anomale e scarsa crescita) (1-4, 7).

Il pianto protratto e l'agitazione con risvegli notturni sono stati spesso considerati come possibile manifestazione di MRGE. Tuttavia, nessun sintomo o insieme di sintomi è specifico di MRGE (8, 9). Nel lattante il rigurgito (anche abbondante o a distanza di ore dal pasto) e/o il pianto non sono necessari né sufficienti per determinare la MRGE, che andrà quindi comprovata da esami strumentali (endoscopia, pH-metria o pH-impedenzometria).

Nel bambino più grande ed in grado di spiegare i sintomi, così come nell'adulto, la presenza di pirosi, specialmente se frequente, è ritenuta invece sufficiente per la diagnosi di MRGE e l'inizio di farmaci acido inibitori e l'approfondimento diagnostico viene riservato solo ai casi con segnali di allarme o non responsivi alla terapia (1-4).

L'associazione temporale e causale tra tutti gli altri sintomi e il RGE va stabilita con indagini strumentali prima di intraprendere una terapia con inibitori dell'acidità gastrica e di porre diagnosi di MRGE. L'approfondimento diagnostico più indicato, in presenza di sintomi quotidiani o frequenti, è attualmente la pH-impedenzometria (2).

La durata del pianto non si è dimostrata correlata col reflusso acido misurato con la pH-metria. Numerosi studi hanno dimostrato che in lattanti irritabili o con pianto frequente l'effetto di diversi farmaci inibitori della pompa protonica (PPI) sul pianto è simile a quello del placebo, nonostante una significativa riduzione nell'esposizione acida esofagea documentata dalla pH-metria (2).

Nei lattanti e nei bambini piccoli non ci sono sintomi o gruppi di sintomi che possano accuratamente diagnosticare la MRGE o predire la risposta alla terapia.

Molte altre condizioni come le coliche gassose, la stipsi, l'esposizione al fumo passivo, le infezioni, l'allergia alle proteine del latte vaccino e le patologie neurologiche possono causare irritabilità e pianto nel lattante e nel bambino piccolo o possono causare un RGE secondario (2). Inoltre, un alterato rapporto tra genitore e bambino, particolarmente esacerbato da ansia e stress, l'iper-stimolazione, l'iperalimentazione o l'eccessivo apporto di liquidi serali e notturni può portare ad un aumento del pianto diurno e notturno e ad un alterazione del sonno.

Nella grande maggioranza dei bambini, non c'è relazione né temporale, né causale tra bradicardia, apnea o ALTE e RGE, anche se vi può essere una coesistenza in alcuni casi.

Attualmente gli studi che hanno indagato una relazione tra sintomi respiratori e RGE sono difficili da confrontare per l'eterogeneità della popolazione studiata e dei criteri diagnostici di apnea e (M)RGE. In lattanti pretermine, la polisonnografia simultanea con la pH-impedenzometria ha mostrato un'aumentata frequenza di apnea dopo RGE non acido.

Tuttavia, l'apnea fisiologica che segue il RGE risulta essere anche un meccanismo protettivo ben noto, che previene l'aspirazione (2).

Viceversa, i bambini con patologie neurologiche presentano molti fattori di rischio per MRGE severa: spasticità o ipotonia, posizione supina protratta, stipsi, dismotilità gastrica ed esofagea, ecc. Spesso questi bambini presentano disturbi del sonno che possono essere conseguenza di diverse condizioni. La diagnosi di MRGE in questi pazienti è spesso difficile per la loro condizione sottostante, per la loro inabilità ad esprimere il dolore e la pirosi, per la scarsa specificità dei sintomi e per la riluttanza, talvolta, a far eseguire esami invasivi. I farmaci anti reflusso sono spesso utilizzati e protratti anche su base empirica, ma la risposta al trattamento, sia medico sia chirurgico, è scarsa (2).

RGE, MRGE E DISTURBI DEL SONNO: STUDI PEDIATRICI

Esistono attualmente pochi studi pediatrici che abbiano indagato la relazione tra RGE o MRGE e disturbi del sonno nel lattante e nel bambino.

Uno di essi ha confrontato 76 lattanti e piccoli bambini (fino a tre anni di età) con pH-metria patologica con un ampio campione retrospettivo con pH-metria normale e ha mostrato un lieve aumento di risvegli notturni o ritardato addormentamento e una maggior sonnolenza diurna in quelli con pH-metria patologica, cioè con reflusso acido maggiore (10). Un altro studio invece non ha evidenziato un aumento di disturbi del sonno in lattanti con pH-metria patologica (11). In 50 lattanti con occasionali rigurgiti, il reflusso acido che arrivava all'esofago prossimale è risultato fortemente associato a risvegli dal sonno, anche se la sequenza temporale e causale tra risveglio e reflusso non era ben definita (12). In un vecchio studio non controllato su 22 lattanti le alterazioni del pattern del sonno sono migliorate con l'uso di un pro-cinetico, quale la cisapride, ora non più in commercio (13). Un'alterata qualità del sonno caratterizzata da irregolarità del respiro associata a RGE è stata riportata da alcuni autori (14-16).

Tuttavia, si ritiene che nella maggior parte dei lattanti il RGE possa stimolare gli *arousals* e quindi essere considerato protettivo piuttosto che causa di gravi apnee nel sonno e *Sudden Infant Death Syndrome* (SIDS) (17). Uno studio ha valutato, con pH-impedenzometria e contemporanea polisonnografia, l'impatto del RGE sul sonno in 25 lattanti con rigurgiti ricorrenti (18).

Non sono emerse differenze tra i neonati con o senza RGE acido in termini di durata, struttura e frequenza di cambi di stato del sonno.

Lo stato di vigilanza è risultato influenzare il pattern di RGE con episodi di reflusso più frequenti durante la veglia e il sonno attivo piuttosto che durante il sonno quieto, mentre la durata media degli episodi di reflusso era maggiore nel sonno quieto rispetto al periodo di veglia e sonno attivo.

La percentuale di migrazione prossimale del RGE acido era inoltre significativamente maggiore nel sonno attivo piuttosto che in veglia e in sonno quieto (18).

Recentemente è stato dimostrato con la pH-impedenzometria che sia i reflussi acidi sia quelli debolmente acidi possono determinare *arousals* e risvegli nei lattanti (19).

L'influenza della posizione durante il sonno sul reflusso è invece più chiara.

Studi di pH-metria e di pH-impedenzometria hanno dimostrato come gli episodi di RGE siano maggiori in posizione supina e laterale rispetto alla posizione prona, che però è da evitare nel lattante per l'aumentato rischio di SIDS (20, 2).

Nei bambini più grandi e negli adolescenti con MRGE la posizione sul lato sinistro e con elevazione della testa ha mostrato una riduzione dei sintomi e del RGE notturno (21).

In conclusione, sebbene la MRGE possa essere associata a disturbi del sonno, una relazione di causa ed effetto deve ancora essere dimostrata.

Le attuali evidenze non supportano un *trial* empirico con acido-inibitori in lattanti o bambini con pianto o irritabilità diurni o notturni o disturbi del sonno (2).

DIAGNOSI DELLA MRGE

L'inquadramento diagnostico del bambino con sospetta MRGE è complicato soprattutto nel lattante e nel bambino piccolo, dato che l'anamnesi e l'esame obiettivo non permettono di discriminare con buona sensibilità e specificità la MRGE dal reflusso fisiologico.

Nel sospetto di MRGE è quindi necessario un approfondimento diagnostico con esami strumentali. Nel bambino grande (in grado di esprimere i sintomi e con età > 8 anni) e nell'adulto con sintomatologia tipica da MRGE, è possibile basare la diagnosi sulla presenza di piroso o rigurgito acido ed è consigliato iniziare direttamente (empiricamente) una terapia con PPI per 4 settimane, una volta al giorno, prima della colazione.

In assenza di un miglioramento dei sintomi è indicato approfondire il quadro con accertamenti strumentali che includano la pH-metria o pH-impedenzometria e l'esofago-gastroscopia

(EGDS) con biopsie. La maggioranza dei lattanti con rigurgiti, in assenza di sintomi o segni di allarme, necessita solo di consigli e rassicurazioni.

Una valutazione specialistica gastroenterologica andrebbe considerata, in particolare, in caso di: sindrome di Sandifer (episodico torcicollo con estensione e rotazione del collo), persistente inarcamento della schiena, ricorrenti polmoniti da aspirazione, *apparent life threatening episodes* (ALTEs) o apnee inspiegabili, vomito con sangue (dopo esclusione di altre cause), anemia, inappetenza, scarsa crescita, rigurgiti o vomiti persistenti, pianto inconsolabile frequente non responsivo a misure comportamentali e dietetiche (2-4).

Gli unici due esami diagnostici per la MRGE sono l'EGDS associata a biopsie e la pH-(impedenza)metria, da riservare solo in presenza di segni o sintomi di allarme.

L'EGDS consente la valutazione della mucosa esofagea, evidenziando un'esofagite erosiva o una stenosi esofagea e permettendo, tramite la biopsia esofagea (sempre indicata), la distinzione con altri tipi di esofagite (in particolare esofagite eosinofila). L'assenza di esofagite erosiva non esclude la diagnosi di MRGE.

Nel lattante e nel bambino piccolo nessun sintomo o insieme di sintomi è predittivo di esofagite. La pH-metria delle 24 ore (tramite posizionamento di un sondino per via trans-nasale in esofago) consente la quantificazione del reflusso acido (pH <4), la valutazione della possibile associazione dei sintomi riportati durante l'esame (tramite percentuale di positività d'indici specifici quali il *symptom index* o SI, il *symptom sensitivity index* o SSI e il *symptom association probability* o SAP) e quindi l'opportunità di intraprendere una terapia con farmaci acido-inibitori.

La pH-impedenza metria è un'evoluzione della pH-metria e permette (con lo stesso sondino) un'identificazione del reflusso sia acido, sia "non acido" (cioè con pH >4, meglio classificato come debolmente acido od alcalino), nell'esofago sia prossimale, sia distale.

È più sensibile (soprattutto nel neonato e lattante, nel periodo postprandiale e nei pazienti già in terapia con acido-inibitori) della semplice pH-metria ed è indicata soprattutto per valutare la correlazione tra sintomatologia (in particolare tosse o desaturazioni) e reflusso.

Non esistono attualmente dei valori di normalità per i reflussi non acidi, mentre il tempo di reflusso acido espresso in percentuale (valutato come per la pH-metria) è considerato normale (con elettrodi all'antimonio) se <3%, borderline (quindi con necessità di valutazione associata dei reflussi maggiori di 5 minuti e degli indici di associazione tra sintomi e reflusso) tra 3 e 7% e patologica se >7% (2). L'endoscopia e la pH-(impedenza)metria risultano quindi complementari per la diagnosi di MRGE e possono essere tra loro discordanti (positiva una e negativa l'altra) proprio perché valutano aspetti diversi del RGE.

Gli esami radiologici (radiografia del tubo digerente con mezzo di contrasto o ecografia) non distinguono il RGE dalla MRGE, ma sono utili nell'escludere malformazioni.

La scintigrafia può rivelare aspirazione polmonare e valutare lo svuotamento gastrico (anche se per quest'ultimo il breath test con specifici marcatori per liquidi e solidi è attualmente più appropriato). La manometria non mostra il RGE, ma analizza la motilità dell'esofago e la pressione nei vari segmenti ed è necessaria per la diagnosi di altre patologie esofagee, quali per esempio l'acalasia (2).

La presenza di bruciore retrosternale o pirosi è attualmente l'unica eventualità che consente di porre diagnosi di MRGE e di iniziare la terapia con PPI in assenza d'indagini strumentali.

Per tutti gli altri sintomi e manifestazioni di RGE è invece raccomandata la conferma diagnostica tramite endoscopia e/o pH-(impedenza)metria.

Non esiste, infatti, nessun altro sintomo o combinazione di sintomi specifici per MRGE. L'anamnesi e l'esame obiettivo risultano però fondamentali per identificare segni o sintomi di allarme che impongono approfondimento diagnostico non solo per la MRGE.

TERAPIA DELLA MRGE

Gli obiettivi della terapia della MRGE sono quelli di risolvere i sintomi e/o segni correlati e prevenire la comparsa e/o permettere la guarigione delle complicanze.

Il primo (e spesso unico necessario) approccio terapeutico nei lattanti con rigurgiti e/o vomiti, in assenza di segnali di allarme e/o complicanze, è l'informazione e rassicurazione dei genitori, associate alle indicazioni posturali e dietetiche ed all'abolizione dell'iperalimentazione e del fumo passivo. Negli allattati con formula, l'utilizzo di formule speciali (ispessite e/o idrolisate) è consigliato, prima dell'approfondimento diagnostico strumentale e dell'utilizzo dei farmaci, soprattutto in caso di rigurgiti persistenti e scarsa crescita.

Esistono diverse formule "anti-rigurgito", che si differenziano tra loro per tipo d'ispessente (farina di carruba o tapioca, amido di riso, mais o patata), proteine (prevalenza di caseina o siero-proteine, grado d'idrolisi) ed altri componenti (per esempio, prebiotici, beta-palmitato e quantità di lattosio). Alcune formule ispessite, così come altre idrolisate, hanno mostrato una riduzione del numero dei rigurgiti e dei sintomi associati.

Nel caso delle formule idrolisate l'efficacia clinica può essere riportata anche in pazienti con negatività ai test allergologici ed è correlabile ad un più rapido svuotamento gastrico.

La "terapia posturale" si basa sulla riduzione degli episodi di RGE in posizione prona e in decubito laterale sinistro rispetto alla posizione supina e decubito laterale destro.

Tuttavia, la posizione supina è da consigliarsi in tutti i lattanti, nei primi 6 mesi di vita, per ridurre il rischio di SIDS. L'elevazione della testa durante il sonno è spesso consigliata, così come l'evitare di sdraiarsi a breve distanza dai pasti, anche in assenza di chiare evidenze scientifiche.

