



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 3, n. 10

Rivista trimestrale
Spedizione in A.P. - 45%
art. 2 comma 20/b
legge 662/96 Pisa
Reg. Trib. PI n. 12
del 3 giugno 2002

Apnee ostruttive nel sonno

La SARS <

Organo ufficiale
della Società Italiana per le
Malattie Respiratorie
Infantili (SIMRI)

*Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society*

Patogenesi della sindrome
delle apnee ostruttive nel sonno <

I disturbi respiratori nel sonno
in età pediatrica: la clinica <

Sindrome delle apnee ostruttive nel
sonno: diagnosi e terapia <

HLA ed OSAS nel bambino: <
una via da percorrere

Disturbi respiratori nel sonno e
malocclusione: esiste una correlazione? <

Reflusso gastroesofageo e <
patologia respiratoria nel sonno:
relazione casuale o causale?

INDICE

SUMMARY

Editoriale	1
<i>View point</i>	
Novità	2
<i>La SARS</i>	
Patogenesi della sindrome delle apnee ostruttive nel sonno	4
<i>Pathophysiology of obstructive sleep apnea syndrome</i>	
<i>Maria Pia Villa, Jacopo Pagani, Barbara Paggi, Arianna Alterio, Serafina Galiffa, Annalisa Marra, Sara Palatta, Roberto Ronchetti</i>	
I disturbi respiratori nel sonno in età pediatrica: la clinica	9
<i>Sleep-Disordered Breathing in pediatric age: the clinic</i>	
<i>Luigi Nespoli, Luana Nosetti, Valeria Spica Russotto</i>	
Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno: diagnosi e terapia	19
<i>Obstructive sleep apnea syndrome in children: diagnosis and management</i>	
<i>Maria Pia Villa, Jacopo Pagani, Barbara Paggi, Rosa Ambrosio, Sara Palatta, Annalisa Marra, Novella Natale, Enza Montemiro, Roberto Ronchetti</i>	
HLA ed OSAS nel bambino: una via da percorrere	28
<i>HLA and OSAS in children: a path to undertake</i>	
<i>Luigia Brunetti, Biagio Favoino, Ruggiero Francavilla, Vito Leonardo Miniello, Maddalena Leone, Michele Rana, Riccardina Tesse, Valeria De Sario, Lucio Armenio</i>	
Disturbi respiratori nel sonno e malocclusione: esiste una correlazione?	33
<i>Sleep respiratory disorders and malocclusion: is there a relationship?</i>	
<i>Luigia Brunetti, Mariacristina Massagli, Patrizia Fiermonte, Maria Lorè, Riccardina Tesse, Valeria De Sario, Alberto Armenio, Lucio Armenio</i>	
Reflusso gastroesofageo e patologia respiratoria nel sonno: relazione casuale o causale?	41
<i>Gastroesophageal reflux and sleep disorder breathing: casual or causal relationship?</i>	
<i>Luigia Brunetti, Ruggiero Francavilla, Maria Letizia Lospalluti, Domenica Rizzi, Gianfranco Chetri, Giuseppina Polieri, Anna Maria Magistà, Maria Elena Lionetti, Lucio Armenio</i>	
Congressi	46
<i>Congresses</i>	

Pneumologia Pediatrica

Organo ufficiale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)

Volume 3, n. 10 - Giugno 2003

Spedizione in A.P. - 45%

art. 2 comma 20/b

legge 662/96 - N. 1047 del 12/07/2002 - Pisa

Reg. Trib. PI n. 12 del 3 giugno 2002

Direttore scientifico

Barbato Angelo (Padova)

Codirettore scientifico

Baldini Giuliano (Pisa)

Segreteria scientifica

Panizzolo Cristina (Padova)

Comitato editoriale

Baraldi Eugenio (Padova)

Bernardi Filippo (Bologna)

Boner Attilio (Verona)

Capra Lucetta (Ferrara)

Chiamenti Gianpietro (Verona)

Corrias Adriano (Cagliari)

de Benedictis Fernando Maria (Ancona)

Fiocchi Alessandro (Milano)

Indinnimeo Luciana (Roma)

La Rosa Mario (Catania)

Leonardi Salvatore (Catania)

Longo Giorgio (Trieste)

Mappa Luigi (Bari)

Midulla Fabio (Roma)

Miraglia Del Giudice Michele (Napoli)

Pifferi Massimo (Pisa)

Pajno Giovanni (Messina)

Pelosi Umberto (Cagliari)

Rossi Giovanni (Genova)

Rusconi Franca (Milano)

Villa Maria Pia (Roma)

Villani Alberto (Roma)

Gruppo Allergologia

coord. Pajno Giovanni (Messina)

Gruppo di Educazione

coord. Guarnaccia Sebastiano (Brescia)

Gruppo Endoscopia Bronchiale

coord. Forenza Nicola (Perugia)

Gruppo Fisiopatologia Respiratoria

coord. Cutrera Renato (Roma)

Gruppo di Riabilitazione Respiratoria

coord. Tancredi Giancarlo (Roma)

Gruppo Sindrome Apnea Ostruttiva

coord. Brunetti Luigia (Bari)

Direttore responsabile

Barbato Angelo (Padova)

© Copyright 2003 by Primula Multimedia S.r.L.

Editore

Primula Multimedia S.r.L.

via C. Angiolieri, 7

56010 Ghezzano - Pisa

Tel. 050 877057; fax 050 877910

e-mail: info@primulaedizioni.it

Redazione

Minuti Angela

Realizzazione Editoriale

Primula Multimedia S.r.L.

Stampa

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)

Questo fascicolo della Rivista è dedicato alle apnee ostruttive. La sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno (OSAS) è un problema frequentemente sottodiagnosticato nell'età pediatrica. Nel bambino spesso è causato da un'ipertrofia adenotonsillare, ma nel lattante è usualmente correlato ad anomalie craniofacciali. Altri fattori di rischio includono l'obesità e le malattie neuromuscolari. I sintomi più frequenti sono il russamento e la difficoltà di respiro durante il sonno. I lattanti possono avere problemi di alimentazione e di accrescimento. La diagnosi definitiva in genere è fatta con la polisonnografia (anche se altre tecniche più o meno complesse sono proposte), la cui interpretazione deve essere correlata all'età del bambino. A differenza dell'adulto, i bambini spesso manifestano un modello di ostruzione parziale persistente delle vie aeree durante il sonno piuttosto che apnee cicliche.

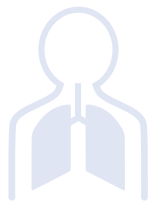
La maggior parte dei bambini è curata con l'adenoidectomia e la tonsillectomia.

Angelo Barbato

e-mail: barbato@pediatria.unipd.it

Angelo Barbato, Cristina Panizzolo

Dipartimento di Pediatria, Università di Padova



NOVITÀ

La SARS

Nell'autunno del 2002 nella provincia di Guangdong nel sud della Cina venivano riportati 305 casi di una polmonite acuta altamente contagiosa ad etiologia sconosciuta (1). Nel febbraio del 2003 gli US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2) davano a questa malattia il nome di Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) e ne suggerivano la definizione clinica.

Il 13 marzo 2003 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), quando la malattia cominciò a comparire anche al di fuori della Cina, dava inizio ad una allerta globale e istituiva la sorveglianza mondiale (3).

La SARS è una malattia infettiva contagiosa e rapidamente progressiva che può colpire individui perfettamente sani dopo un'esposizione anche banale alla fonte di contagio.

Si manifesta con febbre elevata ($>38\text{ C}^\circ$ per più di 24 ore), rigor nucale, seguita da tosse secca che in alcuni casi può evolvere verso un'insufficienza respiratoria acuta con necessità di assistenza in Terapia Intensiva.

Il periodo di incubazione sembra sia in media di 2 giorni, con una variabilità da 1 ad 11 giorni.

Punti cardinali per la diagnosi, in accordo con la definizione dell'OMS e della CDC sono:

- febbre elevata (sopra i 38°C);
- uno o più sintomi respiratori (tosse, polipnea e dispnea);
- stretto contatto (goccioline di Pflugge, contaminazione di oggetti) con una persona cui sia stata diagnosticata la malattia.

La radiografia del torace è abbastanza aspecifica e mostra addensamenti focali, o aree di addensamento confluyente, mentre la TAC mostra aree di addensamento sottopleurico con altre di broncogramma e opacità a vetro smerigliato; i lobi inferiori sono più interessati nelle aree posteriori. La

tomografia computerizzata ha degli aspetti analoghi alla Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia (BOOP) e all'Acute Interstitial Pneumonia (AIP). All'inizio le radiografie del torace possono apparire normali e nei giorni successivi le opacizzazioni progrediscono in grandezza, estensione e gravità. In alcuni casi c'è un'ulteriore progressione verso l'opacizzazione diffusa suggestiva di un Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).

La biopsia chirurgica (OLB) fatta in pazienti per la ricerca dell'agente etiologico ha dimostrato un danno alveolare diffuso, formazione di membrane ialine polmonari e minima infiltrazione di cellule mononucleate (quadro istologico analogo a quello osservato nell'ARDS). Parte del danno polmonare è imputabile alla produzione di citochine indotta dall'agente etiologico.

Uno degli studi più numerosi interessa 138 pazienti adulti di Hong Kong ammalatisi nel brevissimo periodo dal 11 al 15 marzo 2003; di questi 69 erano sanitari e 16 studenti di medicina. Il ricovero in Terapia Intensiva (ICU) ha interessato il 23,2% dei casi e la ventilazione meccanica assistita il 13,8%. Gli esami ematologici eseguiti hanno dimostrato una moderata linfopenia, progressiva nel tempo, un elevato livello di LDH e CPK ed elevati livelli di alanina aminotransferasi. Nei pazienti ricoverati in ICU, di cui 5 morivano, erano considerati fattori prognostici sfavorevoli l'età avanzata, gli elevati neutrofili, la elevata CPK ed LDH. In particolare gli alti livelli di LDH sarebbero associati al maggior danno tissutale per cui qualche autore propone che il valore di LDH sia espressione della maggior o minor ingiuria tissutale (4).

L'agente etiologico di questa epidemia isolato in biopsie polmonari di pazienti è un nuovo coronavirus, cui è stato proposto il nome di *Urbani-SARS associated coronavirus* (5). Gli anticorpi specifici si

potranno dimostrare nel siero dei pazienti con l'immunofluorescenza indiretta e con un *enzyme-linked immunoassay*. Alte concentrazioni di RNA virale sono state riscontrate nello sputo dei malati, mentre basse erano presenti nel plasma durante la fase acuta e nelle feci durante la convalescenza (6).

Da quando la malattia è comparsa anche in Canada (7) l'allerta della comunità internazionale è ulteriormente aumentata.

La terapia risulta ancora piuttosto empirica (8) ed è basata su:

- agenti antivirali ad ampio spettro - ribavirina 8 mg/Kg ogni 8 ore endovena (e.v.) o 1,2 g ogni 12 ore *per os* nell'adulto con una dose iniziale di 4 g per quelli che hanno una funzionalità renale normale, per 7-14 giorni a seconda della risposta e della necessità di corticosteroidi;
- idrocortisone 2 mg/kg ogni 6 ore o 4 mg/Kg ogni 8 ore e.v., diminuendolo gradatamente in una settimana quando compare un chiaro miglioramento clinico. Nei casi gravi la *pulse-therapy* con methylprednisolone 10 mg/Kg ogni 24 ore e.v. per due giorni e poi continuare con idrocortisone come sopra;

- antibiotici per agenti tipici e atipici per 7-14 giorni usando un antibiotico ad ampio spettro e un macrolide;

- terapia antiulcera e controlli della emoglobina, reticolociti, glicemia e potassio;

- la prevenzione è uno dei cardini della sorveglianza globale della SARS indetta dall'OMS;

- dal momento che la SARS è una malattia altamente contagiosa e potenzialmente letale è raccomandato per tutto il personale ospedaliero che possa venire a contatto con questi pazienti, l'uso di guanti, occhiali, di mascherine N-95, di berretto e coprivalori, camici usa-e-getta, nonché pulizia di letti, pavimenti, comodini con disinfettanti a base di ipoclororito di sodio. I sanitari ed i loro familiari si sono, infatti, dimostrati a rischio di infezione maggiore degli altri membri della comunità sociale.