I dati attualmente disponibili relativi all'utilizzo di antiacidi (a base di idrossido di alluminio) e di sucralfato nei bambini con MRGE sono troppo limitati per raccomandarne l'utilizzo.

L'uso dei procinetici per la terapia della MRGE in età pediatrica non è raccomandato per i possibili effetti collaterali (neurologici e cardiologici) e per la scarsa evidenza di efficacia.

L'alginato di sodio può agire con effetto meccanico gastrico sulla riduzione dei rigurgiti (in particolare dei reflussi prossimali) e può essere indicato, per la sua rapidità di azione, nel RGE occasionale o nel RGE senza gravi complicanze.

Il Baclofen è un agonista recettoriale dell'acido gamma-aminobutirrico usato per ridurre la spasticità nei pazienti neurologici.

Esso riduce il numero dei rilassamenti transitori del LES e dei reflussi acidi, accelerando lo svuotamento gastrico, con miglioramento dei sintomi negli adulti.

L'alta incidenza di effetti collaterali riportati in alcuni studi ne impedisce una raccomandazione di utilizzo attuale. Secondo le linee guida ESPGHAN, NASPGHAN (2) e AAP (3), i farmaci acido-inibitori, cioè H₂-antagonisti (sostanzialmente ranitidina) e PPI, sono da riservarsi solo in presenza di pirosi o diagnosi strumentale di MRGE.

La ranitidina (al dosaggio di 5-10 mg/kg/die in 2-3 somministrazioni) sopprime (parzialmente) la secrezione acida gastrica e per un periodo di tempo breve (4-8 ore circa) ed è associata spesso a tachiflassi. I PPI sono superiori agli H₂-antagonisti nel ridurre i sintomi da MRGE e nel permettere la guarigione delle complicanze. I PPI inibiscono sia la secrezione gastrica basale che quella postprandiale, determinano una soppressione più prolungata rispetto agli H₂-antagonisti (circa 16 ore) e non sono associati a tachiflassi.

In Europa solo l'omeprazolo e l'esomeprazolo sono approvati per la terapia della MRGE e solo in bambini di età superiore a 12 mesi di vita. I PPI dovrebbero essere somministrati al dosaggio iniziale di 0.7-1 mg/kg/die (con possibile aumento della dose se comprovata persistenza della MRGE), 30 minuti prima del pasto del mattino (ed eventualmente serale se RGE notturno), per 2-3 mesi, con sospensione graduale (2, 22).

Non è raccomandabile nel lattante e nel bambino piccolo una terapia empirica (cioè solo sulla base dei sintomi) con questi farmaci sia per l'alta probabilità di RGE fisiologico, sia per l'importanza dell'acido nella digestione (specialmente delle proteine) e nella barriera naturale difensiva (dalle infezioni), sia per i possibili effetti collaterali. Sono stati più frequentemente

segnalati per i farmaci acido-inibitori diarrea, stipsi, nausea, cefalea, ipergastrinemia con sviluppo di polipi gastrici (iperplastici), ipomagnesemia, aumentato rischio di infezioni (in particolare respiratorie, gastroenteriche e da *Clostridium difficile*) e possibile aumento di allergie e di fratture.

La terapia chirurgica antireflusso è indicata solo nei casi di MRGE grave refrattaria ad adeguata terapia medica acido-inibitoria o in presenza di un'ernia voluminosa o paraesofagea o di complicanze potenzialmente letali (per esempio ripetute polmoniti *ab-ingestis*).

BIBLIOGRAFIA

- (1) Sherman P, Hassal E, Fagundes-Neto U, et al. *A global evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in children*. Am J Gastroenterol 2009; 104: 1278-1295.
- (2) Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. *Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49: 498-547.
- (3) Lightdale JR, Gremse DA; Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician*. Pediatrics 2013; 131: 1684-1695.
- (4) National Institute of Health and Care Excellence (NICE). *Clinical Knowledge Summaries on Gastroesophageal reflux disease in children*. Available at www.nice.org.uk/guidance/NG1.
- (5) Vandenplas Y, Hassall E. *Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35: 119-136.
- (6) Pasricha PJ. *Effect of Sleep on Gastroesophageal Physiology and Airway Protective Mechanisms*. Am J Med 2003;115:S114-118.
- (7) Tolia V, Vandenplas Y. *Systematic review: the extra-oesophageal symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in children*. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 258-272.
- (8) Salvatore S, Arrigo S, Luini C, et al. *Esophageal impedance in children: symptom-based results*. J Pediatr 2010; 157: 949-954.
- (9) Salvatore S, Hauser B, Vandemaele K, et al. *Gastroesophageal reflux disease in infants: how much is predictable with questionnaires, pH-metry, endoscopy and histology?* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40: 210-215.
- (10) Ghaem M, Armstrong KL, Trocki O, et al. *The sleep patterns of infants and young children with gastro-oesophageal reflux*. J Paediatr Child Health 1998; 34: 160-163.
- (11) Heine RG, Jaquier A, Lubitz L, et al. *Role of gastro-oesophageal reflux in infant irritability*. Arch Dis Child 1995; 73: 121-125.
- (12) Kahn A, Rebuffat E, Sottiaux M, et al. *Arousals induced by proximal esophageal reflux in infants*. Sleep 1991; 14 : 39-42.
- (13) Vandenplas Y, Deneyer M, Verlinden M, et al. *Gastroesophageal reflux incidence and respiratory dysfunction during sleep in infants: treatment with cisapride*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1989; 8: 31-36.
- (14) Kahn A, Rebuffat E, Sottiaux M, et al. *Lack of temporal relation between acid reflux in the proximal oesophagus and cardiorespiratory events in sleeping infants*. Eur J Pediatr 1992;151:208-212.
- (15) Sacre L, Vandenplas Y. *Gastroesophageal reflux associated with respiratory abnormalities during sleep*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1989; 9:28-33.
- (16) Paton JY, Macfadyen U, Williams A, et al. *Gastro-oesophageal reflux and apnoeic pauses during sleep in infancy - no direct relation*. Eur J Pediatr 1990;149:680-6.
- (17) Vandenplas Y, Hauser B. *Gastro-oesophageal reflux, sleep pattern, apparent life threatening event and sudden infant death. The point of view of a gastro-enterologist*. Eur J Pediatr 2000;159: 726-729.

- (18) Ammari M, Djeddi D, Leke A, et al. *Relationship between sleep and acid gastro-oesophageal reflux in neonates*. Journal of Sleep Research 2012;21: 80-86.
- (19) Machado R, Woodley FW, Skaggs B, et al. *Gastroesophageal Reflux Causing Sleep Interruptions in Infants*. JPGN 2013;56: 431-435.
- (20) Tobin JM, McCloud P, Cameron DJ. *Posture and gastro-oesophageal reflux: a case for left lateral positioning*. Arch Dis Child 1997;76: 254-358.
- (21) Berquist WE, Ament ME. *Upper GI function in sleeping infants*. Am Rev Respir Dis 1985; 131: 26-29.
- (22) Ward RM, Kearns GL. *Proton Pump Inhibitors in Pediatrics*. Pediatr Drugs 2013; 15: 119-131.

Terapia medica dei disturbi respiratori nel sonno

Medical therapy for sleep respiratory disorders

Maria Giovanna Paglietti, Francesca Petreschi, Alessandra Schiavino, Antonio Di Marco, Federica Porcaro, Claudio Cherchi, Valentina Negro, Renato Cutrera

U.O.C. Broncopneumologia - Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

Corrispondenza: Maria Giovanna Paglietti **email:** mgiovanna.paglietti@opbg.net

Riassunto: Negli ultimi 15 anni alcuni autori hanno iniziato a parlare di terapia medica nei disturbi respiratori del sonno di tipo ostruttivo in età pediatrica. La letteratura ha dimostrato, in trial terapeutici di 6-12 settimane, l'efficacia degli steroidi per via nasale e del montelukast per os nel migliorare i parametri polisomnografici ed i sintomi clinici; l'associazione dei due farmaci si è dimostrata ancora più efficace ed inoltre con una più pronta risposta clinica. Rimangono ancora dubbi sull'efficacia a lungo termine di tali farmaci e sulla loro sicurezza; sono necessari ulteriori studi in tal senso. È stata tentata anche la terapia con antistaminici, ma senza beneficio.

Vi sono alcuni studi che analizzano l'efficacia degli antibiotici come terapia medica nella sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS); tuttavia, i lavori sono pochi e al momento non vi è indicazione per tale classe di farmaci nell'OSAS, pur confermandosi la loro efficacia nelle tonsilliti ricorrenti.

La terapia medica rappresenta una scelta di prima linea nei confronti dell'OSAS lieve, nel caso di ipertrofia adeno-tonsillare in cui vi sia controindicazione all'intervento chirurgico o in cui vi sia la recidiva dei disturbi respiratori nel sonno post-intervento. Certamente al momento tale indicazione è piuttosto disattesa.

È quindi importante non solo diffondere la conoscenza dei disturbi respiratori nel sonno nell'ambito della pediatria, ma anche assicurare i pediatri circa un iniziale approccio farmacologico per l'OSAS.

Parole chiave: OSAS, bambini, steroidi, antileucotrieni

Summary: Over the past 15 years, some authors have been proposing medical therapy for obstructive sleep respiratory disturbances in children. In therapeutic trials of 6 to 12 weeks, literature has shown the efficacy of nasal steroids and oral montelukast in improving polysomnographic parameters and clinical symptoms; the association of these two drugs has proved to be even more effective and with a more prompt clinical response.

There are still doubts about the long-term efficacy of these drugs and their safety; further studies are needed.

Therapy with antihistamines has also been tried, but without any benefit.

There are some studies that analyze the efficacy of antibiotics as medical therapy for Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS): however, publications on this topic are few and there is currently no indication for these drugs in OSAS, although their effectiveness is confirmed in recurrent tonsillitis.

Medical therapy is the first-line choice for mild OSAS and in cases of adenotonsillary hypertrophy in which there is contraindication to surgical intervention or recurrence of respiratory disturbances during the post-surgery sleep. Actually, at present this indication is quite neglected.

It is therefore important not only to spread the knowledge of respiratory disturbances during sleep within the pediatric community, but also to reassure pediatricians about the initial pharmacological approach to OSAS.

Key words: OSAS, children, steroids, leukotriene modifier

Vi sono diverse terapie disponibili per i bambini con disturbi respiratori nel sonno ed in particolare per quelli affetti dalla sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) (1).

Se i pilastri terapeutici nel bambino sano rimangono l'adeno-tonsillectomia (T&A) o la ventilazione meccanica a pressione positiva continua (CPAP), sono disponibili diversi trattamenti, chirurgici o meno, che possono essere utilizzati in base all'età del paziente, alla presenza o meno di situazioni cliniche sottostanti ed al grado di severità della patologia.

L'approccio terapeutico è ovviamente diversificato e rivolto a risolvere comunque il problema prioritario, quello respiratorio, ma con opzioni diverse a seconda della specifica situazione in

cui il paziente viene inquadrato. Il quadro eziopatogenetico dell'OSAS è molto articolato, ma la letteratura più recente ha evidenziato 4 fenotipi principali che la caratterizzano: 1) quello meccanico, ostruttivo, tipico dell'ipertrofia adeno-tonsillare; 2) quello malformativo, tipico delle malocclusioni e/o delle sindromi caratterizzate da anomalie cranio-facciali; 3) quello metabolico, tipico dell'obesità; 4) quello neuromuscolare, più recente, caratteristico di tutte le forme di patologia legate alle alterazioni dell'unità motoria (2).

Alcuni pazienti possono avere più di un fattore che contribuisce all'OSAS, ma è ovvio che la terapia dovrà essere orientata verso il fattore eziopatogenetico più significativo.

La terapia medica trova il proprio spazio in tutte le forme d'ipertrofia adeno-tonsillare di entità lieve-moderata che non abbiano un'indicazione chirurgica o anche nelle forme più severe in cui però l'intervento di adeno-tonsillectomia sia controindicato; sicuramente vi è indicazione nell'OSAS persistente dopo intervento di T&A e in tutte le situazioni in cui la terapia medica può avere lo scopo di ridurre lo stato di flogosi sia locale, sia sistemica.

Le indicazioni della terapia farmacologica sono quindi il controllo della flogosi e la riduzione dell'ipertrofia del tessuto linfatico. I farmaci maggiormente utilizzati sono quindi quelli ad effetto antinfiammatorio (corticosteroidi ed anti leucotrieni) ed antinfettivo (antibiotici).

Il primo studio che valuta gli steroidi come terapia dell'OSAS è quello di Brouillette e collaboratori del 1997 che, dimostrando l'inefficacia del trial terapeutico, in qualche modo boccia inizialmente questa classe di farmaci (3). In realtà lo studio, condotto in aperto su un campione di soli 9 bambini fra 1 e 12 anni di età con ipertrofia adeno-tonsillare e candidati all'intervento di adeno-tonsillectomia, valuta l'effetto di un ciclo molto breve (5 giorni) di prednisone per via orale; poiché un solo paziente su nove mostra un miglioramento tale da evitare l'intervento e in realtà non vi sono miglioramenti clinici e polisonnografici, la conclusione degli autori è che questo breve ciclo di terapia con prednisone si è rivelato inefficace nel trattare l'OSAS.

Ma la strada della terapia medica era stata comunque aperta e da allora molti altri studi sono stati dedicati all'argomento e fundamentalmente hanno valutato il ruolo della terapia medica con corticosteroidi topici nelle forme di OSAS da ipertrofia adeno-tonsillare di entità lieve o moderata. Lo stesso gruppo canadese di Brouillette e collaboratori nel 2001 ha pubblicato uno studio in doppio cieco *versus* placebo su una popolazione di bambini fra 1 e 10 anni di età con ipertrofia adeno-tonsillare, segni e sintomi clinici di OSAS e quadro di apnee di entità lieve-moderata, in attesa di eseguire adeno-tonsillectomia (4).

Tredici bambini sono stati trattati per la prima settimana con 2 spruzzi al giorno di Fluticasone proprionato 50 µg per via nasale e per le successive 5 settimane con uno spruzzo al giorno, mentre 12 bambini sono stati trattati con placebo. Dopo 6 settimane il gruppo trattato mostrava un significativo miglioramento dei parametri polisonnografici senza tuttavia una corrispondente riduzione delle dimensioni delle tonsille e delle adenoidi.

Gli autori concludevano comunque che la terapia è praticabile perché gravata da pochi effetti collaterali, in quanto la dose dello steroide era bassa e l'assorbimento per via sistemica era verosimilmente minimo anche per la ridotta area della mucosa nasale.

Un ulteriore studio in doppio cieco con corticosteroidi topici è stato condotto nel 2007 da un gruppo di Brescia (5). Due gruppi di 30 bambini con ipertrofia adenoidea al III stadio (75% di spazio del rinofaringe occupato) sono stati trattati rispettivamente con mometasone furoato (50 µg/die per narice) o con placebo per 40 giorni.

Questa prima fase dello studio ha evidenziato l'efficacia della terapia topica nel ridurre le dimensioni delle adenoidi e la severità dei sintomi in 21 pazienti su 30.

È stata poi condotta una seconda fase dello studio sui bambini del gruppo trattato che avevano mostrato un miglioramento significativo dei sintomi.

Essi sono stati suddivisi in 2 sottogruppi che praticavano per 3 mesi la seguente terapia: il gruppo A (11 pazienti) continuava la terapia con mometasone a giorni alterni per 2 settimane al mese, mentre il gruppo B (10 pazienti) continuava il trattamento con mometasone tutti i giorni per 2 settimane al mese. I pazienti del gruppo B hanno avuto un *follow-up* migliore rispetto ai pazienti del gruppo A in quanto i risultati ottenuti si sono stati mantenuti nel tempo.

Gli autori concludevano che il mometasone furoato per via topica può essere considerato utile nel ridurre le dimensioni delle adenoidi e la severità dei sintomi legata all'ipertrofia adenoidica, che la somministrazione nasale è sicura, riproducibile, facile da praticare e ben tollerata dai pazienti pediatrici, che l'uso quotidiano per 2 settimane al mese dopo l'iniziale periodo di trattamento sembra essere lo schema di mantenimento ideale e che ovviamente le indicazioni per l'adenoidectomia rimangono invariate per coloro che non rispondono alla terapia.

Le linee guida ufficiali dell'*American Academy of Pediatrics*, oramai non più recentissime, riguardo agli steroidi topici per via nasale affermano che essi possono essere prescritti nei bambini con OSAS lieve nei quali l'adenotonsillectomia sia controindicata o in coloro che mostrano OSAS lieve persistente dopo l'intervento (6). Gli esperti affermano che certamente tale terapia è meno invasiva rispetto alla chirurgia ed alla CPAP e che quindi può essere prescritta, sebbene sia meno efficace e manchino lavori sull'efficacia a lungo termine.

L'altro gruppo di farmaci ad effetto antinfiammatorio preso in considerazione dalla letteratura nella terapia medica dell'OSAS pediatrica è rappresentato dagli antileucotrieni o, meglio, dagli antagonisti recettoriali dei leucotrieni; tra essi, la molecola più conosciuta è il montelukast, che rappresenta uno dei cardini della terapia nella rinite allergica e nell'asma bronchiale.

L'ipotesi patogenetica a sostenere l'impiego del montelukast nella terapia dell'ipertrofia adenotonsillare è giustificata dal riscontro di una super-espressione di recettori per leucotrieni nei tessuti linfatici (tonsille e adenoidi) dei soggetti con OSAS, ipotizzando che il processo infiammatorio dovuto alla continua stimolazione meccanica dei tessuti del rinofaringe provocata dalle vibrazioni del russamento comporti una *up-regulation* e quindi un aumento di concentrazione dei leucotrieni, con conseguente incremento di volume delle stesse strutture (7).

La terapia con antagonisti recettoriali dei leucotrieni interferirebbe quindi su tale processo di incremento di volume legato alla super-espressione dei leucotrieni.

Lo stesso gruppo di lavoro ha pubblicato l'anno seguente uno studio condotto in aperto su bambini fra 2 e 10 anni di età con apnea lieve [indice di apnea/ipopnea (AHI) ≥ 1 ma ≤ 5] (8).

Un campione di 24 bambini affetti da OSAS e trattati con montelukast per 16 settimane è stato confrontato con un gruppo di 16 bambini con le stesse caratteristiche cliniche non trattati.

I risultati hanno dimostrato un significativo miglioramento sia degli indici polisomnografici, sia in termini di riduzione volumetrica delle tonsille e delle adenoidi.

Gli stessi autori concludevano però che è necessario uno studio in doppio cieco per corroborare il dato e poter stabilire solidamente che la strategia terapeutica con anti-infiammatori possa essere utile nei bambini con un indice di apnea/ipopnea (AHI) troppo lieve per necessitare di T&A. Pertanto, hanno effettuato uno studio in doppio cieco verso placebo su due gruppi di 23 bambini ciascuno, confermando che 12 settimane di terapia con montelukast in soggetti con OSAS moderata riducono significativamente l'entità del disturbo respiratorio e il volume delle adenoidi (9).

Uno studio molto recente condotto da otorinolaringoiatri cinesi su pazienti con OSAS lieve già sottoposti a T&A ha confermato tale dato (10).

I 58 pazienti collaboranti e con AHI fra 1 e 5 sono stati suddivisi in due gruppi sovrapponibili come caratteristiche cliniche e polisomnografiche.

Il gruppo trattato con montelukast per 12 settimane ha mostrato un significativo miglioramento dell'AHI, del nadir della saturazione di ossigeno e dei sintomi espressi in un questionario validato. Gli autori concludevano che il montelukast può migliorare i disturbi del sonno in bambini con OSAS persistente dopo T&A. Nel 2014 il gruppo di Gozal ha pubblicato il primo studio retrospettivo (2007-2012) in cui si utilizzava una terapia medica combinata di steroidi topici per via nasale e montelukast per os (11). In particolare, 752 bambini di 2-14 anni affetti da OSAS hanno ricevuto tale combinazione di farmaci, con normalizzazione dei parametri polisomnografici nel 62% dei casi e beneficio clinico in oltre l'80%.

Il 17.1% dei pazienti non ha riscontrato benefici o addirittura ha mostrato peggioramento dei parametri polisomnografici; fra questi, erano molto più rappresentati i pazienti di età maggiore e gli obesi. Gli autori concludevano che l'associazione di steroidi e montelukast è un'efficace alternativa alla chirurgia nei pazienti con OSAS lieve, specie se piccoli di età e non obesi.

Tuttavia, ritenevano necessario uno studio randomizzato multicentrico per avvalorare il dato. È del 2017 uno studio prospettico per valutare la validità della terapia combinata, anch'esso condotto da colleghi otorinolaringoiatri cinesi (12). Tale studio è stato effettuato su 195 bambini senza allergia, asma, malformazioni cranio-facciali o patologie congenite né acute in atto, affetti da OSAS lieve diagnosticata mediante polisonnografia durante il periodo settembre 2011-settembre 2015. La popolazione è stata suddivisa in modo casuale in 3 gruppi: al gruppo A è stato prescritto montelukast per 12 settimane, al gruppo B mometasone furoato 50 µg al giorno per via nasale per 12 settimane ed al gruppo C entrambe le terapie per lo stesso periodo. I risultati mostravano che, come già evidenziato nei lavori precedenti, sia la terapia steroidea (63.1%) sia la terapia con anti-leucotrienici (62.4%) erano efficaci nel ridurre i parametri polisunnografici e le dimensioni delle adenoidi alla radiografia dell'epifaringe; non vi era tuttavia una differenza statisticamente significativa fra i due trattamenti.

Invece nel gruppo C, che era stato trattato con la terapia combinata, il tasso di efficacia era significativamente più elevato (73.7%) rispetto ai due gruppi in monoterapia e soprattutto la risposta relativamente a durata di russamento, apnee e sonno disturbato era nettamente più rapida.

Gli autori, pur riconoscendo che lo studio non era in doppio cieco, affermavano che i due farmaci anti-infiammatori in combinazione rappresentano una nuova, sicura ed efficace terapia nei bambini con OSAS lieve; peraltro, la loro combinazione consente una più rapida risposta clinica. La Task Force della *European Respiratory Society* sulla diagnosi ed il trattamento dei disturbi respiratori nel sonno di tipo ostruttivo in età pediatrica (2-18 anni) ha sostanzialmente concluso che gli steroidi nasali e/o il montelukast somministrati per 6-12 settimane hanno prodotto una riduzione della gravità dell'OSAS lieve-moderata, con un'efficacia minore per i soggetti obesi e quelli di età superiore a 6 anni, che non vi sono dati circa la riduzione della morbilità relativa ai disturbi respiratori nel sonno con queste terapie e che il montelukast è ben tollerato e gli steroidi topici possono essere utilizzati dopo i 2 anni (13).

L'efficacia a lungo termine e la sicurezza nel tempo di tali farmaci non sono ancora state adeguatamente studiate e questo ne limita ancora l'uso in alcuni operatori sanitari.

Altre classi di farmaci sono state prese in considerazione nel trattamento dell'OSAS pediatrica. Gli antistaminici sono stati utilizzati in pazienti con rinite allergica, considerando che l'ostruzione nasale dovuta alla congestione è un fattore causale nell'aumentare le resistenze delle vie aeree e nel determinismo della sindrome ostruttiva. Lo steroide nasale determina un miglioramento dei parametri polisunnografici e dei sintomi diurni nei pazienti trattati rispetto ai controlli, ma l'aggiunta di desloratidina per os non modifica i risultati rispetto ai soggetti trattati con placebo (14). Alcuni autori si sono dedicati alla valutazione del ruolo terapeutico degli antibiotici nella terapia dell'OSAS, basata sul razionale che una certa componente dell'ipertrofia adenotonsillare possa essere attribuita a processi infettivi dei tessuti sostenuti dagli agenti batterici più spesso implicati nelle infezioni delle alte vie respiratorie, in particolare delle tonsille, come lo *Streptococcus* β-emolitico di gruppo A, lo *Streptococcus pneumoniae* e l'*Haemophilus influenzae*.

In uno studio americano, partendo dalla certezza dell'efficacia della terapia antibiotica nelle tonsilliti ricorrenti, gli autori hanno effettuato uno studio prospettico ed in doppio cieco su 22 bambini fra 2 e 12 anni con ipertrofia adenotonsillare ed OSAS (15).

Il gruppo 1 riceveva azitromicina (12 mg/kg 2 volte a settimana per 30 giorni), mentre il gruppo 2 placebo. I parametri polisunnografici mostravano un miglioramento, ma non significativo, nel gruppo dei trattati rispetto ai controlli e soltanto un bambino su 11 (9%) otteneva una normalizzazione degli stessi. Il beneficio dell'Azitromicina, a detta degli autori, è così modesto da non rappresentare una valida alternativa alla terapia chirurgica.

Uno studio più recente effettuato in bambini con ipertrofia adenotonsillare e sintomi clinici di OSAS raccolti mediante un questionario prima, durante e dopo il trattamento ha confrontato il fluticasone per via nasale con l'azitromicina (16).

Entrambi i gruppi presentavano un miglioramento dei sintomi, ma l'antibiotico sembrava essere più efficace. L'effetto sembrava però essere più evidente a breve termine.

Peraltro, la mancanza di un criterio oggettivo come la polisonnografia rende poco attendibile il dato. Un breve accenno va riservato alle medicine cosiddette non convenzionali o complementari. I lavori in tal senso riguardano prevalentemente la popolazione adulta ed i dati di efficacia sono comunque scarsi. Tuttavia, il loro impiego è molto diffuso, come riferisce uno studio della *Mayo Clinic*, in cui addirittura il 58% dei pazienti affetti da OSAS riferisce di aver utilizzato medicine complementari (17). Il dato deve certamente indurre ad un'attenta riflessione tutti coloro che si occupano di disturbi respiratori nel sonno.

CONCLUSIONI

La letteratura ha identificato la terapia medica come prima linea di trattamento delle OSAS lievi, nel caso di ipertrofia adeno-tonsillare in cui vi sia controindicazione all'intervento di adeno-tonsillectomia o in cui vi sia la recidiva post-intervento.

I farmaci risultati efficaci sono gli steroidi topici per via nasale ed il montelukast per os. Certamente al momento tale indicazione è piuttosto disattesa anche perché gli studi sono a breve termine e non vi sono dati circa la sicurezza a lungo termine della terapia medica. È, quindi, non solo importante diffondere la conoscenza dei disturbi respiratori nel sonno nell'ambito della pediatria, ma anche rassicurare i pediatri circa un iniziale approccio farmacologico per l'OSAS.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Cielo CM, Gungor A. *Treatment options for pediatric obstructive sleep apnea*. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2016; 46: 27-33.
- (2) Schwengel DA, Dalesio NM, Stierer TL. *Pediatric obstructive sleep apnea*. *Anesthesiology Clin* 2014; 32: 237-261.
- (3) Al-Ghamdi SA, Manoukian JJ, Morielli A, et al. *Do systemic corticosteroids effectively treat obstructive sleep apnea secondary to adenotonsillar Hypertrophy?* *Laryngoscope* 1997; 107: 1382-1387.
- (4) Brouillette RT, Manoukian JJ, Ducharme FM, et al. *Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea*. *J Pediatr* 2001; 138: 838-844.
- (5) Berlucchi M, Salsi D, Valetti L, et al. *The role of mometasone furoate aqueous nasal spray in the treatment of adenoidal hypertrophy in the pediatric age group: preliminary results of a prospective, randomized study*. *Pediatrics* 2007; 119: e1392-e1397.
- (6) Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. *Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. *Pediatrics* 2012; 130: 576-584.
- (7) Goldbart AD, Goldman JL, Li RC, et al. *Differential expression of cysteinyl leukotriene receptors 1 and 2 in tonsils of children with obstructive sleep apnea syndrome or recurrent infection*. *Chest* 2004; 126: 13-18.
- (8) Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC, et al. *Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children*. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 364-370.
- (9) Goldbart AD, Greenberg-Dotan S, Tal A. *Montelukast for children with obstructive sleep apnea: a Double-blind, placebo-controlled study*. *Pediatrics* 2012; 130: e575-e580.
- (10) Wang B, Liang J. *The effect of montelukast on mild persistent OSA after adenotonsillectomy in children: a preliminary study*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 156: 952-954.
- (11) Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Bandla HPR, et al. *Antiinflammatory therapy outcomes for mild OSA in Children*. *Chest* 2014; 146: 88-95.
- (12) Yang D-Z, Liang J, Zhang F, et al. *Clinical effects of montelukast sodium combined with inhaled corticosteroids in the treatment of OSAS children*. *Medicine* 2017; 96: 1-5.