Una recente *research letter* su *The Lancet* relativa alla SARS nel bambino (totale solo 10 casi) conclude che nel bambino sotto i 10 anni sembra che essa abbia un'evoluzione clinica migliore rispetto ai *teen-agers* nei quali la malattia ha lo stesso sviluppo dell'adulto (9).

Accettata per la pubblicazione il 5 maggio 2003

Bibliografia

1. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, et al. *A cluster of cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong*. N Engl J Med 2003 Apr 11; [epub ahead of print].
2. Centers for Disease Control and prevention. *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) updated interim case definition*. (accessed April 4, 2003, at <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/casedefinition.htm>.)
3. World Health Organization. *Cumulative number of reported cases (SARS) from 1 february to 27 March 2003*. (accessed April 4, 2003, at: http://www.who.int/csr/sarscountry/2003_03_27.)
4. Lee N, Hui D, Wu A, et al. *A major outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong*. N Engl J Med 2003 Apr 14; [epub ahead of print].
5. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. *A novel coronavirus associated with Severe Acute Respiratory Syndrome*. N Engl J Med 2003 Apr 16; [epub ahead of print].
6. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. *Identification of a novel coronavirus in patients with Severe Acute Respiratory Syndrome*. N Engl Med 2003 Apr 10; [epub ahead of print].
7. Poutanen SM, Low DE, Henry B, et al. *Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada*. N Engl J Med 2003 Apr 10; [epub ahead of print].
8. Chan-Yeung M, Yu WC. *Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: case report*. BMJ 2003; 326: 850-852.
9. Hon KLE, Leung CW, Cheng WTF, et al. *Clinical presentations and outcome of Severe Acute Respiratory Syndrome in children*. Lancet, published online April 29, 2003: <http://image.thelancet.com/extras/03let4127web.pdf>

Maria Pia Villa, Jacopo Pagani, Barbara Paggi, Arianna Alterio, Serafina Galiffa, Annalisa Marra, Sara Palatta, Roberto Ronchetti

Clinica Pediatrica, Università di Roma "La Sapienza" - II facoltà di Medicina - Ospedale "S. Andrea"

Patogenesi della sindrome delle apnee ostruttive nel sonno

Pathophysiology of obstructive sleep apnea syndrome

Parole chiave: disturbi respiratori nel sonno, eziologia, bambino

Key words: sleep-disordered breathing, etiology, child

Riassunto. La fisiopatologia della sindrome delle apnee ostruttive (OSAS) nel sonno risulta complessa e solo parzialmente nota in età pediatrica. Basti pensare che la funzione delle vie aeree superiori è regolata da 30 paia di muscoli che interagiscono tra loro.

In sintesi possiamo descrivere l'eziopatogenesi dell'OSAS come un fenomeno multifattoriale dove tre principali fattori si combinano variamente fra loro: l'anomalia strutturale delle alte vie, il diminuito controllo neuromuscolare, l'ipertrofia adenotonsillare. Accade così che, ad esempio, un bambino con ipertrofia adenotonsillare ma con un buon controllo neuromuscolare e/o una struttura stomatognatica appropriata possa non sviluppare una sindrome ostruttiva.

Summary. *Physiology of obstructive sleep apnea syndrome in children still remains poorly understood. Indeed, the upper airway function is complex and involves more than 30 pairs of muscles. The multifactorial etiology is due to varied combinations of three main factors: an altered airway structure, a diminished neuromuscular drive and increase in lymphatic tissue. Therefore, it can likely happen that a child with adenotonsillar hypertrophy but with high neuromuscular drive will not develop an obstructive syndrome.*

Corrispondenza: Prof.ssa Maria Pia Villa, Clinica Pediatrica, II Facoltà di Medicina - Ospedale "S. Andrea"
Via di Grottarossa 1035-1039, 00189 Roma; e-mail: mariapia.villa@uniroma1.it

Introduzione

Le alte vie respiratorie comprendono un complesso sistema anatomico-funzionale che comprende il naso, il faringe (nelle sue tre componenti: nasofaringe, orofaringe, laringofaringe), la laringe e la trachea extratoracica.

Questo complesso si caratterizza per essere costituito da due porzioni rigide: una prossimale (il nasofaringe) ed una distale (l'ipofaringe), intermedie da una porzione semirigida (l'orofaringe) mantenuta pervia prevalentemente dall'attività muscolare (Figura 1).

Le alte vie respiratorie rappresentano un organo complesso del nostro organismo che prende parte a varie funzioni come: la vocalizzazione, la respirazione e la deglutizione.

Schematicamente potremmo dire che la "performance" delle alte vie aeree è garantita da 4 componenti integrate fra loro: una componente fisica,

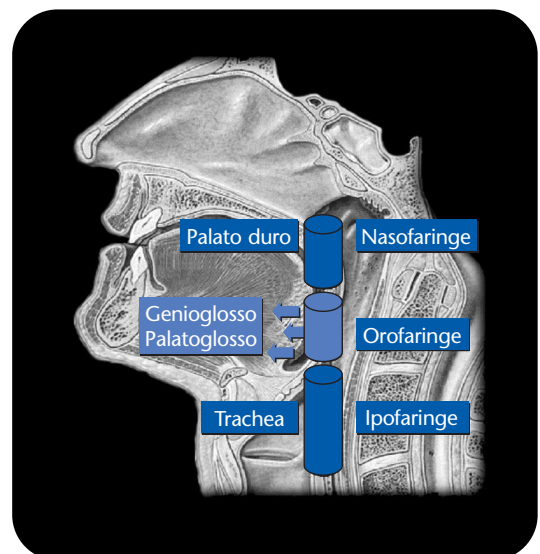


Figura 1 Schema delle alte vie aeree.

una neurologica, una muscolare ed una strutturale. La coordinazione e l'interdipendenza tra le varie strutture e funzioni sopra elencate sono la chiave per la corretta funzione.

In questo complesso sistema i segmenti maggiormente interessati nella genesi della sindrome delle apnee ostruttive nel sonno sono rappresentati dal faringe e dal laringe ovvero da quelle porzioni delle alte vie collassabili, poiché senza alcun sostegno osteocartilagineo, e nelle quali la pervietà è garantita dalla corretta attività muscolare.

I muscoli delle vie aeree

Approssimativamente 30 paia di muscoli sono responsabili del complicato funzionamento delle alte vie aeree ed in particolare del tratto oro-faringeo. Sebbene ad ogni muscolo corrisponda un'azione specifica, il tono generale delle vie aeree è garantito dalla somma di forze esercitate da ogni gruppo di muscoli.

Da qui la difficoltà nello studiare il peso della componente muscolare sull'eziopatogenesi della sindrome ostruttiva respiratoria.

Una semplice classificazione dei muscoli faringei può essere di aiuto nel capire i principali ruoli di ogni muscolo.

Il costrittore del faringe innervato dal IX e X paio di nervi cranici, nelle sue componenti superiore, media ed inferiore è uno dei più potenti costrittori del faringe (Figura 2A).

Sull'altro versante il genioglosso, innervato dal XII paio di nervi cranici, che va dalla spina mentale superiore, sulla faccia posteriore della sinfisi mentale, alla base della lingua agisce come uno dei più potenti dilatatori del faringe (Figura 2B).

La riduzione della sua attività è associata, infatti, ad un incremento delle resistenze complessive delle alte vie (1).

Il miloioideo ed il genioioideo, innervati dal I e 4 nervo cervicale, muovono anteriormente e cranialmente l'osso ioide aumentando la tensione delle vie aeree (Figura 2B, C).

I muscoli infraioidei (tiroioideo, sternoioideo e omoioideo) al contrario muovono caudalmente l'osso ioide. A livello nasofaringeo il ruolo e l'attività di ogni muscolo è dipendente dal tipo di respirazione effettuata: durante la respirazione nasale il palatoglosso ed il palato-faringeo, entrambe innervati dal X paio di nervi cranici, si contraggono al fine di aprire le vie aeree retropalatali; durante la

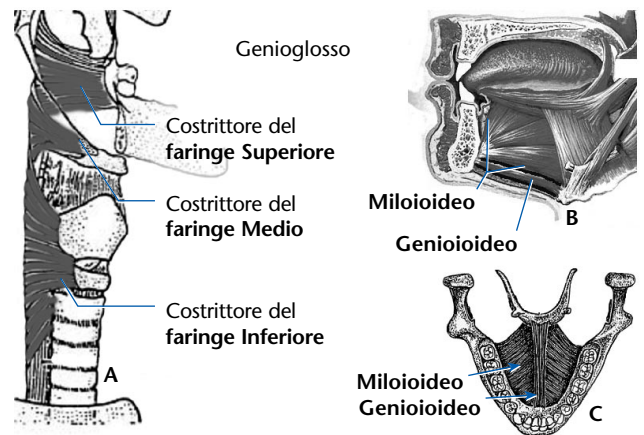


Figura 2 Anatomia dei principali muscoli delle vie alte.

respirazione orale invece il tensore, innervato dal V paio di nervi cranici, e l'elevatore del palato, innervato dal IX e X paio di nervi cranici, determinano una tensione ed innalzamento del palato che favoriscono la respirazione dalla bocca.

Inizialmente si pensava che questi muscoli agissero con un modello di semplice "agonismo-antagonismo" finalizzato al mantenere pervie le vie aeree durante l'inspirazione (modello caratterizzato ad esempio da una contemporanea inibizione dei costrittori e attivazione dei dilatatori).

In realtà Kuna et al. hanno evidenziato, in pazienti con apnee ostruttive nel sonno, una attivazione inspiratoria fasica del costrittore superiore del faringe associata alla riapertura (e conseguente dilatazione) delle vie aeree dopo un risveglio (2) conseguente ad apnea.

Una possibile interpretazione di questi dati è che il costrittore superiore del faringe non agisca unicamente da costrittore ma che, in alcune condizioni, aiuti a dilatare le vie aeree aumentandone il tono (ovvero la rigidità). In questo complesso modello cooperativo il costrittore verrebbe attivato contemporaneamente al genioglosso (dilatatore) in risposta all'evento apnoico.

I muscoli faringei agirebbero, quindi, non solo come semplici dilatatori o costrittori ma anche come "tensori" nella regolazione della compliance delle vie aeree.

Dunque grandi vie aeree con un'elevata compliance tenderanno a collassate facilmente mentre piccole vie aeree con una bassa compliance rimarranno più stabili.

Nel sonno quando viene a mancare l'apporto di controllo corticale alla gestione di questo complesso organo delle alte vie, la taglia di queste ultime è garantita, da un complicato equilibrio tra sistema nervoso autonomo, controllo metabolico, struttura ed attività muscolare.

Il sonno rappresenta quindi un formidabile *challenge* per questo sistema.

Infatti i muscoli del faringe, e i muscoli coinvolti nella funzione respiratoria, subiscono modificazioni durante il sonno che inducono, soprattutto nella fase REM, ad una ipotonia generalizzata dei muscoli delle alte vie, a fronte di una persistente attività dei muscoli inspiratori ed in particolare del diaframma. Così la parte molle dell'orofaringe, non più sostenuta dal tono muscolare durante il sonno, ma comunque sottoposta alla pressione inspiratoria negativa sostenuta dall'attività del diaframma tenderà a collassare più facilmente.

Va da sé che in questo sistema precario per sua fisiologia qualsiasi perturbazione che determini una riduzione della taglia porterà ad un'ostruzione delle alte vie durante il sonno.

Fattori anatomico-strutturali che determinano aumento delle resistenze delle alte vie

Il fattore anatomico più comune nella genesi del disturbo respiratorio nel sonno è rappresentato dall'ipertrofia del tessuto linfoide e di quello molle dell'orofaringe come conseguenza della flogosi cronica delle alte vie.