- (13) 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.
- (14) Acar M, Cingi C, Sakallioğlu O, et al. *The effects of mometasone furoate and desloratidine in obstructive sleep apnea syndrome patients with allergic rhinitis.* Am J Rhinol Allergy 2013; 27: 113-116.
- (15) Don DM, Goldstein NA, Crockett DM, et al. *Antimicrobial therapy for children with adenotonsillar hypertrophy and obstructive sleep apnea: a prospective randomized trial comparing azithromycin vs placebo.* Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 133: 562–568.
- (16) Jazi SM, Barati B, Kheradmand A. *Treatment of adenotonsillar hypertrophy: a prospective randomized trial comparing azithromycin vs. fluticasone.* J Res Med Sci 2011; 16: 1590-1597.
- (17) Sood A, Narayanan S, Wahner-Roedler DL, et al. *Use of complementary and alternative medicine treatments by patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome.* J Clin Sleep Med 2007; 3: 575-579.

Disturbi respiratori nel sonno: indicazioni alla CPAP

Sleep disordered breathing: indications for CPAP

Martino Pavone, Elisabetta Verrillo, Serena Caggiano, Alessandro Onofri, Virginia Mirra, Nicola Ullmann, Maria Beatrice Chiarini Testa, Renato Cutrera

UOS Medicina del Sonno e Ventilazione a Lungo Termine

UOC Broncopneumologia

Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS Roma

Corrispondenza: Martino Pavone email: martino.pavone@opbg.net

Riassunto: Le principali indicazioni al trattamento con ventilazione a pressione positiva continua (CPAP) nella sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) in età pediatrica comprendono: 1) non indicazione al trattamento chirurgico; 2) OSAS residua persistente dopo intervento chirurgico; 3) trattamento chirurgico ritardato; 4) indicazione ad intervento chirurgico ma opposizione da parte del paziente o della famiglia alla procedura; 5) OSAS complessa; 6) OSAS ad alto rischio di complicanze anestesologiche.

Parole chiave: Apnee ostruttive nel sonno; ventilazione non invasiva, CPAP

Summary: The main indications for continuous positive airway pressure (CPAP) treatment of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in children include: 1) no indication for surgical treatment; 2) residual persistent OSAS after surgery; 3) delayed surgical treatment; 4) patient's or family's opposition to the surgical procedure; 5) complex OSAS; and 6) OSAS at high risk of anesthesiological complications.

Key words: Obstructive sleep apnea, non-invasive ventilation, CPAP

INTRODUZIONE

Il crescente interesse nel campo dei disturbi respiratori nel sonno (DRS) in età pediatrica sta determinando l'identificazione di un numero sempre maggiore di bambini che richiedono ventilazione non invasiva (NIV) a pressione positiva alle vie aeree (1). In rapporto alla vasta esperienza nel trattamento degli adulti, un numero crescente di centri in Italia ha esperienza sull'uso di tale tecnica in ambito pediatrico (1, 2). Il successo nella gestione di un programma di trattamento con NIV richiede un approccio specialistico personalizzato che coinvolga il paziente e la sua famiglia (3, 4).

Nell'ambito dei DRS, il quadro nosografico più conosciuto è rappresentato dalla sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS). L'*American Academy of Paediatrics* definisce l'OSAS come un disordine respiratorio caratterizzato da ostruzione intermittente delle vie aeree superiori, parziale o completa, che altera la normale ventilazione durante il sonno e l'architettura del sonno (5). La prevalenza stimata è del 2-4% (6, 7). La causa più frequente di OSAS in età pediatrica è rappresentata dall'ipertrofia adeno-tonsillare, anche se altri fattori come l'obesità, le anomalie cranio facciali e le malattie neuromuscolari rappresentano importanti fattori di rischio per sviluppare OSAS (8). I sintomi più comunemente riportati comprendono russamento, respirazione difficoltosa (laboriosa), apnee testimoniate da un osservatore, sonno disturbato e problemi neuro-comportamentali diurni. Possibili complicanze comprendono problematiche metaboliche, cardiovascolari, neuro-cognitive e comportamentali (5).

Il *gold standard* per la diagnosi di DRS è rappresentata dalla poli-sonnografia (PSG) (5). Tale esame permette la diagnostica differenziale tra i diversi DRS, consente di esprimere un giudizio oggettivo circa l'entità del disturbo respiratorio e permette di valutare il rischio peri-operatorio. L'esame consente inoltre di ottenere un valore "baseline" utile nella valutazione di *follow up* del paziente finalizzata alla verifica dell'efficacia del trattamento effettuato (9).

In età pediatrica esistono dati sempre più convincenti circa l'impiego di corticosteroidi topici

e/o anti-leucotrienici e di trattamenti ortodontici per la gestione dell'OSAS (5, 10, 11). L'adeno-tonsillectomia è considerata la terapia di prima linea o comunque l'approccio terapeutico più comunemente usato in età pediatrica (5). Rimane un sottogruppo di bambini che continuano a presentare OSAS rilevanti, nonostante l'intervento chirurgico. Per questi bambini è necessario un trattamento aggiuntivo. Al momento, la ventilazione a pressione positiva continua alle vie aeree (CPAP) rappresenta la principale opzione terapeutica in bambini nei quali non è stato ottenuto un beneficio clinico mediante l'adeno-tonsillectomia (10, 11).

CRITERI POLISONNOGRAFICI E INDICAZIONE ALL'USO DELLA CPAP

Riguardo l'età pediatrica esistono dati di normalità circa i parametri poli-sonnografici (12). Per quantificare il livello di gravità dell'OSAS, tra i diversi parametri polisonnografici le linee guida dell'*American Academy of Sleep Medicine* (AASM) del 2008 suggeriscono l'impiego del *Respiratory Disturbance Index* [RDI: totale di apnee, ipopnee e *Respiratory Events Related Arousals* (RERAs) per ora di sonno] (13). Mediante questo indice, l'OSAS è classificata come lieve, moderata e grave secondo i seguenti criteri:

negli adulti, lieve con RDI da cinque a ≤ 15 , moderata con RDI 15-30 e grave con RDI > 30 ; nei bambini di età < 12 anni, lieve con RDI da 1 a < 5 , moderata con RDI da 5 a < 10 e grave con RDI > 10 .

L'OSAS grave è destinata al trattamento ventilatorio quando indicato. Le principali indicazioni al trattamento con CPAP dell'OSAS in età pediatrica comprendono: 1) non indicazione al trattamento chirurgico; 2) OSAS residua persistente dopo intervento chirurgico; 3) trattamento chirurgico ritardato; 4) indicazione d'intervento chirurgico ma opposizione da parte del paziente o della famiglia alla procedura; 4) OSAS complessa; 5) OSAS ad alto rischio di complicanze anestesiolgiche (5, 11, 12).

MODALITÀ DI VENTILAZIONE A PRESSIONE POSITIVA (CPAP O BPAP)

Il bambino affetto da OSAS presenta un'alterata pervietà delle vie aeree superiori durante il sonno. Questa condizione ha una patogenesi multifattoriale nella quale, a fattori di probabile natura genetica ed ormonale, si associano una maggiore collassabilità delle vie aeree e spesso condizioni favorevoli l'ostruzione del lume delle vie aeree quali ipertrofia adeno-tonsillare, obesità, malattie neuromuscolari e malformazioni cranio-facciali (3, 4). I disturbi tendono ad essere prevalentemente presenti in fase di sonno REM, stadio nel quale il *drive* ventilatorio, il tono muscolare, i volumi polmonari e l'attività muscolare diaframmatica risultano ridotti (3, 4). La ventilazione a pressione positiva a livello delle vie aeree favorisce la distensione delle stesse nel tratto collassabile, esercitando un effetto di *stent* meccanico e favorendo così il mantenimento della loro pervietà (14, 15).

La ventilazione a pressione positiva continua (CPAP) è una modalità spontanea di ventilazione con lavoro respiratorio totalmente a carico del paziente. Si basa sull'erogazione alle vie aeree di una pressione positiva predefinita e costante per l'intero ciclo respiratorio. La CPAP agisce elevando la pressione intra-luminale delle vie aeree superiori a livelli maggiori rispetto a quelli della pressione transmurale critica che determina il collasso delle vie aeree superiori. La CPAP, liberando una pressione distendente continua, favorisce il reclutamento alveolare e l'aumento della capacità funzionale residua. Ciò migliora l'ossigenazione e, scaricando il lavoro dei muscoli inspiratori, riduce il lavoro respiratorio. Le pressioni che generalmente sono impiegate in modalità CPAP variano tra 5 e 12 cmH₂O (14-17).

La ventilazione a pressione positiva bilivello (BPAP) rappresenta un'ulteriore opzione terapeutica nella gestione del paziente con OSAS, in quanto si basa sull'erogazione di un supporto respiratorio a 2 differenti livelli di pressione positiva. Il principio sul quale si basa questa metodica è quello per il quale la pressione necessaria a mantenere pervie le vie aeree è differente nell'ambito dello stesso ciclo respiratorio e richiede valori superiori in fase inspiratoria e mi-

norì in fase espiratoria. Mediante BPAP è possibile, di conseguenza, regolare separatamente una pressione positiva espiratoria (EPAP, CPAP, PEEP) piú bassa e una pressione positiva inspiratoria (IPAP, PIP) piú alta. Il volume corrente generato sar  la risultante delle resistenze al flusso del circuito del ventilatore, di ogni limitazione al flusso aereo e della compliance polmonare e della gabbia toracica. La pressione espiratoria, se utilizzata con un circuito munito di adeguata porta espiratoria, consente di:

- eliminare piú agevolmente l'aria espirata;
- prevenire il *re-breathing* della CO₂;
- mantenere pervie le vie aeree superiori;
- favorire il reclutamento degli alveoli e dei distretti polmonari;
- aumentare la capacit  funzionale residua;
- ridurre la tendenza alla formazione di micro- e macro-atelettasie.

Il ventilatore meccanico possiede un motore generatore di flussi, solitamente una turbina, che   in grado di somministrare un flusso molto elevato. Tale flusso s'inserisce nell'atto inspiratorio del paziente, amplificandolo ed aumentandone l'efficacia. La ventilazione in BPAP, pertanto, potenzia l'atto respiratorio spontaneo e deve essere il piú possibile sincrona con lo sforzo del paziente. Il compito del clinico   quello di determinare l'entit  del lavoro a carico del ventilatore meccanico e a tal fine viene impostato il livello di pressione da raggiungere. Generalmente la pressione inspiratoria viene regolata tra 6 e 14 cmH₂O e la pressione tele-espiratoria tra 3 e 5 cmH₂O. (14-17).

COME INIZIARE LA CPAP

L'approccio clinico al bambino che necessita di trattamento con CPAP varia in base all'et , allo sviluppo cognitivo e all'atteggiamento suo e della famiglia (3, 4, 14-17). Un approccio positivo da parte del team che gestisce il programma di ventilazione   fondamentale per lo sviluppo di un ambiente costruttivo e di sostegno per la famiglia (3, 4). Una volta che la famiglia ha deciso di procedere con la terapia con CPAP, il passo successivo dipender  dalla disponibilit  e dall'accettazione del bambino (3, 4, 16-18). Esperienze in letteratura riportano che circa il 74% dei bambini con necessit  di CPAP nasale sono in grado di accettare la maschera nasale e la pressione impostata al momento della diagnosi e la percentuale aumenta fino all'86% nel momento in cui si concede tempo per proseguire il training alla CPAP a domicilio (19). Anche quando la CPAP   accettata e tollerata rapidamente nel laboratorio del sonno, i genitori devono essere incoraggiati a fornire costante rafforzamento positivo nei confronti di questo nuovo comportamento da proseguire a domicilio.

Secondo l'esperienza di Kirk et al   necessario un tempo mediano di 68 (IQR, 43-108) giorni dalla diagnosi alla preparazione per la PSG di titolazione (4). Tipicamente, se il bambino non accetta la maschera al momento della diagnosi iniziale, dovr  essere adottato un approccio progressivo (3, 4, 18). Per alcuni bambini, ci  comporter  un primo approccio solo alla maschera nasale (senza reggi-maschera o copricapo). Una lenta e graduale tecnica di rinforzo positivo dovr  essere utilizzata per procedere attraverso le successive fasi di posizionamento della maschera nasale sul viso per periodi crescenti di tempo, aggiunta di reggi-maschera o copricapo ed infine aggiunta di pressione positiva attraverso il circuito (16-18).

STUDI POLISONNOGRAFICI PER LA TITOLAZIONE DEL VENTILATORE

La PSG   utilizzata anche per la procedura di titolazione della CPAP (5, 10, 11, 13). Un approccio consigliato   quello di eseguire una PSG di titolazione per identificare il livello ideale di pressione positiva da applicare quando il bambino mostra di tollerare la maschera per almeno 3 ore (4,4). Quando si ritiene che il bambino sia pronto allo studio di titolazione, la PSG potr  essere eseguita con due differenti procedure:

PSG di titolazione *split night*, in cui lo studio   suddiviso in due parti, di cui una durante la

quale il paziente è registrato in respiro spontaneo ed una durante la quale il paziente è registrato in trattamento con CPAP;

PSG di titolazione durante una notte completa, in cui lo studio di titolazione avviene per l'intera durata del sonno notturno.

È opinione degli autori che, per quanto dispendiosa in termini di tempo e costi, questa seconda modalità di titolazione fornisca informazioni più dettagliate circa la reale efficacia e/o *compliance* al trattamento.

RACCOMANDAZIONI PER LA TITOLAZIONE DELLA CPAP

La titolazione della CPAP è il processo attraverso cui il graduale aumento della PAP consente di ottenere l'eliminazione degli eventi respiratori. È importante dimostrare un adeguato supporto alle vie aeree, particolarmente durante il sonno REM per i motivi succitati. Alcuni studi hanno confermato l'efficacia della CPAP nasale anche nei bambini piccoli per il trattamento sia dell'OSAS diagnosticata con PSG, sia dei sintomi ad essa correlati. Tuttavia, l'adesione può essere una limitazione importante ad un utilizzo efficace della CPAP. Per questo motivo, la CPAP non è raccomandata come terapia di prima linea per l'OSAS quando l'adeno-tonsillectomia è un'opzione terapeutica.

Di seguito sono riportate in sintesi le principali raccomandazioni della task force sulla terapia con PAP dell'AASM del 2008 (13). Le raccomandazioni sulla titolazione della PAP sono limitate ai pazienti adulti (≥ 12 anni) e pediatrici (<12 anni) con OSAS e non si applicano ai pazienti con malattie neuromuscolari o polmonari intrinseche. Tutti i potenziali candidati per la titolazione della PAP devono ricevere una formazione adeguata, attraverso dimostrazioni pratiche, montaggio attento della maschera ed approccio progressivo che preceda la titolazione. La pressione CPAP deve essere aumentata fino a quando gli eventi respiratori ostruttivi (apnee, ipopnee, RERAs e russamento) vengano eliminati o sia stato raggiunto il massimo valore consigliato di CPAP. La pressione di partenza minima raccomandata è di 4 cmH₂O sia nei pazienti adulti sia in quelli pediatrici, mentre la massima consigliata è di 15 cmH₂O per i bambini <12 anni e 20 cmH₂O per pazienti di età ≥ 12 anni.

Non è possibile a priori determinare un livello di pressione efficace, anche se una CPAP di partenza più elevata può essere consigliabile per i pazienti con indice di massa corporea elevato. Si consiglia di eseguire, di volta in volta, aumenti pressori di almeno 1 cmH₂O e di mantenerli invariati per intervalli di tempo non inferiori a 5 minuti, con l'obiettivo di eliminare tutti gli eventi respiratori ostruttivi. Per i pazienti di età <12 anni, il valore deve essere aumentato se si osserva almeno una apnea ostruttiva, almeno una ipopnea, almeno 3 RERAs o russamento forte o univoco per almeno 1 minuto. Per i pazienti di età ≥ 12 anni, il valore deve essere aumentato se si osservano almeno 2 apnee ostruttive, almeno 3 ipopnee, almeno 5 RERAs o russamento forte o univoco per almeno 3 minuti. L'algoritmo di titolazione per gli studi CPAP *split-night* deve essere identico a quello degli studi CPAP notte completa.

Il passaggio dalla CPAP alla BPAP è consigliato se il paziente percepisce disagio o si mostra intollerante alle alte pressioni in CPAP o se persistono continui eventi respiratori ostruttivi nonostante 15 cmH₂O di CPAP durante lo studio di titolazione. In modalità BPAP, l'IPAP e/o EPAP, a seconda del tipo di evento respiratorio ostruttivo, devono essere aumentate fino a che i successivi eventi vengano eliminati (apnee, ipopnee, RERAs e russamento) o sia stata raggiunta la massima IPAP consigliata. Il livello di pressione minimo iniziale raccomandato per l'IPAP è di 8 cmH₂O e per l'EPAP di 4 cmH₂O, sia per i pazienti adulti sia per quelli pediatrici. L'IPAP massima consigliata è di 20 cmH₂O per i bambini <12 anni e di 30 cmH₂O per i pazienti di età ≥ 12 anni.

Non esiste un metodo efficace per determinare a priori il livello di IPAP o di EPAP, anche se un'IPAP o un'EPAP di partenza più elevate possono essere selezionate per i pazienti con un indice di massa corporea elevato. La pressione differenziale (IPAP – EPAP) minima consigliata è di 4 cmH₂O, mentre la massima consigliata è di 10 cmH₂O. L'IPAP e/o l'EPAP (a seconda del

tipo di evento ostruttivo respiratorio), analogamente a quanto descritto per la CPAP, devono essere aumentate di almeno 1 cmH₂O rispettivamente e mantenute invariate per un periodo non inferiore a 5 minuti, con l'obiettivo di eliminare gli eventi respiratori ostruttivi. Per i pazienti di età <12 anni, l'IPAP e/o l'EPAP devono essere aumentate se si osserva almeno una apnea ostruttiva, una ipopnea, 3 RERAs o almeno russamento forte o univoco per 1 minuto. Per i pazienti di età ≥12 anni, devono essere aumentate se si osservano almeno 2 apnee ostruttive, 3 ipopnee, 5 RERAs o russamento forte o univoco per almeno 3 minuti. Se sono presenti apnee centrali può essere utile inserire una frequenza respiratoria di backup. L'algoritmo di titolazione per studi BPAP *split-night* deve essere identico a quello degli studi BPAP notte completa.

CONTROVERSIE SULL'IMPOSTAZIONE DELLE PRESSIONI

Nel 2008 Carole Marcus, in una lettera all'editore di *Journal of Clinical Sleep Medicine* (26), ha formulato delle considerazioni circa le raccomandazioni pediatriche delle linee guida AASM per la titolazione della PAP (13). In particolare, ha posto l'accento sull'assenza di prove circa i valori massimi di pressione positiva da utilizzare. L'autrice ha sottolineato che non esistono elementi per giustificare valori di pressione di CPAP nasale inferiori nei bambini rispetto agli adulti. Il livello di pressione necessaria riguarda la collassabilità delle vie aeree superiori piuttosto che l'età di per sé, anche se si concorda con l'assunzione che la BPAP è probabilmente più facilmente tollerabile dalla maggior parte dei pazienti che necessitano di pressioni superiori a 15 cmH₂O. Nella stessa lettera, relativamente alla raccomandazione secondo la quale la CPAP deve essere aumentata se si osserva almeno una apnea ostruttiva per i bambini di età <12 anni o almeno 2 apnee ostruttive per i pazienti di età ≥12 anni, l'autrice ha sottolineato che la formulazione della raccomandazione non è chiara. In particolare, non è chiaro l'intervallo di tempo durante il quale viene considerato il computo delle apnee (per ora o per giorno?) e se il livello della stessa pressione viene mantenuto per tutta la notte. La stessa osservazione è stata espressa in merito alle ipopnee. Considerazioni sovrapponibili sono state successivamente esposte relativamente all'IPAP massima consigliata per i pazienti di età <12 e ≥12 anni, in quanto non vi sono prove che un'IPAP >20 cmH₂O sia più pericolosa in un bambino rispetto ad un adulto.

CON CHE FREQUENZA RIPETERE LA PSG?

Per i bambini che richiedono CPAP notturna deve essere impostato un programma di *follow up* finalizzato al controllo della *compliance* e dell'efficacia ed alla gestione delle eventuali modifiche del trattamento (3, 4, 13-18, 20, 21). La frequenza con cui il singolo bambino dovrà eseguire la PSG di *follow-up* dipenderà dalla sua età, dal suo stato clinico e dalla gravità dell'O-SAS da cui è affetto (4). Non esistono raccomandazioni che definiscano la tempistica delle valutazioni di *follow-up* (13-21). La PSG di *follow up* può essere eseguita, come già descritto, in modalità *split-night* o notte completa (13). È opinione degli autori che anche per gli studi di *follow-up* la metodologia notte completa sia consigliabile.

Al momento della ripetizione della valutazione funzionale deve, inoltre, essere dedicata attenzione alle domande e/o problemi posti dal bambino e/o dalla famiglia. Allo stesso modo, devono essere rilevati e gestiti eventuali effetti collaterali del trattamento con CPAP (3,4,13-21).

COMPLICANZE E CONTROINDICAZIONI

Le complicazioni in bambini trattati con CPAP sono rare, particolarmente se sono state adeguatamente anticipate nel corso dei controlli di *follow up* (3, 4, 13-21). Sono state segnalate complicanze quali lesioni cutanee, congiuntiviti e riniti (14). La prevenzione di questi fenomeni può essere effettuata ponendo particolare attenzione alla scelta, manutenzione e pulizia della maschera (14). La respirazione di aria troppo secca può causare eccessiva disidratazione

della mucosa nasale e conseguente riduzione del tasso nasale di clearance muco-ciliare (a causa del deterioramento dell'efficacia del battito ciliare e/o delle proprietà reologiche del muco nasale) (13-21). L'uso di un umidificatore riscaldato, specialmente se l'umidità dell'aria è scarsa, migliorerà il comfort minimizzando il rischio di sintomi nasali (3, 4, 13-21).

Meno comune, anche se riportata in letteratura, è l'ipoplasia medio-facciale correlata all'utilizzo a lungo termine della maschera (17). L'utilizzo di nuovi materiali morbidi, evitare di stringere eccessivamente il copricapo o lo stringi-maschera e la rotazione dei punti di pressione della maschera sul viso attraverso l'uso di dispositivi d'interfaccia alternati sono tutti fattori che possono contribuire a ridurre al minimo questa rara complicanza (4, 17).

Tra le controindicazioni assolute vengono annoverati i traumi e le ustioni facciali, l'ostruzione fissa delle vie aeree, la presenza di vomito. L'elenco proposto fa riferimento al paziente acuto in NIV, ma le indicazioni che fornisce possono essere utili nel paziente con OSAS che fa uso cronicamente di CPAP/BPAP.

CONCLUSIONI

La ventilazione PAP rappresenta il trattamento di seconda scelta nella gestione dell'OSAS in età pediatrica. Le esperienze nell'uso della PAP in età pediatrica sono in crescente aumento ed esistono segnalazioni di utilizzo in ogni fascia di età (19). Attualmente in Italia la ventilazione PAP è appannaggio pressoché esclusivo di centri specialistici di riferimento (1, 2).

Sono sempre più facilmente reperibili in commercio interfacce specifiche (soprattutto maschere nasali) per l'età pediatrica, soprattutto per i bambini più piccoli e per i lattanti. Dal 2008 sono disponibili in letteratura le linee guida dell'AASM per la gestione della PAP per le OSAS, diversificate per pazienti con età inferiore o superiore ai 12 anni. Non esistono ancora protocolli condivisi circa la tempistica con cui effettuare i controlli polisunnografici per il *follow up* dei pazienti in ventilazione PAP domiciliare.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Racca F, Berta G, Sequi M, et al. *Long-term home ventilation of children in Italy: a national survey*. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 566-572.
- (2) Racca F, Bonati M, Del Sorbo L, et al. *Invasive and non-invasive long-term mechanical ventilation in Italian children*. *Minerva Anesthesiol* 2011; 77: 892-901.
- (3) Teague WG. *Non invasive positive pressure ventilation: current status in paediatric patients*. *Pediatr Respir Rev*, 2005; 6: 52-60.
- (4) Kirk VG, O'Donnell AR. *Continuous positive airway pressure for children: a discussion on how to maximize compliance*. *Sleep Med Rev* 2006; 10: 119-127.
- (5) American Academy of Paediatrics. *Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. *Pediatrics* 2002; 109: 704-712.
- (6) Brunetti L, Rana S, Lospalluti ML, et al. *Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in a cohort of 1,207 children of southern Italy*. *Chest* 2001; 120: 1930-1935.
- (7) Anuntaseree W, Rookkapan K, Kuasirikul S, et al. *Snoring and obstructive sleep apnea in Thai school-age children: prevalence and predisposing factors*. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 222-227.
- (8) Corbo GM, Forastiere F, Agabiti N, et al. *Snoring in 9- to 15-year-old children: risk factors and clinical relevance*. *Pediatrics* 2001; 108: 1149-1154.
- (9) Waters K. *Interventions in the paediatric sleep laboratory: the use and titration of respiratory support therapies*. *Paediatr Respir Rev* 2008; 9: 181-191.
- (10) Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. *Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. *Pediatrics* 2012;130: 576-584.
- (11) Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. *Diagnosis and management of childhood obstructive sleep*

apnea syndrome. *Pediatrics* 2012;130: 714-755.

- (12) Traeger N, Schultz B, Pollock AN, et al. *Polysomnographic values in children 2-9 years old: additional data and review of the literature*. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 22-30.
- (13) Positive Airway Pressure Titration Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea*. *J Clin Sleep Med* 2008; 4: 157-171.
- (14) Mehta S, Hill NS. *Non Invasive Ventilation, state of art*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:540-577,
- (15) British Thoracic Society of Care Committee. *Non-invasive ventilation in acute respiratory failure*. *Thorax* 2002;57:192-211.
- (16) Elliott MW, Ambrosino N. *Non-invasive ventilation in children*. *Eur Respir J* 2002; 20: 1332-1342.
- (17) Liner LH, Marcus CL. *Ventilatory management of sleep-disordered breathing in children*. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 272-276.
- (18) Marcus CL, Rosen G, Ward SL, et al. *Adherence to and effectiveness of positive airway pressure therapy in children with obstructive sleep apnea*. *Pediatrics* 2006; 117: 442-451.
- (19) Massa F, Gonzalez S, Laverty A, et al. *The use of nasal continuous positive airway pressure to treat obstructive sleep apnea*. *Arch Dis Child* 2002; 87: 438-443.
- (20) Fauroux B, Boffa C, Desguerre I, et al. *Longterm noninvasive mechanical ventilation for children at home: a national survey*. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 119-125.
- (21) Wallis C. *Non-invasive home ventilation*. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1: 165-171.
- (22) Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T, et al. *Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. An American Academy of Sleep Medicine report*. *Sleep* 2008; 31: 141-147.
- (23) Palombini L, Pelayo R, Guilleminault C. *Efficacy of automated continuous positive airway pressure in children with sleep-related breathing disorders in an attended setting*. *Pediatrics* 2004; 113: 412-417.
- (24) Marshall MJ, Bucks RS, Hogan AM, et al. *Auto-adjusting positive airway pressure in children with sickle cell anemia: results of a phase I randomized controlled trial*. *Haematologica* 2009; 94: 1006-1010.
- (25) Bakker JP, Neill AM, Campbell AJ. *Nasal versus oronasal continuous positive airway pressure masks for obstructive sleep apnea: a pilot investigation of pressure requirement, residual disease, and leak*. *Sleep Breath* 2012; 16: 709-716.
- (26) Marcus CL. *Concerns regarding the pediatric component of the AASM Clinical Guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea*. *J Clin Sleep Med* 2008;. 4: 607.