Già la presenza di tessuto adenoideo ipertrofico può essere causa di aumento delle resistenze. Il naso è, infatti, responsabile, da solo del 50% delle resistenze respiratorie totali. La presenza di tessuti linfoide infiammati può causare quindi da sola disturbi respiratori nel sonno (3).

In questo contesto, tutte le flogosi sostenute da infezioni (batteriche o virali) e da malattie immunoallergiche aumentando il tessuto linfoide contribuiscono all'aumento delle resistenze delle alte vie (Figura 3A, B).

La posizione assunta dal bambino durante il sonno è un altro fattore che può contribuire all'insorgere dell'evento ostruttivo.

Ad esempio la flessione o la torsione del collo, la posizione prona e la pressione dei tessuti intorno alla mandibola esercitata dal cuscino determinano una riduzione del calibro delle alte vie (4) (Figura 4).

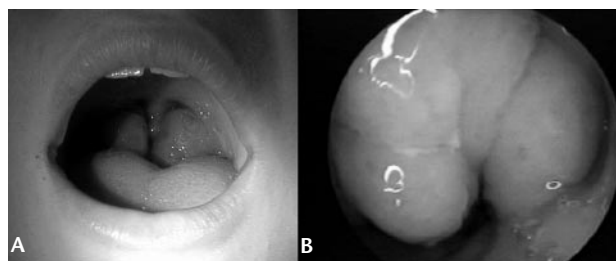


Figura 3 Tonsille ipertrofiche (A); tessuto adenoideo ipertrofico (B).

L'altro fattore responsabile dell'ostruzione è rappresentata dal contenitore, ovvero dalla struttura cranio-faciale dove i tessuti molli trovano la loro naturale collocazione.

A parità di ipertrofia adenotonsillare un paziente con una struttura cranio-faciale ed orofaringea piccola tenderà, infatti, ad avere più eventi ostruttivi di un paziente con una struttura adeguata o relativamente grande.

La micrognazia, la retrognazia, la presenza di palato duro lungo, o un volto allungato, un mascellare contratto sono tutti fattori che contribuiscono alla genesi del disturbo respiratorio nel sonno.

L'obesità è un altro fattore importante favorente l'ostruzione delle alte vie.

Abbondante tessuto adiposo agirà comprimendo da fuori ed ispessendo dall'interno la struttura orofaringea penalizzando anche in questo caso un'architettura facciale piccola.

In questa ottica il clinico dovrà sempre valutare non solo il diametro tonsillare ma anche la lunghezza del palato molle, lo spessore della lingua, le caratteristiche morfologiche del volto, la conformazione del palato duro, la conformazione della

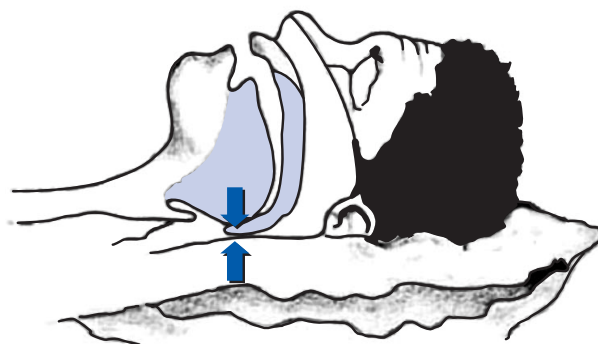


Figura 4 Punto di chiusura delle alte vie aeree durante il sonno: la flessione o la torsione del collo, la posizione prona e la pressione dei tessuti intorno alla mandibola esercitata dal cuscino possono determinare una riduzione del calibro delle alte vie aeree.

mandibola, il tipo di occlusione dentale e la conformazione del mento (5).

Per questi motivi alcune sindromi che riducono il tono muscolare (trisomia 21, distrofie miotoniche, la sindrome dell'X fragile, la sindrome di Chiari I & II la laringomalacia) o che aumentano le resistenze delle vie aeree come conseguenza di malformazioni craniofacciali (trisomia 21, Apert), macroglossia (trisomia 21, Beckwith-Wiedemann, Hunter) o micrognazia (Pierre Robin, Treacher Collins) moltiplicano il rischio di sviluppare apnee ostruttive nel sonno.

Cause neurologiche

Nonostante l'incremento di carico delle alte vie aeree si riscontrano in molti bambini la maggior parte di essi non sviluppa OSAS.

Inoltre spesso la severità delle OSAS non è correlata al grado di ipertrofia adenotonsillare del bambino (6).

La possibile spiegazione di questo fenomeno è legata alla componente neurologica di controllo sulla muscolatura delle alte vie aeree: i russatori ed i soggetti con OSAS, hanno, infatti, un punto di chiusura delle alte vie aeree in fase inspiratoria più vicino allo zero rispetto ai soggetti normali, e questo comporta una maggiore tendenza al collassamento delle vie aeree superiori. Molti Autori hanno evidenziato, infatti, come possibile causa di disturbo respiratorio nel sonno un'alterata risposta neuro-muscolare anomala all'aumento del carico delle vie aeree o un'arousabilità (ovvero una capacità di richiamare funzioni corticali superiori in risposta agli eventi ostruttivi) alterata (6). L'ostruzione nella sindrome ostruttiva del bambino è frequentemente preceduta da una breve pausa respiratoria apparentemente di origine centrale (7). Nei soggetti normali il recupero dell'attività respiratoria al termine di un evento

ostruttivo è rapido ed è mediato da un'attivazione del tono muscolare (2).

In pazienti con sindrome delle apnee ostruttive nel sonno al contrario il ripristino del tono muscolare è ritardato fino all'arousal (risveglio) (8) implicando una disfunzione nel normale sistema di controllo autonomo che si attiva in risposta all'evento.

In questo modo la muscolatura delle alte vie rimane praticamente ipo- o atonica durante l'evento ostruttivo mentre l'attività dei muscoli toracici e diaframmatici rimane praticamente inalterata provocando con una suzione su una regione più collassabile un effetto venturi che porta alla chiusura delle vie aeree.

La specificità nell'atonìa della muscolatura evidenzerebbe una deficienza regionale delle aree del cervello coinvolte nella respirazione durante il sonno.

Recentemente Macey et al. hanno evidenziato una riduzione della materia grigia in siti multipli del cervello nei pazienti con OSAS (9), inclusa la corteccia frontale e parietale, il lobo temporale, l'ippocampo e il cervelletto.

La perdita di materia grigia avverrebbe in aree del cervello adibite al controllo motorio delle alte vie così come in aree che contribuiscono alle funzioni cognitive. Questo renderebbe spiegazione dei deficit cognitivi frequentemente riscontrati in pazienti con OSAS.

Conclusioni

Negli ultimi anni la ricerca ha evidenziato sempre di più una genesi multifattoriale dei disturbi respiratori nel sonno.

Questa visione ha aperto il campo ad una diagnostica interdisciplinare che vede coinvolte varie figure specialistiche: il pediatra, il pneumologo, l'otorinolaringoiatra e l'odontoiatra.

Bibliografia

1. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. *Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep.* J Appl Physiol 1978; 44: 931-938.
2. Kuna ST, Smickley JS. *Superior pharyngeal constrictor activation in obstructive sleep apnea.* Am J Respir Crit Care Med 1997; 156 (3 Pt 1): 874-880.
3. Konno A, Hoshino T, Togawa K. *Influence of upper airway obstruction by enlarged tonsils and adenoids upon recurrent infection of the lower airway in childhood.* Laryngoscope 1980; 90(10 Pt 1): 1709-1716.
4. Ishikawa T, Isono S, Aiba J, et al. *Prone position increases collapsibility of the passive pharynx in infants and small children.* Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 760-764.
5. Guilleminault C, Pelayo R, Leger D, et al. *Recognition of sleep-disordered breathing in children.* Pediatrics 1996; 98 (5): 871-882.
6. Marcus CL, Moreira GA, Bamford O, Lutz J. *Response to inspiratory resistive loading during sleep in normal children and children with obstructive apnea.* J Appl Physiol 1999; 87: 1448-1454.
7. Chervin RD, Guilleminault C. *Obstructive sleep apnea and related disorders.* Neurol Clin 1996; 14: 583-609.
8. Insalaco G, Kuna ST, Catania G, et al. *Thyroarytenoid muscle activity in sleep apneas.* J Appl Physiol 1993; 74: 704-709.
9. Macey PM, Henderson LA, Macey KE, et al. *Brain morphology associated with obstructive sleep apnea.* Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1382-1387.

Luigi Nespoli*, Luana Nosetti**, Valeria Spica Russotto**

* Clinica Pediatrica, Facoltà di Medicina e Chirurgia - Università degli Studi dell'Insubria - Varese

** Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliera Ospedale di Circolo Fondazione Macchi- Varese

I disturbi respiratori nel sonno in età pediatrica: la clinica

Sleep-Disordered Breathing in pediatric age: the clinic

Parole chiave: sindrome delle apnee ostruttive nel sonno, russamento, UARS, cuore polmonare, adenotonsillectomia, terapia ortodontica

Key words: *sleep apnea syndrome, snoring, UARS, cor pulmonale, adenotonsillectomy, orthodontic treatment*

Riassunto. I disturbi respiratori nel sonno (DRS) comprendono: russamento, sindrome delle aumentate resistenze respiratorie (UARS), sindrome delle apnee ostruttive (OSAS). Il russamento è spesso associato ai DRS. L'UARS non si associa a desaturazioni o ad apnee, ma il sonno risulta disturbato dallo sforzo inspiratorio. L'OSAS comprende apnee notturne, desaturazioni ed altri disturbi sia notturni che diurni, ha un picco di incidenza tra i 2 e i 6 anni e dipende nella maggior parte dei casi dalla ipertrofia adenotonsillare. I bambini con anomalie craniofacciali o sindromi malformative, sindrome di Down o di Pierre-Robin, nonché quelli portatori di handicap neuromotori ne sono più facilmente affetti. Per la diagnosi è necessario avere un alto indice di sospetto clinico e considerare sia i possibili sintomi notturni, sia quelli diurni. L'approccio diagnostico e terapeutico è necessariamente multidisciplinare e comprende oltre al pediatra generalista o al medico di famiglia anche il cardiologo, il dentista e l'ortognatodonzista, il neurologo, il logopedista e in alcuni casi anche il chirurgo maxillo-facciale. La mancata diagnosi può avere pesanti ripercussioni sulla salute del bambino e sulla qualità di vita sua e della famiglia.

Summary. *Sleep-disordered breathing (SDB) encompasses the different clinical entities of snoring, upper airway resistance syndrome (UARS), and sleep obstructive apneas (OSAS). Snoring is a cardinal symptom of SDB, while the term UARS has been applied to symptoms brought by snoring but with no complete apnea or hypopnea. OSAS is more often diagnosed in children between age 2 and 6 years in association with adenoidal and tonsillar hypertrophy. Children with craniofacial anomalies and/or neurological disorders may present OSAS more frequently. If unrecognized and untreated, OSAS may cause profound neurobehavioral and cardiopulmonary consequences (cor pulmonale). Most cases of OSAS are secondary to enlarged tonsils and adenoids, but other medical conditions such as craniofacial syndromes, achondroplasia, and Down syndrome are at increased risk of SDB. Diagnosis requires a high index of clinical suspicion and assessment of possible daytime and nighttime symptoms. SDB should be identified early, investigated correctly, and treated. Pediatricians and family practitioners should look for a multidisciplinary approach including otorhinolaryngologists, cardiologists, dentists, maxillo-facial surgeons, neurologists as well as logopedists.*

Corrispondenza: Prof. Luigi Nespoli, Clinica Pediatrica, Università della Insubria, c/o Ospedale "Filippo del Ponte", Via Filippo del Ponte 19, 21100 Varese; e-mail: luigi.nespoli@ospedale.varese.it

Introduzione

I disturbi respiratori nel sonno (in inglese Sleep-Disordered Breathing, SDB) comprendono in ordine di crescente gravità: il russamento, la sindrome delle aumentate resistenze respiratorie (Upper Airways Resistance Syndrome, UARS), delle apnee ostruttive nel sonno (Obstructive Sleep Apnea Syndrome, OSAS). In passato si sarebbe parlato di un'ipotetica continuità tra questi diversi quadri clinici caratterizzata da un progressivo peggioramento sia sintomatologico che dei parametri respiratori

registrati, supponendo che uno stesso bambino potesse evolvere da una forma all'altra in tempi successivi con un aggravamento della sintomatologia presentata. Attualmente, anche se sono ancora limitati i dati relativi alla storia naturale degli SDB, si è orientati in modo diverso supponendo che ogni soggetto, in base a caratteristiche genetiche ed influenze ambientali, possa presentare un quadro clinico specifico e che queste diverse sindromi abbiano specifiche identità e non esista una continuità ideale tra loro (1-4).

Anche la sindrome da ipoventilazione centrale congenita (Congenital Central Hypoventilation Syndrome, CCHS), un tempo indicata, con una terminologia oggi non più accettata, sindrome di Ondine, rientrerebbe tra questi disturbi. Tuttavia la CCHS si manifesta già alla nascita o nei primissimi mesi di vita quando gli SDB non sono ancora insorti.

Inquadramento nosografico

Russamento

Il russamento può essere primario, benigno, fisiologico, oppure patologico. Il russamento primario (*primary snoring*) è, entro certi limiti, l'espressione di parziale ostruzione, fisiologica (o non patologica), nel sonno, delle alte vie aeree con produzione di rumori vibratorii, inspiratori. Non si associa ad ipossiemia, ipercapnia o a frammentazione del sonno (causa di sintomatologia diurna). Esso va distinto dallo stridore che pure inspiratorio, possiede altre caratteristiche acustiche (timbro alto e "stridulo") e che può essere presente anche nella veglia ed si origina dalla laringe. Il russamento può associarsi, durante il giorno, a respiro orale, bocca secca, difficoltà alla deglutizione, alitosi e difetti della fonasi (5, 6).

La causa principale è rappresentata dall'ipertrofia adeno-tonsillare, ma anche obesità, infezioni respiratorie, anomalie neurologiche, macroglossia, poliposi nasale o il fumo passivo possono favorirlo. Comunemente si tratta di un fenomeno benigno, autolimitantesi nel tempo, anche se può essere il sintomo sentinella di UARS o OSAS e certamente in questo caso non può più essere definito "primario" ma entra a far parte del corteo sintomatologico di queste sindromi e deve essere pertanto definito patologico.

È presente nel 7-9% dei bambini di età compresa fra 6 e 13 anni, in egual percentuale nei due sessi, tende a ridursi col passare degli anni. In un gruppo di bambini della scuola materna da noi studiati dapprima con questionari ai genitori e successivamente mediante polisinnografia domiciliare nei bambini riferiti come russatori abituali, il 10,4% presenta russamento importante e il 4,6% è affetto dal russamento patologico, ovvero associato ODI (Oxygen Desaturation Index) >5 e tempo di russamento >15% della durata del sonno (*Journal of Pediatrics*, in press). Queste prevalenze risultano significativamente inferiori ai dati della letteratura (2, 5).

Sindrome delle aumentate resistenze delle prime vie aeree (UARS)

Nel 1982 Guilleminault ha riportato in un gruppo di bambini in età preadolescenziale un quadro clinico simile all'OSAS, ma senza le caratteristiche polisinnografiche tipiche, quali apnea, ipopnea associate a riduzione della saturazione periferica di ossigeno al di sotto dei valori normali (5). Solo nel 1992 questa particolare sindrome fu identificata con un nome preciso: Upper Airways Resistance Syndrome (UARS) o sindrome delle aumentate resistenze respiratorie. Si definisce UARS un anomalo aumento delle resistenze delle prime vie aeree nel sonno che porta ad un incremento dello sforzo respiratorio con frammentazione del sonno, in assenza di apnee o ipopnee o anomalie degli scambi gassosi; clinicamente risulta associata a russamento, sonnolenza diurna e disturbi comportamentali (1). I sintomi si differenziano nelle diverse fasce d'età. Nei primi mesi di vita l'UARS può confondersi con un ALTE (Apparent Life Threatening Event, avvenimento ad alto rischio per la vita) e si può manifestare con respiro rumoroso, sintomi di raffreddamento, leggero russamento, sudorazione notturna per lo più in regione nucale, ripetuti risvegli notturni, talvolta risulta associata a reflusso gastroesofageo. Nella prima infanzia si presenta con sonno irregolare associato a terrore notturno, sudorazione profusa, succhiamento del pollice, posizione "maomettana" nel sonno (ginocchia flesse sotto la pancia con regione glutea in alto), storia di infezioni respiratorie ricorrenti, respiro orale, iperattività, ansia, difficoltà a mantenere l'attenzione. Nelle età successive ai sintomi notturni citati si associano sonnambulismo e bruxismo. In particolare si accentuano i disturbi della vita di relazione: scarso rendimento scolastico, sonnolenza in ambiente tranquillo e scarsa attenzione diurna, aggressività, atteggiamento assente, apatico, che può indurre il sospetto che il ragazzo faccia uso di droghe. Non va trascurata nella indagine anamnestica, un'eccessiva difficoltà a risvegliarsi al mattino con perdita delle prime ore di lezioni scolastiche. All'esame obiettivo questi bambini possono presentare dolicocefalia, palato duro alto e stretto, anomalo sviluppo mascellare e mandibolare, palato molle discendente con uvola alla base della lingua, ipertrofia del tessuto linfoide e dei turbinati nasali (7). Dal punto di vista diagnostico, al momento attuale, la polisinnografia (PSG) con

simultanea registrazione della pressione endoesofagea (Pes) risulta essere l'unico mezzo di diagnosi certa. L'utilizzo della nasocannula con trasduttore di pressione è al momento ancora in fase di studio, con il limite rappresentato dal respiro orale. Il *pulse transit time* (PTT), tempo di transito dell'onda sfigmica presenta un'alta sensibilità, ma una bassa specificità nella registrazione degli *arousals* (8). L'esistenza della UARS, come entità separata dall'OSAS, viene giustificata da Guilleminault come espressione ad una diversa propensione individuale agli *arousals*, determinata da fattori genetici o ambientali, e derivante da una alterata funzionalità dei meccanocettori periferici. I soggetti UARS hanno risposta alla stimolazione del sistema nervoso autonomo diversa da quella dei soggetti controllo (9).

Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno, OSAS

È stata descritta per la prima volta, quale entità nosologica a se stante, da Guilleminault nel 1976, sebbene già nel 1892, W. Osler avesse segnalato un'associazione tra ipertrofia del tessuto adeno-tonsillare e disturbi del sonno. L'OSAS è associata a vari sintomi notturni come russamento, sonno irregolare e agitato, movimenti paradossi toraco-addominali, episodi di cianosi e di dispnea che, nelle forme conclamate della malattia, possono

esitare in vere e proprie crisi di apnea, con riduzione della saturazione dell'ossiemoglobina e/o presenza di ipercapnia. Spesso al risveglio, i pazienti presentano facile irritabilità, sono disorientati o confusi, hanno secchezza delle fauci e talora cefalea (1, 2, 10) (Tabella 1).

La prevalenza della malattia si assume sia pari al 2% tra i quattro e i cinque anni di vita (3). Il picco di incidenza si osserva tra i tre e i sei anni e coincide con l'età di massimo sviluppo del tessuto linfatico adeno-tonsillare. Non sono state riscontrate sostanziali differenze nell'incidenza tra i due sessi (2).

Gli eventi fisiopatogenetici che inducono lo sviluppo di OSAS non sono ancora completamente chiari, tuttavia ben si presta a descrivere il fenomeno il modello che considera le prime vie aeree assimilabili ad un percorso nel quale possono distinguersi 3 segmenti di cui 2, il superiore, fosse nasali, e l'inferiore, ipofaringe-laringe, non collassabili, ed uno, il segmento intermedio corrispondente all'orofaringe, privo di un sostegno scheletrico o cartilagineo, relativamente facile al collassamento quando venga ridotto il tono della muscolatura (sonno in fase REM) o quando una limitazione al flusso aereo induca un aumento dello sforzo inspiratorio con conseguente aumento della pressione negativa (Figura 1) (11).

Tabella 1 Sintomi riportati all'anamnesi, in bambini in età pre-pubere affetti da SDB (%).

	OSAS*	UARS*	SDB**
Stanchezza diurna	70,8	73,8	24
Russamento o respiro rumoroso nel sonno	95,8	78,7	91
Respirazione orale durante il giorno	66,6	29,5	82
Sudorazioni notturne	87,5	29,5	81
Guancia bagnata (perdita di saliva nel sonno)	83,3	26,2	85
Peggioramento delle prestazioni scolastiche	20,8	19,7	7
Bruxismo	20,8	21,3	11
Sonnambulismo	58,3	14,8	n.d.
Incubi o paure notturne	62,5	13,1	45
Comportamento aggressivo, iperreattività	12,5	11,5	46
Enuresi secondaria	4,2	6,6	5
Sonno notturno agitato	44,6	9,8	68
Cefalea mattutina	33,3	4,9	18
Nausea e vomito	8,3	3,3	7

* Modificata da [1].

** Casistica raccolta presso il nostro centro per gli SDB comprendente 767 bambini, età $4,46 \pm 2,46$ anni, maschi 54%.

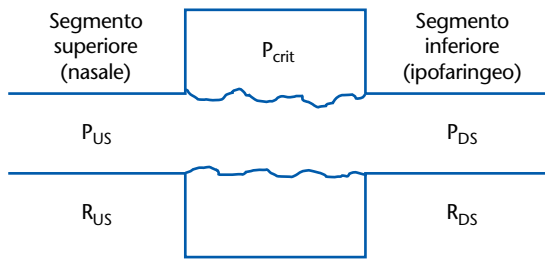


Figura 1 È disegnato il modello delle prime vie aeree come modello delle resistenze di Starling. Le prime vie aeree sono rappresentate come un tubo con un segmento intermedio collapsabile. Il segmento superiore, nasale, e inferiore, ipofaringeo, rispetto al tratto collapsabile hanno diametri, resistenze (R_{US} e R_{DS}) e pressioni (P_{US} e P_{DS}) fisse. Si verifica un collasso quando la pressione che circonda le vie aeree (P_{crit}) supera quella all'interno delle vie aeree.

Numerosi sono i fattori predisponenti all'OSAS (Tabella 2). Certamente la ipertrofia adeno-tonsillare di fatto costituisce nel bambino la causa più comune di OSAS: la riduzione del calibro delle vie aeree superiori (naso, orofaringe, ipofaringe) comporta un aumento delle resistenze (1, 2, 11-13) cui fanno seguito, durante lo sforzo inspiratorio, il collasso delle strutture orofaringee e, sul piano clinico, l'apnea, cui segue, su quello strumentale e laboratoristico la riduzione della saturazione della ossiemoglobina.

Anche la faringe risulta abnormemente ristretta: secondo Monahan (14) l'area minima della sezione trasversale della faringe è pari a 1,17 cm² nei bambini che raramente o mai russano, mentre è ridotta del 10% nei bambini russatori abituali e del 18% in quelli con indice di apnea-ipopnea di almeno 5 episodi per ora, ovvero affetti da OSAS).

Tabella 2 Fattori predisponenti alla sindrome da apnee ostruttive nel sonno.

Ipertrofia adenotonsillare
Sindromi genetiche e dismorfismi facciali (anomalie del palato, ipoplasia facciale e mandibolare)
Edema della mucosa nasale, polipi nasali
Corpi estranei
Tumori nasofaringei
Ascessi retro-faringei
Infiltrazioni tessutali (o mucopolisaccaridosi)
Lesioni cerebrali e dei nervi cranici

Inoltre si osserva frequentemente un aumento del volume delle parti molli attribuibile al ripetersi di flogosi (va molto valorizzata anche quella allergica). È segnalata, almeno nell'adulto, una maggiore collassabilità della faringe con una pressione di chiusura positiva in quasi il 50% dei pazienti OSAS (15). Possono influire sulla pervietà delle prime vie aeree la poliposi nasale, anche se attraverso differenti meccanismi patogenetici, l'obesità, l'esistenza di uno stato atopico e il fumo passivo (16).