Indicazioni alla terapia chirurgica nei disturbi respiratori del sonno

Indications for surgical therapy in sleep respiratory disorders

Francesca De Bernardi¹, Paolo Castelnuovo¹, Jacopo Zocchi¹, Enrico Fazio¹, Massimo Agosti², Luana Nosetti³

¹*Clinica Otorinolaringoiatrica, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Settelaghi, Varese*

²*Clinica Pediatrica, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Settelaghi, Varese*

³*Dipartimento Materno-infantile presso l'Azienda ospedaliera - Polo universitario di Varese*

Corrispondenza: Francesca De Bernardi **email:** francesca.debernardi@asst-settelaghi.it

Riassunto: L'adeno-tonsillectomia è indicata in tutte le linee guida come la terapia chirurgica di scelta della sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) pediatrica.

Tuttavia, non tutti i bambini con ipertrofia adenotonsillare presentano disturbi del sonno e non vi è una chiara correlazione tra il grado di ipertrofia e la gravità del deficit ostruttivo, che deve essere pertanto correlato ad altri fattori tra cui alterazioni cranio-facciali e patologie genetiche e neuromuscolari.

Nel porre indicazione è pertanto necessario individuare e analizzare le condizioni patologiche che partecipano ai disturbi respiratori nel sonno (DRS). Ne deriva la necessità di un approccio multidisciplinare sin dalla fase di definizione diagnostica (pediatra, otorinolaringoiatra, anestesista, odontoiatra) in modo da definire l'iter terapeutico più appropriato, che può anche essere multimodale.

Negli infanti solitamente un approccio conservativo o di supporto con ossigenoterapia può essere sufficiente, purché non siano presenti alterazioni patologiche a livello laringeo che giustifichino un'indicazione chirurgica.

Nei bambini l'ipertrofia adenotonsillare è la condizione di più comune riscontro e la terapia chirurgica può rappresentare una cura definitiva, seppure in alcuni casi siano presenti alterazioni dismorfiche del massiccio facciale che richiedono cure complementari.

Si devono quindi coordinare i trattamenti disponibili per i DRS a seconda del sito ostruttivo, dell'età di insorgenza, delle patologie associate e dei rischi operatori.

Solo affrontando collegialmente le variabili legate ai DRS è possibile dare una indicazione al corretto trattamento chirurgico e ridurre i rischi di fallimento.

Parole chiave: disturbi respiratori nel sonno, adeno-tonsillectomia, indicazioni chirurgiche.

Summary: Adenotonsillectomy is indicated in many different guidelines as the surgical therapy of choice for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in paediatric patients. Nevertheless, not all children with adenoid or tonsil hypertrophy have sleep disorders and viceversa, bringing to the concept that in these little patients other factors have to be considered, such as craniofacial alterations, genetic pathology or syndromes and neuromuscular diseases. The best indications to a surgical treatment can be reached only after a multidisciplinary evaluation, and different specialists (e.g., dentist, pediatrician, anaesthesiologist, and ear, nose and throat specialist) have to be involved. In infants, conservative or supportive care with O₂ therapy is usually considered the best management if a laryngeal obstruction that can lead to a surgical indication is not present. In children, adenotonsillar hypertrophy is the most common condition and surgical procedure can be a definitive cure, although in some cases dismorphic anomalies that need adjuvant treatment are present. The management of OSAS in children depends on different factors: age at diagnosis, obstructive site, comorbidities, and operative risk. Only a thorough evaluation of these conditions can lead to an accurate therapeutic indication in order to decrease the risk of failure.

Key words: Sleep respiratory disorders, adenotonsillectomy, surgical indications.

INTRODUZIONE

I disturbi respiratori del sonno (DRS) sono patologie complesse multifattoriali dovute a di-

sfunzioni o anomalie di diversi distretti (scheletrico, polmonare, sistema nervoso) e che hanno effetti su diversi apparati (scheletrico, cardiocircolatorio, neurologico); pertanto, è necessaria la collaborazione di diversi specialisti nell'ambito diagnostico e nel trattamento.

Un approccio multidisciplinare s'impone nella diagnosi: il pediatra e il medico del sonno identificano, mediante la polisonnografia, il DRS e valutano le co-patologie sistemiche favorevoli. L'otorinolaringoiatra identifica i siti ostruttivi a livello delle vie aeree superiori, mentre l'odontoiatra e il chirurgo maxillofaciale i problemi dismorfici a livello dello scheletro facciale. Anche il trattamento dei DRS è multidisciplinare e prevede spesso la combinazione di terapia chirurgica, terapia ventilatoria, terapia farmacologica, terapia comportamentale e terapia ortodontica (1). Altri specialisti come l'anestesista e il cardiologo hanno il ruolo di identificare i rischi operatori e le esigenze particolari nel decorso post operatorio.

La collaborazione dei diversi specialisti è quindi necessaria per individuare il trattamento più appropriato e l'eventuale combinazione delle diverse terapie, sia nel caso di fallimento del trattamento di prima linea, sia nel caso in cui sia indicato un trattamento multimodale.

L'ipertrofia adeno-tonsillare è la causa principale di sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) nel bambino (1-14 anni) e l'adeno-tonsillectomia è la terapia chirurgica di scelta di tale patologia (2, 3). L'apnea ostruttiva nella prima infanzia (0-24 mesi) ha una fisiopatologia più complessa ed è spesso associata a malformazioni congenite; pertanto, anche il trattamento chirurgico è più variegato e mirato a risolvere la patologia causale (4).

Si devono quindi considerare i trattamenti chirurgici a seconda del sito ostruttivo, dell'età d'insorgenza, delle patologie associate e dei rischi operatori.

Solo affrontando collegialmente le variabili legate ai DRS è possibile dare un'indicazione al corretto trattamento chirurgico e ridurre i rischi di fallimento.

INDIVIDUAZIONE DEI SITI OSTRUTTIVI

La valutazione clinico-obiettiva prevede un'analisi del fenotipo del paziente, per quanto riguarda sia le parti molli, sia la struttura ossea cranio-mandibolare, in modo da evidenziare alterazioni "a rischio" quali micrognazia, retrognazia e ipoplasia mascellare (5, 6).

La valutazione del cavo orale comprende l'ispezione del vestibolo orale con l'apparato dentale e della cavità orale, dove si deve osservare l'impegno del corpo linguale ed i suoi rapporti con il palato (palato ogivale) a lingua protrusa (classificazione di Mallampati), anche se non è più dimostrato un valore diagnostico dello score di Mallampati nell'OSAS (7-9) (tabella 1).

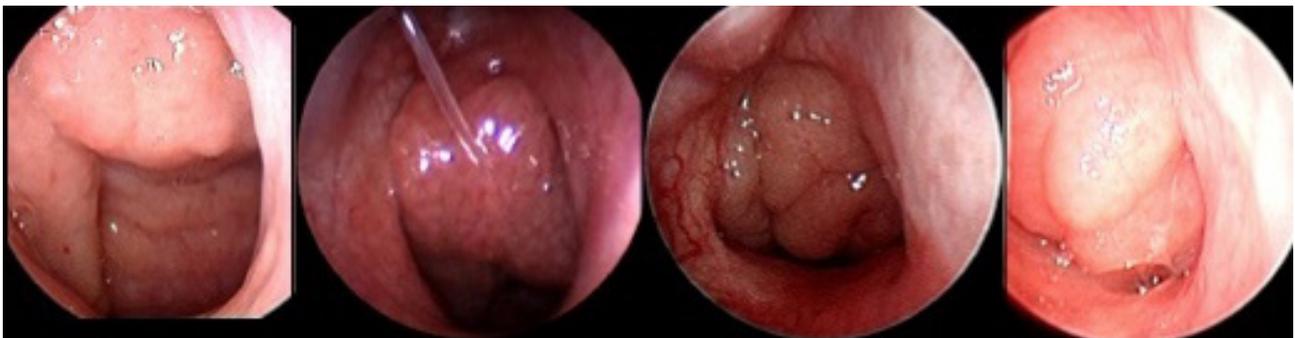
Tab. 1. Regioni anatomiche che devono essere valutate dall'otorinolaringoiatra nel sospetto di DRS e patologie più frequenti.

SEDE	COSA VALUTARE	PATOLOGIA
Naso, rinofaringe	Setto, turbinati inferiori	Deviazione settale, ipertrofia turbinati inferiori
Cavo orale, orofaringe	Corpo linguale, tonsille palatine, palato duro, palato molle	Macroglossia, ipertrofia tonsillare, palato ogivale, dolicomegaugola
Ipofaringe	Base della lingua, vallecule glossoepiglottiche	Ipertrofia della base linguale, cisti, tiroide ectopica
Laringe	Epiglottide, pliche ariepiglottiche, aritenoidi	Laringomalacia, paralisi delle corde vocali, segni indiretti di reflusso gastroesofageo, papillomatosi, cisti saccolari
Trachea	Spazio sottoglottico, trachea, carena	Stenosi sottoglottica, <i>web</i> , emangioma sottoglottico, papillomatosi

A livello dell'orofaringe è necessario valutare il grado di ipertrofia tonsillare, che viene suddivisa in 4 livelli (10), anche se alcuni studi non hanno trovato una significativa relazione tra

dimensione delle tonsille (usando la scala da 0 a 4+) e severità dell'OSAS rilevata alla polisonnografia (11, 12). Fondamentale è la sistematizzazione dell'esame endoscopico, eventualmente affidandosi a sistemi classificativi già utilizzati per gli adulti, che prevede la valutazione delle fosse nasali e del rinofaringe (figura 1), dell'orofaringe, dell'ipofaringe e della laringe, applicando per ogni sede una gradazione del livello di ostruzione (da 1 a 4) e descrivendo un pattern di collasso (antero-posteriore, latero-laterale, concentrico) delle pareti del sito ostruttivo (13).

Fig. 1. Immagini endoscopiche del rinofaringe con un diverso grado di ostruzione. Nella prima immagine le adenoidi ostruiscono il 25%, nella seconda il 50%, nella terza il 75% nella quarta il 100% delle coane.



È possibile eseguire l'indagine senza sedazione né anestesia in ambulatorio, mediante utilizzo di un fibro-laringoscopio pediatrico. In casi selezionati si può eseguire l'esame durante il sonno indotto per valutare il comportamento dei siti ostruttivi con la riduzione del tono muscolare prevalentemente a carico del segmento oro-ipofaringeo (DISE, *drug-induced sleep endoscopy*) (14, 15). Durante la sedazione è inoltre più agevole la valutazione dello spazio sottoglottico per individuare eventuali diaframmi laringei, tracheomalacia o emangiomi sottoglottici. Una valutazione della trachea mediante tracheoscopia rigida per ottenere una migliore esposizione del piano sottoglottico è spesso necessaria e la *European Laryngology Society* ha fornito istruzioni per la tecnica e schede di valutazione delle stenosi sottoglottiche (16).

INDICAZIONI CHIRURGICHE NELLA PRIMA INFANZIA (0-24 MESI)

Il trattamento dell'OSAS nella prima infanzia è impegnativo e richiede un attento inquadramento diagnostico a causa delle diverse eziologie. Nel primo anno di vita le problematiche del respiro sono da attribuire principalmente a condizioni malformative, congenite o acquisite, ed all'immaturità neuro-muscolare. Molti neonati con OSAS presentano, a differenza del bambino, anomalie craniofacciali o patologie ipofaringolarinee come laringomalacia (prevalenza intorno al 60%), paralisi delle corde vocali (15-20%) o stenosi subglottiche (10-15%) (17). Difficilmente in questi piccoli pazienti è l'ipertrofia tonsillare a determinare un'OSAS di grado severo. La laringomalacia con sintomatologia lieve e moderata (tabella 2) si risolve spontaneamente con la crescita, mentre quella con sintomatologia importante e ingravescente, non responsiva a terapia con antiacido, va incontro a intervento di sovra-glottoplastica (18).

Tab. 2. Severità della laringomalacia in base ai sintomi manifestati dai pazienti.		
LIEVE	MODERATA	SEVERA
Stridore inspiratorio senza altri sintomi né alterazioni radiologiche suggestive di lesioni secondarie alle vie aeree	Tosse, <i>tirage</i> , rigurgito, difficoltà ad alimentarsi	Apnea, cianosi, difficoltà di crescita, ipertensione polmonare, cuore polmonare

Prima di eseguire la procedura endoscopica operativa è sempre indicata una valutazione delle basse vie aeree mediante una tracheoscopia con ottica rigida per determinare la presenza di lesioni sincrone a livello delle basse vie aeree, che coesistono nel 30% dei casi. I bambini nati con

micrognazia sindromica spesso si presentano con OSAS severa e possono beneficiare dell'intervento di distrazione mandibolare. Il timing chirurgico dipende dal grado di ostruzione delle vie aeree. In casi selezionati può essere necessario associare una tracheotomia. Gli infanti con cranio-sinostosi e ipoplasia mascellare possono beneficiare di multipli trattamenti chirurgici, che variano a seconda della sede dell'ostruzione e dell'età, cui spesso è necessario associare una tracheotomia o una ventilazione a pressione positiva continua (CPAP).

Pochi dati sono disponibili sui bambini con OSAS sotto i 2 anni di vita e, in considerazione dell'età, sono solitamente raccomandati la ventilazione non invasiva nel gruppo sotto i sei mesi, nessun trattamento tra 6 e 12 mesi e la chirurgia dai 12 ai 24 mesi (19).