Anche le dimensioni delle strutture ossee dello splanocranio sono abitualmente ridotte nei bambini con SDB (12, 13, 17).

La sintomatologia compare di solito solo durante il sonno, quando, a causa della riduzione fisiologica del tono dei muscoli che mantengono pervie le alte vie aeree, si rende necessario un ulteriore incremento della pressione inspiratoria con conseguente collassamento delle stesse (Figura 1, modello di Starling) (11).

Le OSAS nel bambino possono essere suddivise, sulla base di criteri clinici e strumentali, in 3 diversi livelli di gravità con conseguenti e rilevanti ripercussioni sulla prognosi e sulla terapia da applicare (Tabella 3) (4).

Sindrome da ipoventilazione centrale congenita (CCHS)

In questa sindrome rimane intatto il controllo volontario della respirazione nonostante la perdita della capacità di controllo automatico centrale per inadeguato funzionamento dei chemorecettori (2). Non è stato del tutto chiarito se il difetto si localizzi nei chemorecettori periferici o in quelli centrali o a livello dell'integrazione nel SNC. La CCHS si presenta con differenti gravità che vanno dalla moderata ipoventilazione durante il sonno alla necessità di una ventilazione assistita continua. La sua incidenza è di 1/100.000. La maggior parte dei pazienti respira normalmente durante la veglia ma richiede un supporto ventilatorio durante il sonno (ventilazione a pressione positiva, CPAP, BPAP, ventilazione negativa o pacer-maker diaframmatico).

La sintomatologia clinica è caratterizzata da cianosi, letargia, cefalea mattutina, convulsioni, insufficienza respiratoria scatenata da infezioni minori o improvvisa, insufficienza cardiaca congestizia, morte improvvisa. L'esame obiettivo del bambino sveglio può essere normale. La diagnosi può essere confermata dall'esame polisomnografico che

Tabella 3 Gravità della sindrome da apnee ostruttive nel sonno. Modificata da Loughlin GM, Eigen H. Respiratory disease in children Baltimore. Williams & Wilkins 1994.

OSAS LIEVE

- Crescita normale
- Sviluppo neurocomportamentale adeguato
- Funzionalità cardiaca normale
- Polisonnografia:
 - Indice di Apnea - ipopnea tra 1 e 3
 - End Tidal CO₂ <55 mmHg
 - SpO₂ >92% ad eccezione di transitorie cadute fino all'89%

OSAS MODERATA

- Scarsa crescita (riduzione dei percentili di crescita)
- Lievi modificazioni neurologiche (anomalie di comportamento, scarso rendimento scolastico, eccessiva sonnolenza diurna)
- Lievi modificazioni di EEG/Ecocardigramma
- Polisonnografia:
 - Indice di Apnea - ipopnea tra 4 e 9
 - End Tidal CO₂ >55 ≤60 mmHg
 - cadute di SpO₂ all'80%

OSAS SEVERA

- Calo ponderale
- Ritardo comportamentale
- Cuore polmonare
- Polisonnografia:
 - Indice di Apnea - ipopnea >1
 - End Tidal CO₂ >60 mmHg
 - Cadute di SpO₂ sotto l'80%

Indice di apnea-ipopnea = $\frac{\text{Numero di apnee ostruttive}}{\text{Tempo totale di sonno (ore)}}$

End Tidal = pressione CO₂ alla fine dell'espiazione

documenta, a differenza di quanto accade nell'OSAS, l'assenza di sforzi inspiratori in concomitanza delle apnee associate ad aumento della pCO₂ di fine espiazione.

La clinica

Approccio diagnostico: il perché di una visita

I pediatri tendono a sottostimare la prevalenza dei SDB, che invece raggiunge il 2% per le OSAS e il 7-8% per il russamento (3).

Affinché si giunga ad una diagnosi tempestiva ed esatta è necessario in primo luogo che il pediatra abbia un alto indice di sospetto e che non persista in uno stereotipo che considera i disturbi respiratori nel sonno una riedizione di classificazioni nosografiche obsolete che in passato parlavano di adenoidismo, linfatismo e simili. Questo aveva portato a considerare queste condizioni come transitorie, parafisiologiche, autorisolventisi

nella maggioranza dei casi durante l'età scolare (3). Certamente ancor prima di visitare il bambino, l'osservazione del suo modo di respirare, orale e non nasale, il suo viso con narici piuttosto anteverse, il *philtrum* alto, il sigillo labiale aperto, le narici spesso occluse da secrezioni, i colpi di tosse ripetuti, la sua scarsa attenzione o la sua propensione a disturbare durante il colloquio con i genitori, ci deve indurre a sospettare una diagnosi di SDB, ma certamente questo non può esaurire il nostro intervento.

I motivi che spingono i genitori di un bambino con SDB a consultare lo specialista variano con l'età dello stesso. Al di sotto dei 5 anni, sono le difficoltà respiratorie nel sonno, il russamento intenso e/o abituale, gli episodi di apnee osservati (a volte registrati con videocamera, nella nostra esperienza), i sogni angoscianti, gli incubi, *pavor nocturnus*, che spingono i genitori a rivolgersi al pediatra. Durante l'età scolare sono piuttosto i problemi

della vita di relazione e il rendimento scolastico scarso che inducono ad una consultazione del pediatra. Spesso il bambino è stanco già al risveglio, non tollera lo sforzo, ha difficoltà di apprendimento, disturba a scuola, presenta enuresi. Altre volte vi sono problemi di scarsa crescita oppure il bambino presenta infezioni recidivanti a carico delle prime vie aeree.

L'esistenza di un russamento ci viene facilmente comunicata dalla madre, a noi tocca distinguere fra russamento primario e patologico in quanto associato a OSAS o a UARS. Distinguere queste condizioni è impossibile solo con i dati anamnestici. Le apnee sono difficilmente segnalate o rilevate, mentre possono essere osservati movimenti paradossali di torace e addome talora associati a retrazioni inspiratorie.

L'OSAS può essere associata ad una serie di disturbi diurni e notturni e di sintomi che possono sfuggire ad una prima valutazione. Non è pertanto corretto limitarsi all'aspetto clinico, ma è necessario approfondire il sospetto diagnostico con altre informazioni ottenibili dall'anamnesi, dall'esame obiettivo e dalle indagini strumentali.

Anamnesi

Se è vero che i bambini con SDB hanno un fenotipo suggestivo, ma certamente non diagnostico, soltanto un'anamnesi mirata può aiutarci a sospettare l'esistenza. Si tratterà di affinare la nostra anamnesi relativa alla qualità del sonno notturno. Molto utile è poter disporre di una cartella appositamente studiata per i bambini con sospetto SDB: la *tabella 4* mostra il modello in uso presso il nostro centro. Taluni risvegli improvvisi, difficoltà a prender sonno o tentativi di ritardare il momento di andare a letto possono essere spiegati da tutt'altre motivazioni, ma gli SDB devono essere tenuti in considerazione. Anche taluni risvegli notturni, richieste di dormire con i genitori o di essere coccolati durante la notte se hanno spesso motivazioni psicologiche e relazionali, non di rado in queste fasce di età possono derivare da difficoltà a respirare nel sonno.

L'informarsi quindi sulla presenza di capricci per non coricarsi, di sintomi notturni quali russamento o respiro rumoroso, anomale posizioni nel sonno fino alla posizione seduta o alla posizione "maomettana", sudorazioni profuse nel sonno, enuresi, necessità di bere durante la notte, risvegli improvvisi che simulano *pavor nocturnus*, permette di

Tabella 4 Cartella anamnestica in uso presso il nostro Centro SDB.

SINTOMI DIURNI	Sì	No
Respiro orale o misto		
Sonnolenza eccessiva		
Irritabilità		
Cefalea mattutina		
Voce nasale		
Rinite		
Infezioni respiratorie alte ricorrenti		
Infezioni respiratorie basse ricorrenti		
Problemi scolastici		
Difficoltà di crescita		
Altro* (specificare)		
SINTOMI NOTTURNI		
Russamento		
Apnee ostruttive		
Cianosi		
Sensazione di soffocamento		
Tosse notturna		
Paure notturne/sonno agitato		
Wheezing		
Insomnia		
Enuresi		
Sonno con molti movimenti		
Posizione nel sonno		
Altro * (specificare)		
ANAMNESI FAMILIARE		
OSAS		
OSAS padre		
OSAS madre		
OSAS altri		
Russamento		
Russamento padre		
Russamento madre		
Russamento altri		
ANAMNESI PERSONALE		
Scolarità		
Fumo passivo		
Madre fumatrice		
Padre fumatore		
Inquinamento da traffico veicolare		
Inquinamento da traffico aereo		
Inquinamento da industrie		
Adenoidectomia		
Tonsillectomia		
Adeno-tonsillectomia		
Allergie respiratorie		
Allergie non respiratorie		
Vaccinazioni dell'infanzia		
Terapie in corso*		
Terapie pregresse*		
Medici coinvolti nel trattamento*		
*specificare quando richiesto		

giungere ad una corretta ipotesi diagnostica. Alcuni segni presenti al risveglio mattutino debbono far sorgere il sospetto diagnostico: guancia bagnata di saliva, alitosi, bocca secca, disorientamento e stato confusionale, cefalea, cui seguono irritabilità, irrequietezza piuttosto che sonnolenza diurna, difficoltà dell'apprendimento, inappetenza (*Tabella 1*). Anche parodontopatie, retrazioni gengivali (causate dalla compromissione dell'azione umettante e antisettica della saliva), ricorrenti infezioni delle prime vie aeree (derivanti dal fatto che l'aria inalata non è preriscaldata e umidificata a livello delle fosse nasali), talora disfagia, scarso accrescimento ponderale (da alterata secrezione di GH durante la notte) o, raramente, obesità possono essere ricondotte ad una respirazione orale da ostacolo a livello rinofaringeo. Cianosi o pallore vengono solo di rado riferiti, non perché inesistenti, ma piuttosto per le difficoltà ambientali che impediscono di osservare al buio l'aspetto del bambino.

Esame obiettivo

L'esame clinico deve essere molto meticoloso, completo al fine di evidenziare tutti i fattori predisponenti. Di grande aiuto è l'aver a disposizione uno schema dettagliato che guidi all'esame clinico, simile a quello da noi utilizzato e riportato in *tabella 5*. Si deve osservare il profilo laterale della faccia per la retrognazia, la micrognazia e l'angolo della mandibola. Inoltre come scritto da Guilleminault, una faccia triangolare e un'ipoplasia della parte media del massiccio facciale sono molto suggestivi per la diagnosi (3). Questo Autore ha documentato che i bambini con SDB hanno frequentemente caratteristiche fenotipiche craniofacciali che ne permetterebbero il riconoscimento già alla ispezione clinica (*Tabella 6*). Egli studiando un gruppo di 411 bambini, con sospetto di SDB, ha accertato che 110 presentavano: guance piccole, triangolari, piano mandibolare molto inclinato, retroposizione della mandibola, viso allungato, ovale, palato ogivale, palato molle lungo. In 106 di questi 110 bambini furono diagnosticati SDB: un terzo circa aveva apnee ostruttive nel sonno (OSAS) e due terzi circa avevano la sindrome delle aumentate resistenze respiratorie (UARS) (7). Tuttavia se si considerano tutti i bambini esaminati, 411, il 58% dei bambini con OSAS e il 72% di quelli con UARS non rientravano in questa categoria. Guilleminault ha elaborato uno schema con punteggio che permette di identificare i bam-

bini a più alto rischio (*Tabella 6*) (3).

L'esame obiettivo deve comprendere un'ispezione attenta delle cavità nasali (deviazione del setto, ispessimento della mucosa, polipi), valutare anche la pervietà delle narici ad esempio facendo soffiare su uno specchietto freddo attraverso una narice mentre l'altra è chiusa. Si deve pure osservare con attenzione la cavità buccale per valutare le dimensioni della lingua e del palato molle (2). Si deve anche escludere la presenza di schisi palatine; da ricordare che spesso un'ugola bifida si associa a palatoschisi submucosale. Non ultimo è da valutare il volume tonsillare: da notare che seppure raramente alcuni bambini con OSAS presentano tonsille ed adenoidi appena aumentate di volume. Al torace spesso non si osserva nulla di patologico, ma in alcuni pazienti si può osservare il *pectus excavatum*. I reperti cardiaci sono di solito nella norma: solo in casi molto avanzati si possono avere segni di ipertensione polmonare (rinforzo o sdoppiamento del 2° tono sulla polmonare) (18-20). Altrettanto importante è una valutazione neurologica e comportamentale del paziente.

Diagnosi strumentale e terapia

Il sospetto clinico non basta a porre diagnosi di certezza che può richiedere invece numerose indagini strumentali. Queste ultime sono senza dubbio indispensabili per programmare un corretto trattamento terapeutico che nei casi più severi non può essere limitato all'intervento di adenotonsillectomia. Se è vero che l'ostacolo adenotonsillare costituisce la causa prima dell'OSAS, non si deve trascurare il contributo, spesso importante nelle forme recidivate dopo intervento chirurgico, della componente muscolare. Un'ipotonia della muscolatura linguale o facciale favorisce la caduta all'indietro della lingua o il dislocamento posteriore della mandibola durante il sonno. Anche primitive malocclusioni possono portare allo stesso risultato. Sono pertanto molto promettenti le proposte di terapia miofunzionale o ortognatodontiche che mirano a rimuovere queste condizioni favorevoli l'OSAS (21). I dati presenti in letteratura sono molto scarsi, ma non per questo meno importanti per le future applicazioni terapeutiche. L'apporto dello specialista ortodontista, del logopedista o del rieducatore muscolare possono in molti casi evitare l'intervento chirurgico e molto spesso rafforzano nel tempo il risultato ottenuto e riducono la percentuale di recidive.

Tabella 5 Cartella con l'esame obiettivo in uso presso il nostro Centro SDB.

CONDIZIONI GENERALI	Mediocri <input type="checkbox"/>	Discrete <input type="checkbox"/>	Soddisfacenti <input type="checkbox"/>	
PESO	Kg ___	Centile ___		
ALTEZZA	Cm ___	Centile ___		
VISO	Quadrato <input type="checkbox"/>	Rotondo <input type="checkbox"/>	Ovale <input type="checkbox"/>	
OCCHI	Blefarite <input type="checkbox"/>	Ptosi <input type="checkbox"/>	Congiuntivite <input type="checkbox"/>	
ORECCHIE DISMORFICHE	sì <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>		
MEMBRANE TIMPANICHE	iperemiche <input type="checkbox"/>	rosee <input type="checkbox"/>		
NASO				
Narici malconformate	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Turbinati ipertrofici	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Polipi	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Ostruzioni	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
LABBRA				
Secchezza	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Sigillo labiale	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Malocclusione dentale	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Palato ogivale	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
TONSILLE				
Dimensioni	grado 1 <input type="checkbox"/>	grado 2 <input type="checkbox"/>	grado 3 <input type="checkbox"/>	grado 4 <input type="checkbox"/>
COLLO				
Adenomegalia	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Sede laterocervicale	Alta <input type="checkbox"/>	Media <input type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Posteriore <input type="checkbox"/>
Dimensioni	<2 cm <input type="checkbox"/>	>2 cm <input type="checkbox"/>		
CUORE				
Ascoltazione normale	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Se patologica, specificare				
TORACE				
Normale	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Se patologico, specificare				
ADDOME				
Normale	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Se patologico, specificare				
FEGATO				
Normale	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
MILZA				
Normale	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
APPARATO GENITO-URINARIO				
Normale	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
ESAME NEUROLOGICO				
Normale	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Se patologico, specificare				
CUTE ED ESTREMITÀ				
Dita a bacchetta di tamburo	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Unghie a vetrino di orologio	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Cianosi	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		

Tabella 6 Caratteristiche cliniche del massiccio cranio-faciale. Modificata da [1].

Caratteristica	Valore dell'indicatore
Dimensioni delle guance	0 = ampie 3 = piccole e triangolari
Inclinazione del piano mandibolare	0 = orizzontale 3 = molto inclinato
Posizione della mandibola vs mascellare superiore	0 = prognatismo 4 = retrognazia importante
Altezza del palato duro	0 = poco arcuato 2 = ogivale
Profilo facciale	0 = quadrato 3 = viso allungato
Lunghezza del palato molle	0 = corto 2 = lungo
Distanza intermolare	0 = ampia 2 = stretta

Gli aspetti diagnostici e terapeutici sono trattati nel successivo articolo di questa rivista.

Perché non trascurare queste diagnosi?

Anzitutto per aumentare la nostra credibilità verso i genitori e i nostri pazienti evitando di rifugiarsi dietro espressioni vuote quali "Vedrò che con gli anni, allo sviluppo passerà ...".

Dietro la diagnosi di SDB si cela forse un tentativo di medicalizzare il bambino? Non credo che questo si possa affermare purché vi sia l'onestà intellettuale del pediatra.

Le numerose complicanze dell'OSAS sono riportate in *tabella 7*; molto gravi erano nel passato quelle cardiache con segnalazioni di morti per cuore polmonare cronico (18-20). Queste sembrano del tutto scomparse, anche nella nostra esperienza (22). Tuttavia un lavoro recente sulla struttura cardiaca in un gruppo di bambini e di adolescenti con OSAS studiati in ecocardiografia sembra creare nuove preoccupazioni: questi Autori hanno potuto documentare che l'indice di massa del ventricolo sinistro era superiore del 22% e lo spessore della parete dello stesso ventricolo

era 24% superiore nei bambini OSAS rispetto a quelli con russamento primario (23). Questo è un ulteriore invito a diagnosi e terapie precoci e tempestive.

Oggi siamo molto più attenti che non in passato alla qualità della vita dei pazienti, bambini e genitori, che ci si affidano. Possiamo dire che anche se solo raramente la salute viene compromessa in modo grave dagli SDB (non dimentichiamo che solo alcuni anni orsono il cuore polmonare cronico era la prima causa di ricovero dei bambini con OSAS), la qualità di vita del bambino e della sua famiglia ne risentono gravemente. Basti ricordare che il russamento abituale, che solo in meno della metà dei casi si associa a vere OSAS, è presente nel 33% dei bambini USA affetti dalla sindrome di deficit dell'attenzione con iperattività, ADHD. Questa sindrome è molto più diagnosticata negli USA rispetto all'Italia, ma in realtà molti dei bambini trattati presso la nostra struttura ne sono "guariti" dopo essere stati diagnosticati e trattati per SDB. L'entità del russamento, valutato utilizzando apposite scale, correla in modo diretto i livelli di disattenzione e di iperattività di questi bambini e seppure in modo meno significativo con altri sintomi quali l'irrequietezza degli arti inferiori e la sonnolenza diurna. Non è chiaro se questa correlazione esista anche per l'OSAS e l'UARS, ma questo sembra molto verosimile.

Tabella 7 Complicanze della sindrome da apnee ostruttive nel sonno.

Ipertensione polmonare
Cuore polmonare cronico
Scarso sviluppo staturale-ponderale
Problemi comportamentali
Ridotto rendimento scolastico
Sonnolenza o irritabilità diurna
Enuresi
Rischio di complicanze post-operatorie (difficoltà di risveglio dopo anestesia, emorragie, dolore, rischio vitale)

Bibliografia

1. Guilleminault C, Pelayo R, Leger D, et al. *Recognition of sleep-disordered breathing in children.* Pediatrics 1996; 98: 871-882.
2. Carrol JL. *Sleep-related upper-airway obstruction in children and adolescents.* Sleep Disorders 1996; 5: 617-647.
3. Guilleminault C, Stoohs R. *From apnea of infancy to obstructive sleep apnea syndrome in the young child.* Chest 1992; 102: 1065-1071.
4. Nespoli L, Nosetti L. *I disturbi respiratori nel sonno in età pediatrica.* Pediatria Pratica 2000; 7: 4-19.
5. Guilleminault C, Winkle R, Korobkin R, Simmons B. *Children and nocturnal snoring: evaluation of the effects of sleep related respiratory resistive load and daytime functioning.* Eur J Pediatr 1982; 139: 165-171.
6. Zucconi M, Strambi LF, Pestalozza G, et al. *Habitual snoring and obstructive sleep apnea syndrome in children: effects of early tonsil surgery.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1993; 26: 235-243.
7. Guilleminault C, Khramtsov A. *Upper airway resistance syndrome in children: a clinical review.* Seminars Pediatric Neurology 2001; 4: 207-215.
8. Poyares D, Guilleminault C. *Arousal, EEG spectral power and pulse transit time in UARS and mild OSAS subjects.* Clin Neurophysiol 2002; 113: 1598-1607.
9. Guilleminault C. *Upper airway resistance syndrome is a distinct syndrome.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1412-1416.
10. Chervin RD, Dillon JE, Ganoczy DA, Pituch KJ. *Symptoms of sleep disorders, inattention, and hyperactivity in children.* Sleep 1997; 20 (12): 1185-1192.
11. Marcus CL. *Pathophysiology of OSAS in children.* In: GM Loughlin, JL Carroll, CL Marcus (eds). "Sleep and breathing in children. A developmental approach". New York - Basel: Marcel Dekker Inc 2000; 601-624.
12. Brodsky L, Adler E, Stanievich JF. *Naso- and oropharyngeal dimensions in children with obstructive sleep apnea.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1989; 17: 1-11.
13. Schellenberg JB, Maislin G, Schwab RJ. *Physical findings and the risk for obstructive sleep apnea. The importance of oropharyngeal structures.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 740-748.
14. Monhanan KJ, Larkin EK, Rosen CL, et al. *Utility of noninvasive pharyngometry in epidemiologic studies in childhood sleep-disordered breathing.* Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 1499-1503.
15. Watanabe T, Isono S, Tnaka A, et al. *Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing.* Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 260-265.
16. Wilson SL, Thach BT, Brouillette RT, Abu-Osba YK. *Upper airway patency in the human infant; influence of airway pressure and posture.* J Appl Physiol 1980; 48: 500-504.
17. Lauritzen C, Lilja J, Jarlstedt J. *Airway obstruction and sleep apnea in children with craniofacial anomalies.* Plast Reconstr Surg 1986; 77: 1-6.
18. Menashe VD, Farrehi C, Miller M. *Hypoventilation and cor pulmonale due to chronic upper airway obstruction.* J Pediatr 1965; 67: 198-203.
19. Ainger LE. *Large tonsils and adenoids in small children with cor pulmonale.* Brit Heart J 1968; 30: 356-362.
20. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. *Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients.* Chest 1996; 109: 380-386.
21. Villa MP, Bernkopf E, Pagani J, et al. *Randomized controlled study of an oral jaw-positioning appliance for the treatment of obstructive sleep apnea in children with malocclusion.* Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 123-127.
22. Nosetti L, Rossi G, Colombo S, et al. *Apnea ostruttiva nel sonno e complicanze cardiovascolari.* RIP 2000; 26: 34-39.
23. Amin RS, Kimball TR, Bean JA, et al. *Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea.* Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 1395-1399.

Maria Pia Villa, Jacopo Pagani, Barbara Paggi, Rosa Ambrosio, Sara Palatta, Annalisa Marra, Novella Natale, Enza Montemitro, Roberto Ronchetti

Clinica Pediatrica, Università di Roma "La Sapienza" - II facoltà di Medicina - Ospedale "S. Andrea"

Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno: diagnosi e terapia

Obstructive sleep apnea syndrome in children: diagnosis and management

Parole chiave: disturbi respiratori nel sonno, diagnosi, terapia, bambino

Key words: *sleep-disordered breathing, diagnosis, therapy, child*

Riassunto. La maggior parte dei bambini rispondono positivamente all'intervento di adeno-tonsillectomia risolvendo sia i sintomi clinici che le evidenze polisomnografiche di sindrome delle apnee ostruttive nel sonno. Tuttavia visto il carattere multifattoriale delle cause di disturbo respiratorio nel sonno, e visto l'ampio spettro clinico di gravità evidenziato dalle moderne tecniche di studio, l'approccio terapeutico è oggi interdisciplinare.