L'intervento di adeno-tonsillectomia può essere eseguito anche in questa fascia di età e la DISE potrebbe essere uno strumento utile per fornire la corretta sede del sito ostruttivo (20).

L'adeno-tonsillectomia migliora lo sviluppo e la crescita del bambino.

Tuttavia l'infante con OSAS che viene sottoposto a tale chirurgia ha più complicanze respiratorie post-operatorie rispetto ai bambini di maggiore età.

Gli infanti dovrebbero essere monitorizzati attentamente per il rischio di ostruzione o ipossie-mia, che può necessitare di re-intubazione o CPAP (21, 22).

Ogni trattamento chirurgico deve essere associato al trattamento medico mirato a risolvere le condizioni esacerbanti le apnee, come il reflusso gastroesofageo e le sovra-infezioni.

La CPAP non è facilmente utilizzabile a causa di problemi pratici come il pattern sonno-veglia dei neonati, l'instabilità ventilatoria e l'utilizzo delle maschere ventilatorie.

In questi casi la somministrazione di ossigeno risulta un valido supporto qualora non vi siano lesioni ostruttive suscettibili d'intervento chirurgico.

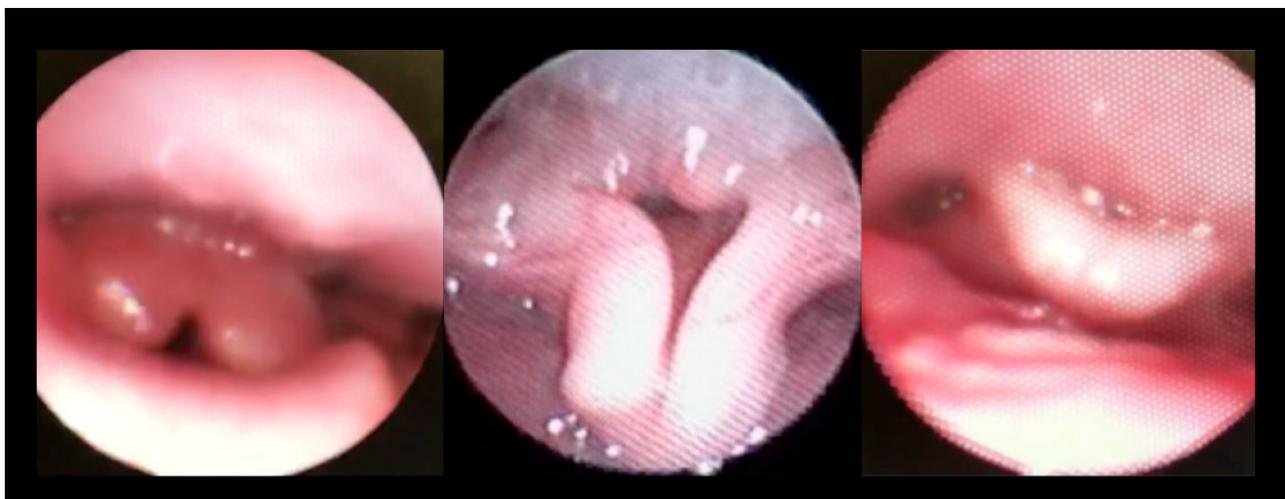
È stato dimostrato che l'uso di ossigeno supplementare migliora gli eventi ostruttivi dell'OSAS infantile con un buon profilo di sicurezza ed efficacia (4).

TECNICHE CHIRURGICHE NELLA PRIMA INFANZIA

Il trattamento chirurgico della laringomalacia si è evoluto dalla tracheotomia in favore della sovra-glottoplastica endoscopica, con riduzione della morbilità ed un aumento del tasso di successo, con risoluzione dell'OSAS nella maggior parte dei casi (23, 24).

La laringomalacia è suscettibile di un trattamento chirurgico diverso in base alla morfologia laringea secondo la classificazione di Olney (figura 2) (25).

Fig.2. Quadri endoscopici di laringomalacia. Nella prima immagine un quadro di laringomalacia di tipo I, in cui è presente un'ostruzione data da sovrabbondante tessuto aritenoidico. Nella seconda immagine un quadro di laringomalacia di tipo II, in cui vi sono un'epiglottide tubulare e pliche ariepiglottiche brevi. Nella terza immagine un quadro di laringomalacia di tipo III, in cui è presente un collasso posteriore dell'epiglottide durante l'ispirazione.



La sovra-glottoplastica prevede l'incisione dell'epiglottide al fine di detenderla, la rimozione dei

tessuti sovrabbondanti a livello aritenoideo e l'interruzione delle pliche laterali dell'epiglottide. Le complicanze della sovra-glottoplastica sono rare e comprendono emorragie post-operatorie e sovra-infezioni. L'intervento di distrazione mandibolare prevede osteotomie bilaterali a livello dei rami mandibolari e il posizionamento di un distrattore bilaterale, che è progressivamente distanziato di 1 mm al giorno per 3 settimane e lasciato in sede per 3 mesi.

Lo scopo della distrazione è di produrre un allungamento di 23-30 mm sino a determinare un'occlusione di III classe per iper-correzione.

Le complicanze della distrazione mandibolare comprendono lesioni dei rami periferici del facciale, cicatrici, distruzione dei centri germinativi dentali e disfunzione dell'articolazione temporo-mandibolare. La tracheotomia deve essere sempre considerata nei bambini con OSAS ed intubazione difficile o che richiederanno multipli approcci chirurgici.

La durata della permanenza della tracheotomia è variabile fino a circa 32 mesi e la sua rimozione è favorita dalla crescita mandibolare.

La tracheotomia nell'infante è associata a una notevole morbilità, poiché complicata da infezioni, stenosi tracheali, granulomi, sanguinamenti, fistolizzazioni, tracheomalacia e de-cannulazione accidentale.

INDICAZIONI CHIRURGICHE NEL BAMBINO (2-14 ANNI)

Nell'età prescolare e scolare la causa più frequente dei DRS è l'ipertrofia adeno-tonsillare e l'adeno-tonsillectomia è indicata in tutte le linee guida come la terapia chirurgica di scelta dell'OSAS pediatrica in presenza di un'ipertrofia dell'anello linfatico del Waldeyer.

Stessa indicazione è presente nel documento sull'appropriatezza e sicurezza degli interventi di tonsillectomia e/o adenoidectomia del ministero della salute, pubblicato nel 2008 ed aggiornato nel marzo 2011. L'adenoidectomia da sola potrebbe non essere sufficiente per i bambini con OSAS poiché non risolve l'ostruzione orofaringea dovuta all'iperplasia tonsillare (1).

Nell'età adolescenziale l'OSAS è spesso correlata all'obesità, riconoscendo le stesse caratteristiche fisiopatologiche dell'adulto. Nella valutazione di un paziente in età adolescenziale, proprio come nell'adulto, l'obesità riveste un ruolo fisiopatologico importante ed è quindi riconosciuta come fattore predisponente all'insuccesso dell'esclusiva terapia chirurgica.

La *European Respiratory Society Task Force* sulla diagnosi e il trattamento dei DRS nei bambini di età dai 2 ai 18 anni ha riassunto le indicazioni per il trattamento dell'OSAS: indice di apnea/ipopnea (AHI) maggiore di 5 episodi l'ora indipendentemente dalla presenza di altre morbilità o AHI tra 1 e 5 in presenza di DRS associati a malattie cardiovascolari o neurologiche, enuresi, ritardo di crescita o mancanza di sviluppo, ridotta qualità della vita o fattori di rischio per persistenza di DRS (tabella 3) (2). Nonostante vi sia un miglioramento dell'OSAS nella maggior parte dei bambini sottoposti ad adeno-tonsillectomia, un DRS permane in una percentuale che va dal 10 al 77% dei casi (20).

Le percentuali variano a seconda della definizione di malattia residua e della presenza di fattori di rischio aggiuntivi per OSAS o di co-morbilità.

Tab. 3. Indicazioni all'adenotonsillectomia.		
	AHI > 5/h	AHI 1-5/h
Indicazione alla adenotonsillectomia	In tutti i casi	Se presenti anomalie craniofacciali, comorbilità cardiovascolari, comorbilità neurologiche, comorbilità pneumologiche, sindromi genetiche (Down, Prader-Willi), obesità, mucopolisaccaridosi, enuresi notturna, disordini neuropsichiatrici

In bambini sani non obesi, il tasso di successo dell'adeno-tonsillectomia è di circa il 75% (21, 22). Nei bambini in cui persista un disturbo ostruttivo dopo l'intervento di adeno-tonsillectomia o nel caso in cui sia controindicata la chirurgia, la CPAP è spesso molto efficace e ben tollerata.

Per coloro che non sono in grado di utilizzare o tollerare la CPAP, una *sleep-endoscopy* in narcosi o una risonanza magnetica sono strumenti utilizzabili per determinare eventuali ulteriori lesioni ostruttive passibili di correzione chirurgica.

TECNICHE CHIRURGICHE NEL BAMBINO

L'adeno-tonsillectomia viene effettuata in anestesia generale con intubazione oro-tracheale. La tonsillectomia prevede la completa asportazione della tonsilla palatina tramite dissezione peri-capsulare del tessuto tonsillare (chirurgia extra-capsulare).

La chirurgia parziale o tonsillotomia (chirurgia intra-capsulare) è stata proposta per ridurre il traumatismo locale e le morbidità associate alla procedura, seppur con un maggior rischio di refrattarietà dell'OSAS e in assenza di studi clinici che ne giustifichino il ricorso (raccomandazione V/C) (26). Nelle linee guida nazionali, a fronte del maggior rischio di emorragia e dolore post-operatorio, si raccomanda di utilizzare le tecniche di dissezione "a freddo", limitando la diatermia bipolare al solo controllo dell'emostasi (raccomandazione I/A).

La diatermia monopolare non dovrebbe essere utilizzata per il rischio elevato di emorragia post-operatoria (raccomandazione I/E).

Il decorso post-operatorio può essere accompagnato da faringodinia ed otalgia, alitosi, edema dell'ugola, difficoltà ad alimentarsi, torcicollo, malessere o astenia, febbre, vomito e disidratazione per vomito post-operatorio o ridotta introduzione di liquidi.

La tonsillectomia si associa a un rischio di mortalità post operatoria di 1 su 10.000-35.000 casi. Le cause principali di mortalità sono riconducibili alle complicanze anestesologiche, all'emorragia ed alle alterazioni idro-elettrolitiche.

Fattori che aumentano il rischio di complicanze post-operatorie sono: età <3 anni, OSAS severa alla polisonnografia, presenza di comorbidità cardiologiche, ritardo di crescita, obesità ed infezioni ricorrenti delle vie respiratorie.

Sono inoltre a rischio bambini con anomalie cranio-facciali, sindromi genetiche e patologie neuromuscolari (27). Le complicanze possono essere immediate (emorragia, traumi dentari, lesioni velari e faringee e sconfinamento negli spazi para-faringei) o tardive (emorragie, sovra-infezioni, insufficienza velare e riacutizzazioni per chirurgia parziale).

L'emorragia è la complicanza più temibile e frequente dopo la chirurgia tonsillare ed è facilitata dalla presenza di varianti anatomiche vascolari.

Tra le complicanze infettive è riportata la batteriemia transitoria, con una incidenza che varia dal 6 al 41% dei casi. Essa è causa possibile di endocardite batterica nei soggetti con malattie cardiovascolari. Sono stati riportati dopo tonsillectomia o adenoidectomia alcuni casi di sindrome di Grisel con sublussazione dell'articolazione atlanto-assiale, dolore persistente al collo e rigidità per diffusione dell'infezione dalla fossa tonsillare al legamento trasverso dell'articolazione atlanto-assiale. Come conseguenza di un traumatismo operatorio si segnalano casi di lussazione o disfunzione dell'articolazione temporo-mandibolare, enfisema sottocutaneo o mediastinico e pseudoaneurisma dell'arteria carotide esterna.

Sono riportate anche ustioni periorali dopo l'adeno-tonsillectomia eseguita mediante diatermia monopolare e coagulazione. L'adenoidectomia viene solitamente effettuata per via trans-orale mediante adenotomi inseriti nella cavità orale.

L'obiettivo della chirurgia è la rimozione completa del tessuto adenoideo.

Le zone a rischio di residui adenoidei sono la porzione superiore del rinofaringe e le aree peritubariche. Il controllo endoscopico mediante fibre ottiche per via trans-nasale con ottica rigida a 0 gradi permette la visualizzazione intraoperatoria del campo chirurgico e la rimozione degli eventuali residui (raccomandazione VI/A).

CONCLUSIONI

I DRS nell'infante e nel bambino hanno eziologia variegata e multifattoriale.

Di fondamentale importanza è un'adeguata stratificazione dei pazienti attraverso un attento esame clinico-obiettivo multidisciplinare che individui le condizioni locali e sistemiche concorrenti allo sviluppo e alla persistenza dei DRS.

L'indicazione al trattamento chirurgico più appropriato deve pertanto seguire un attento esame obiettivo delle sedi più frequentemente sede di malattia.

L'infante, in cui l'eziologia del disturbo respiratorio è spesso legata a condizioni malformative, congenite o acquisite, può beneficiare di multipli trattamenti chirurgici.

Nel bambino, in cui la causa più frequente di disturbi respiratori è l'ipertrofia adenotonsillare, l'intervento di adeno-tonsillectomia è, da linee guida, il *gold standard*.