Summary. *Most children undergoing adeno-tonsillectomy have a favourable outcome, solving both clinical symptoms and polysomnographic evidence of Obstructive Sleep Apnea.*

However, because this disorder is caused by a multifactorial pathology and advanced study methods have evidenced a broad clinical spectrum of severity, the therapeutic approach is now becoming ever more interdisciplinary.

Corrispondenza: Prof.ssa Maria Pia Villa, Clinica Pediatrica, II Facoltà di Medicina - Ospedale "S. Andrea" - Via di Grottarossa 1035-1039, 00189 Roma; e-mail: mariapia.villa@uniroma1.it

Introduzione

Come ormai da alcuni anni definito dall'American Thoracic Society la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) "è un disturbo respiratorio che si verifica nel sonno ed è caratterizzato da episodi prolungati di parziale ostruzione e/o di ostruzione completa intermittente (apnea ostruttiva) delle alte vie che disturbano la ventilazione notturna e l'architettura del sonno" (1).

In età pediatrica i sintomi predominanti sono rappresentati dal russamento, dalle apnee nel sonno e dallo sviluppo di disturbi neurocognitivi e comportamentali (2).

Il russamento è particolarmente rumoroso in questi bambini ed è presente per la maggior parte della notte. Stabilire la diagnosi e determinare il tipo più appropriato di intervento per un bambino con apnee ostruttive nel sonno si è dimostrato negli ultimi anni un processo più complicato di quanto inizialmente descritto in letteratura (3). Appare evidente, infatti, che quello che noi consideriamo la

tipica presentazione delle OSAS nel bambino, l'apnea ostruttiva e l'ipossiemia, appaiono essere solo la punta dell'iceberg.

I disturbi del sonno sono dunque come un *continuum* che include il russamento primario, una condizione con minime alterazioni fisiologiche o complicanze; la sindrome da aumento delle resistenze delle alte vie respiratorie (UARS), caratterizzata da un incremento delle resistenze delle alte vie e da un lavoro respiratorio durante il sonno associata a russamento ed a sintomi diurni di sonnolenza e diminuita capacità neurocognitiva; l'ipoventilazione ostruttiva, caratterizzata da un'ostruzione parziale delle alte vie, russamento e aumento del lavoro respiratorio, pattern respiratori ipoventilanti che portano ad incremento della CO₂ per la maggior parte del sonno in assenza di patologia polmonare; ed infine la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) prolungate e parziali ostruzioni delle vie aeree associate a russamento. Sono presenti ostruzioni

totali delle apnee che hanno come conseguenza sonno disturbato, ipossia, sintomi diurni, con numero di apnee per ora >1 ($AI > 1$).

Approccio diagnostico

Benché nell'adulto ci siano elementi diagnostici essenziali, come la sonnolenza diurna associata a russamento ed apnea, il disturbo respiratorio nel sonno nel bambino ha un quadro clinico più sfumato. Per questi motivi la semplice valutazione clinica non è sempre sufficiente per porre una corretta diagnosi. Come riportato in letteratura la storia clinica del bambino non è in grado di distinguere il russamento primario dall'OSAS, identificare i soggetti a rischio per complicanze, discriminare la gravità dell'OSAS ed identificare il rischio per lo sviluppo di complicanze post-operatorie in caso di intervento di adenotonsillectomia (4, 5).

I motivi che rendono la valutazione clinica non sempre conclusiva sono dovuti alla variabilità interindividuale dell'intensità del russamento, al fatto che le apnee si verificano soprattutto in fase REM e di conseguenza prevalentemente nelle parti terminali del sonno (6) quando ormai i familiari riposano, al fatto che molti disturbi sono caratterizzati da periodi di subostruzione/ipoventilazione senza apnee e non ultimo al fatto che molti genitori tendono a sovrastimare o a sottostimare il problema respiratorio dei loro bambini.

Tuttavia la storia clinica insieme all'esame fisico risultano entrambi indispensabili per individuare i soggetti a rischio ed indirizzarli ad un corretto iter diagnostico (1).

I principali fattori di rischio per OSAS sono riportati nella *tabella 1*.

I disturbi respiratori nel sonno in età pediatrica trovano il loro gold standard diagnostico nella polisonnografia (1).

Tuttavia data la scarsità dei centri dotati di polisonnografo e dato l'alto costo dell'esame, sono state esaminate varie possibilità di studio del disturbo respiratorio nel sonno mediante tecniche di screening semplificate e più economiche. La storia clinica, come già detto, e le registrazioni audio che un genitore può fare a casa hanno dimostrato di avere una bassa sensibilità e specificità pur essendo utili al medico per avviare il bambino a step diagnostici successivi. Altri test di screening come la videoregistrazione notturna, la pulsossimetria o le polisonnografie effettuate durante il sonnello pomeridiano hanno dimostrato

Tabella 1 Fattori di rischio per OSAS.

Fattori che influenzano la resistenza della alte vie aeree e la loro compliance

Naso e orofaringe

- Rinite cronica (Rinite allergica)
- Stenosi delle coane
- Polipi nasali e deviazioni del setto
- Ipertrofia adenotonsillare
- Obesità
- Macroglossia

Laringe

- Laringomalacia
- Laringotracheomalacia

Struttura craniofacciale

- Ipoplasia del terzo medio della faccia (ad esempio: sindrome di Down, acondroplasia)
- Ipoplasia della mandibola (ad esempio Pierre-Robin)
- Mucopolisaccaridosi
- Micro-retrognazia
- Palatoschisi

Altri fattori che influenzano il controllo del respiro da parte del sistema nervoso

- Ipotonia nel REM
- Sindromi ipotoniche
- Paralisi cerebrali infantili
- Disfunzioni autonome
- Disfagia
- Uso di sedativi (clorali idrato, benzodiazepine, fenotiazine), anestetici, antistaminici, decongestionanti nasali
- Patologie del troncoencefalo (malformazione di Arnold-Chiari, tumori, infezioni, lesioni)
- Malattie neuromuscolari

essere di limitata utilità e solo indicative per la diagnosi di apnea ostruttiva nel sonno quando positive. Queste tecniche, comunque, hanno dimostrato di avere tutte un alto tasso di falsi negativi, tuttavia rimangono validi test di screening iniziale che ciascun pediatra può attuare e da cui può trarre indicazioni per proseguire l'iter diagnostico e/o per iniziare una osservazione clinica nel tempo e/o una terapia.

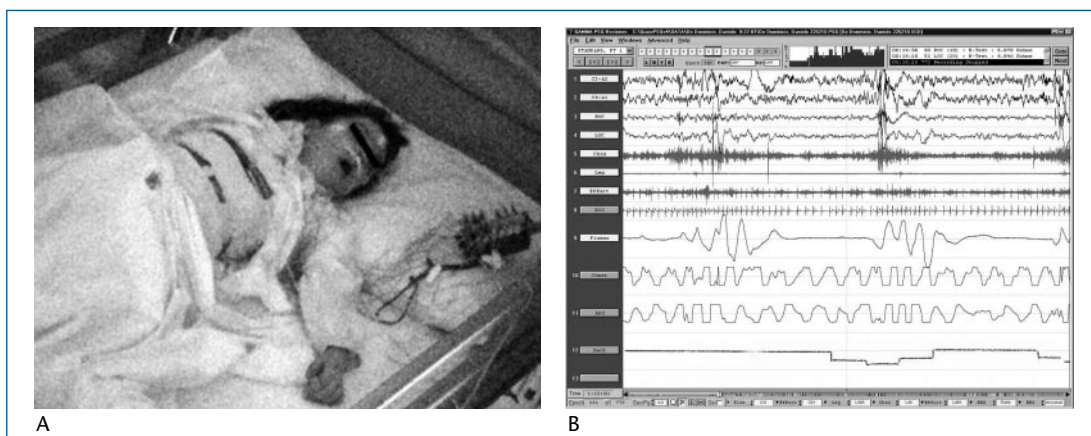


Figura 1 Esempio di esame polisomnografico: A, esempio di videoregistrazione in corso di esame polisomnografico notturno; B, esempio di tracciato polisomnografico.

La polisomnografia

Polisomnografia è il termine comunemente usato per indicare una registrazione simultanea di più parametri fisiologici durante la notte (Figura 1). Normalmente nel corso del test vengono registrati due o più canali EEG, vari canali elettromiografici, i movimenti di torace e addome, il flusso oronasale, la saturazione di ossigeno nel sangue. Ma vediamo in dettaglio quali sono i principali parametri registrati durante il sonno.

Le informazioni provenienti dall'elettroencefalogramma (EEG) vengono utilizzate, in questo tipo di registrazione, prevalentemente nella differenziazione dei vari stadi del sonno.

Per rendere ripetibili e confrontabili le registrazioni nello stesso paziente e in pazienti diversi gli elettrodi vengono posizionati secondo uno standard internazionale denominato sistema 10-20 (7). L'elettrooculogramma (EOG) viene registrato per individuare i movimenti degli occhi utili nella stadiazione del sonno. Benché l'attività elettromiografica (EMG) durante il sonno possa essere registrata da qualsiasi gruppo di muscoli scheletrici, è ormai prassi consolidata utilizzare i muscoli submentonieri per valutare il tono muscolare. L'EMG, oltre ad essere utile per la stadiazione del sonno, fornisce importanti informazioni per la valutazione delle risposte arousal e sui movimenti. Durante una polisomnografia standard inoltre sono abitualmente registrati tre parametri respiratori: il flusso oro-nasale, i movimenti toraco-addominali, la saturazione di ossigeno. Il flusso aereo al naso e alla bocca viene comunemente registrato mediante termocoppia o termistore posto in prossimità di

ciascuna narice e della bocca. I movimenti di torace e addome possono essere registrati mediante pletismografia ad impedenza o ad induttanza, trasduttori pneumatici, *strain gauges*, EMG intercostale. La saturazione d'ossigeno (SaO_2) è misurata mediante pulseossimetro; tale metodica rappresenta lo standard per la valutazione non invasiva continua della saturazione arteriosa di ossigeno. La frequenza cardiaca è misurata con una singola derivazione registrata mediante elettrodi posti in sede precordiale. Di conseguenza la derivazione ECG della polisomnografia ci fornisce unicamente informazioni di massa sull'attività cardiaca e non è sufficiente per trarre conclusioni cliniche su eventuali cardiopatie.

Negli ultimi anni tuttavia si sono sviluppate nuove metodiche (analisi di spettro della variabilità cardiaca, Pulse Transit Time) che partendo dal segnale ECG sono in grado di fornire informazioni sul bilanciamento simpato-vagale, sullo sforzo respiratorio e sulla "quantità dei microrisvegli" di un sonno.

I disturbi respiratori nel sonno interessano bambini dai primi mesi di vita fino all'adolescenza. Di conseguenza il laboratorio del sonno e le attrezzature (sonde, elettrodi, fasce) devono essere adatte o adattabili alle varie età dei pazienti e al loro grado di sviluppo fisico e comportamentale. Il bambino potrebbe, infatti, essere facilmente spaventato dal dormire in un ambiente estraneo con molti elettrodi attaccati sul corpo, specie qualora questo ambiente risulti freddo e poco ospitale. Per questi motivi normalmente le stanze di registrazione sono opportunamente arredate per

soddisfare le esigenze del bambino e di un genitore il quale potrà assistere. Sebbene ci siano pochi dati relativi all'utilizzo dei sonnellini pomeridiani (NAP) nella diagnosi dei disturbi respiratori nel sonno negli adulti, in età pediatrica vi sono evidenze che dimostrano che la valutazione di un sonnellino pomeridiano di un bambino con sospetta OSAS sia ben correlato con l'esame di un'intera notte (8).

Tuttavia il valore di tale esame è puramente indicativo e di primo screening e la negatività di tale esame non esclude la presenza di apnee ostruttive invece dimostrabili con un sonno notturno.