Andranno comunque sempre ricercate eventuali e ulteriori sedi ostruttive da correggere con trattamenti complementari al fine di ridurre gli insuccessi chirurgici.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. *Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. Pediatrics 2012; 130: 576-584.
- (2) 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.
- (3) Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, et al. *A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea*. N Engl J Med 2013; 368:2366-2376.
- (4) Katz ES, Mitchell RB, D'Ambrosio CM, et al. *Obstructive sleep apnea in infants*. Am J Respir Crit Care Med 2012;185:805-16.
- (5) Flores-Mir C, Korayem M, Heo G, et al. *Craniofacial morphological characteristics in children with obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review and meta-analysis*. J Am Dent Assoc 2013; 144:269-277.
- (6) Joosten KF, Larramona H, Miano S, et al. *How do we recognize the child with OSAS?* Pediatr Pulmonol 2017; 52: 260-271.
- (7) Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, et al. *A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study*. Can Anaesth Soc J 1985; 32: 429-434.
- (8) Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, et al. *Clinical predictors of obstructive sleep apnea*. Laryngoscope 1999; 109: 1901-1907.
- (9) Bins S, Koster TD, de Heij AH, et al. *No evidence for diagnostic value of Mallampati score in patients suspected of having obstructive sleep apnea syndrome*. Otolaryngol Head Neck Surg 2011;145:199-203.
- (10) Yagi H, Nakata S, Tsuge H, et al. *Morphological examination of upper airway in obstructive sleep apnea*. Auris Nasus Larynx 2009; 36: 444-449.
- (11) Nolan J, Brietzke SE. *Systematic review of pediatric tonsil size and polysomnogram-measured obstructive sleep apnea severity*. Otolaryngol Head Neck Surg 2011; 144: 844-850.
- (12) Mitchell RB, Garetz S, Moore RH, et al. *The use of clinical parameters to predict obstructive sleep apnea syndrome severity in children: the childhood adenotonsillectomy (CHAT) study randomized clinical trial*. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2015; 141: 130-136.
- (13) Vicini C, De Vito A, Benazzo M, et al. *The nose-oropharynx-hypopharynx-larynx classification: A new system of diagnostic standardize examination for OSAHS patients*. Eur Arch Otolaryngol 2012; 269: 1297-1300.
- (14) Lin AC, Koltai PJ. *Sleep endoscopy in the evaluation of pediatric obstructive sleep apnea*. Int J Pediatr 2012; doi: 10.1155/2012/576719.

- (15) Friedman NR, Parikh SR, Ishman SL, et al. *The current state of pediatric drug-induced sleep endoscopy*. Laryngoscope 2016; doi: 10.1002/lary.26091.
- (16) Monnier P, Dikkers FG, Eckel H, et al. *Preoperative assessment and classification of benign laryngotracheal stenosis: a consensus paper of the European Laryngological Society*. Eur Arch Otorhinolaryngol 2015; 272: 2885-2896.
- (17) Monnier P. *Pediatric airway surgery. management of laryngotracheal stenosis in infants and children*. Ed. Springer 2011; 97-98.
- (18) Carter J, Rahbar R, Brigger M, et al. *International Pediatric ORL Group (IPOG) laryngomalacia consensus recommendations*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2016; 86 ; 256–261
- (19) DeHaan KL, Seton C, Fitzgerald DA, et al. *Polysomnography for the diagnosis of sleep disordered breathing in children under 2 years of age*. Pediatr Pulmonol 2015; 50: 1346-1353.
- (20) Boudewyns, A, Van de Heyning P, Verhulst S. *Drug-induced sedation endoscopy in children < 2 years with obstructive sleep apnea syndrome: upper airway findings and treatment outcome*. Eur Arch Otorhinolaryngol 2017; 274: 2319.
- (21) Friedman M, Wilson M, Lin HC, et al. *Updated systematic review of tonsillectomy and adenoidectomy for treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome*. Otolaryngol Head Neck Surg 2009; 140: 800-808.
- (22) Bhattacharjee R, Kheirandish-Goza L, Spruyt K, et al. *Adenotonsillectomy outcomes in treatment of obstructive sleep apnea in children: a multicenter retrospective study*. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 676-683.
- (23) McCaffer C, Blackmore K, Flood LM. *Laryngomalacia: is there an evidence base for management?* J Laryngol Otol 2017; doi: 10.1017/S0022215117002092.
- (24) Reinhard A, Gorostidi F, Leishman C, et al. *Laser supraglottoplasty for laryngomalacia; a 14 year experience of a tertiary referral center*. Eur Arch Otorhinolaryngol 2017; 274: 367-374.
- (25) Olney DR, Greinwald JH, Smith RJ, et al. *Laryngomalacia and its treatment*. Laryngoscope 1999;109: 1770-1775.
- (26) Linee guida del ministero della salute. *Appropriatezza e sicurezza degli interventi di tonsillectomia e/o adenoidectomia 2008, aggiornate nel 2011*
- (27) Julien-Marsollier F, Salis P, Abdat R, et al. *Predictive factors of early postoperative respiratory complications after tonsillectomy in children with unidentified risks for this complication*. Anaesth Crit Care Pain Med 2017 Oct 12. doi: 10.1016/j.accpm.2017.09.002.

Inappropriata prescrizione di steroidi sistemici nel trattamento delle riacutizzazioni asmatiche lievi nei bambini

Giovanni A. Rossi¹, Renato Cutrera² Francesca Santamaria³

¹ *Primario Emerito Ospedale Pediatrico, Istituto Giannina Gaslini, Genova*

² *Presidente SIMRI, Direttore UOC Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù- IRCCS Roma*

³ *Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali Università Federico II, Napoli*

La somministrazione di corticosteroidi per os (OCS), per un breve periodo, viene raccomandata dalle attuali linee guida per il trattamento delle riacutizzazioni dell'asma moderato e grave, ma non in quelle lievi (1).

Per i pazienti pediatrici viene raccomandata una dose di 1-2 mg/kg di peso al dì di prednisone, sino a un massimo di 20 mg, nei pazienti con età <2 anni, 30 mg, nei pazienti con età di 2-5 anni, e 40 mg sopra i 5 anni, per 3-5 giorni. Gli OCS, infatti, accelerano la risoluzione dei sintomi e prevengono le ricadute (1), anche nei pazienti pediatrici. Una recente meta-analisi ha dimostrato che la somministrazione di OCS a bambini in età prescolare, in Pronto Soccorso, riduce il rischio di ospedalizzazione, ma ciò non è vero se il trattamento viene iniziato a domicilio (2). Infatti, uno studio in doppio cieco e crossover, effettuato in bambini con età compresa tra i 2 e i 14 anni di età, ha concluso che la somministrazione di OCS da parte dei genitori per un attacco di asma che non aveva risposto ai b2-stimolanti si associava a un aumento delle visite al Pronto Soccorso, specie per i bambini in età prescolare, anche se questo non comportava un incremento delle ospedalizzazioni (3). È inoltre importante sottolineare che in età pediatrica brevi trattamenti con OCS durante gli attacchi d'asma non sono scevri da effetti collaterali tra cui alterazioni comportamentali, come ansia, irritabilità e aggressività (4). Queste manifestazioni si osservano più di frequente se la dose di OCS somministrata è elevata (>1 mg/kg di peso al dì di prednisone) (4).

Infine, molteplici trattamenti con OCS per il controllo dell'asma possono indurre alterazioni del metabolismo osseo, anche se la predisposizione sembra essere favorita da particolari polimorfismi genetici (5).

Non vi è dubbio che questi dati debbano indurre cautela nella prescrizione di OCS per il trattamento degli attacchi d'asma e a nutrire serie preoccupazioni se il tasso di prescrizione è elevato. In un recente studio nord-americano, Farber e collaboratori hanno riportato i dati sulle richieste di rimborso per farmaci antiasmatici, presentati nell'arco di cinque anni (da gennaio 2011 a gennaio 2016) ad un'assicurazione sanitaria, il Texas Medicaid and Children's Health Insurance Program (6). Nel 19% degli assicurati di età compresa tra 1 e 18 anni era stata posta diagnosi di asma; negli anni analizzati, la percentuale di bambini asmatici che aveva avuto una o più prescrizioni di OCS (gruppo OCS+) variava dal 42,1% al 44,2%.

Questa percentuale appare nettamente superiore a quella rilevata in altre aree degli Stati Uniti, in cui il tasso di prescrizione è all'incirca del 23% (6). Rispetto ai bambini più grandi, i tassi di prescrizione di OCS erano più elevati nei pazienti in età prescolare nei quali, peraltro, le prescrizioni erano anche più frequentemente ripetute. Inoltre, la stragrande maggioranza dei bambini OCS+ (81% - 83%) non sembrava aver avuto un numero elevato di prescrizioni di b2-stimolanti, o di accessi al pronto soccorso o di ricoveri per asma, elementi indicativi di uno scarso controllo della malattia. In particolare nell'ultimo anno di valutazione (2015), nel gruppo OCS+, solo il 18,6% dei pazienti dimostrava di avere uno o più elementi indicativi di uno scarso controllo della malattia; solo il 7,3% aveva avuto un accesso al Pronto Soccorso per un attacco d'asma, solo lo 0,73% aveva avuto un ricovero in ospedale per asma e solo il 14,3% aveva avuto quattro o più prescrizioni di b2-stimolante a breve durata di azione in 12 mesi (6). Risultati simili erano presenti negli anni 2011- 2014. Inoltre, la prescrizione di uno o più confezioni di steroidi per inalazione (ICS) era presente solo nel 20% -28% dei bambini, percentuale che nel 2015 non era statisticamente differente confrontando gli OCS+ con gli OCS- (22,0% vs 21,4%, P = .06). Infine, i tassi di prescrizione di OCS erano leggermente più bassi quando il Pediatra era "Board Certified" (41% -42% vs 44%

-51%, $P < 0,001$), mentre erano del 46% -47%, quando il prescrittore era un Medico generico ($P < 0,001$) (7).

Questi dati suggeriscono alcune considerazioni:

1. Come chiaramente dimostrato da un elevato numero di studi clinici randomizzati, non vi è dubbio che la terapia con OCS sia efficace nel ridurre i sintomi e il rischio di ricadute durante un attacco d'asma moderato o grave (7-12), in particolare nei bambini con storia di asma moderato o severo, poco controllato (12);
2. Non vi è nessuna evidenza che gli OCS siano di alcun beneficio nei bambini con <5 anni "ambulatoriali" che presentano a domicilio tosse o wheezing, anche se questa è la popolazione nella quale questi farmaci vengono più frequentemente prescritti (2), come evidenziato dallo Studio di Farber e collaboratori (6);
3. Infine, il dato della scarsa prescrizione di ICS in generale, anche nei bambini OCS+, e l'osservazione che i tassi di prescrizione di OCS fossero minori quando il Pediatra curante era "Board Certified" (6), indicano quanto sia importante l'educazione dei genitori e l'aggiornamento dei Medici per la corretta gestione di questi pazienti.

Bibliografia

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Available at: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-globalstrategy-for-asthma-management-and-prevention/>. Accessed June 9, 2017.
2. Castro-Rodriguez JA, Beckhaus AA, Forno E. Efficacy of oral corticosteroids in the treatment of acute wheezing episodes in asthmatic preschoolers systematic review with meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2016; 51: 868-876.
3. Grant CC, Duggan AK, DeAngelis C. Independent parental administration of prednisone in acute asthma: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pediatrics.* 1995; 96: 224-229.
4. Kayani S, Shannon DC. Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. *Chest.* 2002; 122: 624-628.
5. Park HW, Ge B, Tse S, et al. Genetic risk factors for decreased bone mineral accretion in children with asthma receiving multiple oral corticosteroid bursts. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136: 1240-1246.e8.
6. Farber HJ, Silveira EA, Vicere DR, et al. Oral Corticosteroid Prescribing for Children With Asthma in a Medicaid Managed Care Program. *Pediatrics.* 2017 May;139. pii: e20164146.
7. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, et al. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007: CD000195.
8. Storr J, Barrell E, Barry W, Lenney W, Hatcher G. Effect of a single oral dose of prednisolone in acute childhood asthma. *Lancet.* 1987; 1: 879-882.
9. Tal A, Levy N, Bearman JE. Methylprednisolone therapy for acute asthma in infants and toddlers: a controlled clinical trial. *Pediatrics.* 1990;86:350-356.
10. Scarfone RJ, Fuchs SM, Nager AL, et al. Controlled trial of oral prednisone in the emergency department treatment of children with acute asthma. *Pediatrics.* 1993; 92(4): 513-518.
11. Brunette MG, Lands L, Thibodeau LP. Childhood asthma: prevention of attacks with short-term corticosteroid treatment of upper respiratory tract infection. *Pediatrics.* 1988; 81(5): 624-629.
12. Harris JB, Weinberger MM, Nassif E, et al. Early intervention with short courses of prednisone to prevent progression of asthma in ambulatory patients incompletely responsive to bronchodilators. *J Pediatr.* 1987; 110: 627-633.

Conferenze e meeting

Conferences and meetings

Aprile 2018

MEDIETERRANEA - 11° CONGRESSO NAZIONALE DI PEDIATRIA

Bari, 6-7 Aprile 2018

Segreteria Organizzativa: iDea congress SRL, Roma
Tel: 06 36381573 - 0637513142 - Fax: 06 36307682
Mail: info@ideacpa.com

URGENZE-EMERGENZE IN NEONATOLOGIA: PNEUMOTORACE

Roma, 27 Aprile 2018

Segreteria Organizzativa: Penta Eventi SRL, Roma
Tel: 06 45491195 - Fax: 06 92941807
Mail: info@pentaeventi.com

Maggio 2018

LE GIORNATE MEDICO BAMBINO

Trieste, 18 -19 Maggio 2018

Segreteria Organizzativa: Center Comunicazione
& Congressi SRL, Napoli
Tel: 081 19578490 - Fax: 08119578071
Mail: info@centercongressi.com

SFIDE DELLA PEDIATRIA A...

Ichia, 27-29 Maggio 2018

Segreteria Organizzativa: Quickline Congressi, Trieste
Tel: 040 363586 - Fax: 040 7606590
Mail: info@quickline.it

Giugno 2018

BAMBINI DI IERI, OGGI E DOMANI... LA NOSTRA CARE, IL NOSTRO CUORE

XXX CONGRESSO NAZIONALE SOCIETÀ

ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Siracusa, 7-10 Giugno 2018

Segreteria Organizzativa: iDea congress SRL, Roma
Tel: 06 36381573 - 0637513142 - Fax: 06 36307682
Mail: info@ideacpa.com