Novità in tema di studio e diagnosi dei disturbi respiratori nel sonno

Studio del sistema nervoso autonomo mediante analisi della variabilità cardiaca

Il sistema nervoso autonomo (SNA) è quella parte del sistema nervoso che controlla le funzioni viscerali creando, come suggeriva Galeno, una "simpatia" tra le varie parti dell'organismo. Esso rappresenta un complesso sistema di controllo, che tuttavia rimane involontario ed automatico, capace di regolare rapidamente molte funzioni del nostro organismo (apparato cardiovascolare, respiratorio, gastrointestinale, renale, endocrino, etc.). Nelle ultime due decadi la ricerca ha messo sempre più in evidenza l'esistenza di una stretta relazione tra un alterato bilanciamento del sistema nervoso autonomo e la mortalità legati ad incidenti cardio-respiratori compreso la SIDS (Sudden Infants Death Syndrome). Uno dei metodi più semplici e non invasivi per valutare il sistema nervoso autonomo è rappresentato dallo studio di uno degli organi da esso regolato. La valutazione della variabilità cardiaca sembrerebbe uno dei più promettenti metodi. L'apparente facilità e non invasività con cui si può derivare tale misura hanno reso l'uso della variabilità cardiaca come marker dell'attività del sistema nervoso autonomo largamente popolare ed un utilizzo in molti apparati elettromedicali.

Le tecniche tradizionalmente utilizzate per studiare le oscillazioni spontanee della frequenza cardiaca e pressione arteriosa, sono basate sull'analisi del valore medio e della varianza. Questi indici statistici, stimati a partire dalla sequenza temporale degli intervalli RR (analisi nel dominio del tempo) e dei valori di pressione sistolica, presentano

come limite la perdita di informazioni sulla morfologia delle fluttuazioni. Essi, infatti, forniscono solamente informazioni su valore medio e scarto quadratico del segnale.

Negli ultimi anni, invece, sono state messe a punto metodiche che consentono di mettere in evidenza e quantificare in maniera particolarmente efficace le periodiche oscillazioni temporali della grandezza studiata. Analizzando, infatti, un segnale nel dominio della frequenza è possibile decomporlo in sinusoidi di frequenza e ampiezza opportune; ad ogni ritmo presente corrisponde nello spettro un picco di altezza proporzionale alla ampiezza della oscillazione.

L'attività di controllo del SNA sul sistema cardiovascolare si riflette sul nodo seno atriale modulandone la frequenza di scarica con due ritmi principali. È possibile, cioè, osservare nella frequenza cardiaca delle oscillazioni periodiche sincrone con l'attività respiratoria e principalmente mediate dal sistema parasimpatico (aritmia sinusale respiratoria) con periodo compreso fra 3-5 secondi (High Frequency, HF) e delle oscillazioni più lente, con periodo di circa 10 secondi (Low Frequency, LF), prevalentemente controllate dal sistema simpatico. Anche i valori di pressione sistolica e diastolica presentano delle variazioni battito-battito analoghe a quelle osservabili nella variabilità cardiaca; la componente oscillatoria prevalente è rappresentata da un ritmo lento (LF) correlato con il tono vasomotore, mentre le oscillazioni respiratorie rapide (HF) presenti a livello vascolare dipendono prevalentemente dall'effetto meccanico esercitato dal respiro sulla gittata cardiaca. Lo studio di queste componenti oscillatorie consente di ottenere informazioni sull'attività del SNA. Infatti, la misura delle ampiezze e delle frequenze di queste componenti è direttamente legata al tono neurovegetativo.

Per ottenere una corretta stima di queste ampiezze è necessario analizzare segmenti di segnale sufficientemente lunghi rispetto ai ritmi presenti, ma contemporaneamente sufficientemente brevi da poter considerare costante il controllo neurovegetativo. Il compromesso attualmente ritenuto idoneo considera finestre temporali dell'ordine di qualche minuto. Per l'analisi nel dominio della frequenza della variabilità cardiaca e pressoria sono disponibili algoritmi con diverse caratteristiche. In particolare la metodica maggiormente diffusa è rappresentata dalla Fast Fourier Transform (FFT). Il

grande successo di questo algoritmo è dovuto alla sua estrema semplicità e velocità computazionale che ne ha permesso l'utilizzo anche su calcolatori di bassa potenza e costo. Il principale limite della FFT e dei metodi da essa derivati consiste nel dover utilizzare finestre temporali abbastanza lunghe; come osservato in precedenza ciò contrasta con l'esigenza di avere tempi di osservazione i più brevi possibili.

Risultati migliori sono stati ottenuti, negli ultimissimi anni, utilizzando le metodiche autoregressive poiché permettono stime accurate nel dominio della frequenza anche su finestre temporali relativamente brevi; un ulteriore vantaggio dell'uso dei modelli autoregressivi consiste nella possibilità di decomporre in maniera automatica il segnale nelle armoniche principali e nel valutarne l'ampiezza. Tipicamente le finestre temporali utilizzate con queste metodiche sono dell'ordine di 4-5 minuti. I due picchi presenti nell'analisi di spettro descritte nella *figura 2* rappresentano rispettivamente le oscillazioni LF ed HF. È inoltre osservabile una terza componente, a frequenza più bassa (Very Low Frequency, VLF), di significato ancora non chiaro. Per un'analisi più accurata delle componenti oscillatorie VLF è necessario utilizzare

finestre temporali maggiori, dell'ordine delle ore e algoritmi particolarmente veloci. Questo tipo di studio, pur collocandosi nel contesto delle tecniche di analisi spettrale, presenta caratteristiche differenti ed è noto come "analisi spettrale sul lungo periodo".

Studio dello sforzo respiratorio e dell'arousabilità mediante Pulse Transit Time

Le attuali conoscenze suggeriscono che il monitoraggio degli sforzi respiratori debba divenire parte integrante degli studi del sonno. Attualmente il gold standard per la misura dei cambiamenti dello sforzo inspiratorio è sicuramente rappresentato dalla rilevazione della pressione endoesofagea. Tuttavia questa tecnica è invasiva, poco confortevole e spesso male accettata dal bambino o dai genitori. Inoltre la presenza del sondino nasale e del palloncino endoesofageo potrebbe interferire con la normale dinamica delle alte vie aeree alterando il pattern respiratorio nel sonno. Per questi motivi negli ultimi anni si è cercato di estrapolare dai segnali polisonnografici, normalmente registrati, indici o parametri che potessero dare informazioni

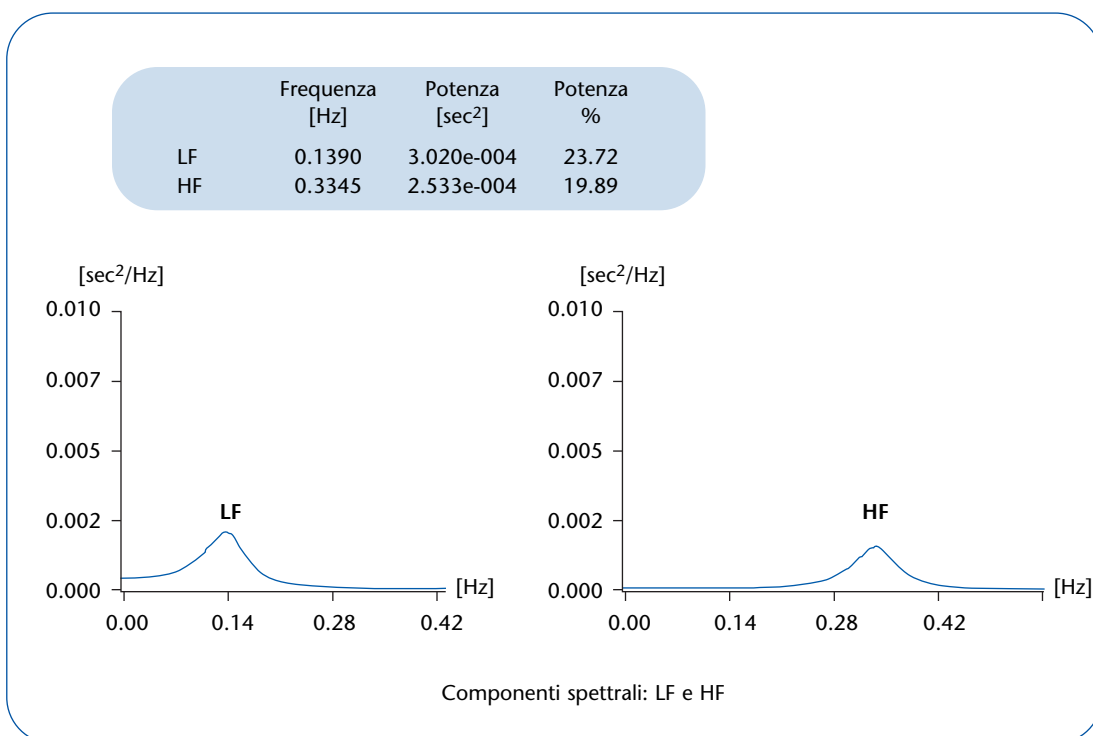


Figura 2 Spettro di densità di potenza sul breve periodo con modello autoregressivo: componenti LF ed HF.

sullo sforzo respiratorio in maniera non invasiva. Il Pulse Transit Time (PTT) è una misura promettente in questo senso, non solo perché facile da misurare nei normali studi polisomnografici ma poiché potenzialmente utile anche negli studi domiciliari. Il PTT è il tempo che intercorre tra la contrazione cardiaca (Onda R; registrata in un tracciato ECG) e l'arrivo dell'onda sfigmica alla periferia (Onda P del pulseossimetro) (9).

La velocità (e quindi il tempo) con cui l'onda sfigmica viaggia è direttamente proporzionale alla pressione arteriosa. Di conseguenza aumenti di pressione determineranno riduzioni del PTT mentre riduzioni della pressione determineranno un aumento del PTT. Poiché le variazioni di pressione pleurica durante un'inspirazione difficoltosa dovuta ad ostruzione delle alte vie aeree possono essere stimate da cambiamenti della pressione sistolica e poiché il PTT è capace di predire tali "cambiamenti" nel breve periodo, il PTT è stato recentemente proposto come tecnica per quantizzare lo sforzo respiratorio attraverso la valutazione dei cambiamenti nelle oscillazioni della pressione arteriosa associate a variazioni di pressione intrapleurica (10).

Inoltre poiché il PTT è in grado di rilevare gli aumenti di pressione arteriosa associati ai micro-risvegli che accompagnano gli eventi respiratori nel sonno, potrebbe offrire la possibilità di stimare la frammentazione del sonno senza la necessità di una registrazione elettroencefalografica (11).

Terapia dei disturbi respiratori nel sonno

Tenuto conto della multifattorialità del disturbo respiratorio nel sonno (Figura 3), e visto l'ampio spettro di gravità clinica evidenziato dalle moderne tecniche di studio di tali disturbi, la terapia oggi è divenuta sempre più interdisciplinare.

Il primo approccio al bambino che russa è sicuramente di tipo medico, le possibilità mediche sono molteplici e vanno dal controllo del peso corporeo, in bambini con eccesso ponderale al trattamento della malattia di base, al trattamento farmacologico. Per quanto riguarda il peso, il calo ponderale ha un significato minore rispetto all'adulto nella terapia dei disturbi respiratori nel sonno. Tuttavia l'American Academy of Pediatrics benché non lo consideri uno specifico trattamento consiglia di adottare strategie per la perdita del peso in bambini OSAS obesi (2). In questi soggetti spesso la perdita di peso ha maggiore successo dopo la disostruzione delle alte vie. Una patologia spesso associata all'ostruzione delle alte vie è la rinite allergica. In questi pazienti i sintomi notturni possono essere eliminati o ridotti significativamente con l'utilizzo di antistaminici per via orale (12) e comunque eliminando la flogosi allergica.

Un altro approccio, in pazienti con ipertrofia adenoidica ed OSAS, è l'utilizzo di cortisonici per via topica nasale. In un recente studio Brouillette et al. (13) su 25 pazienti con ipertrofia adenotonsillare di età compresa tra 1 e 10 anni con diagnosi di

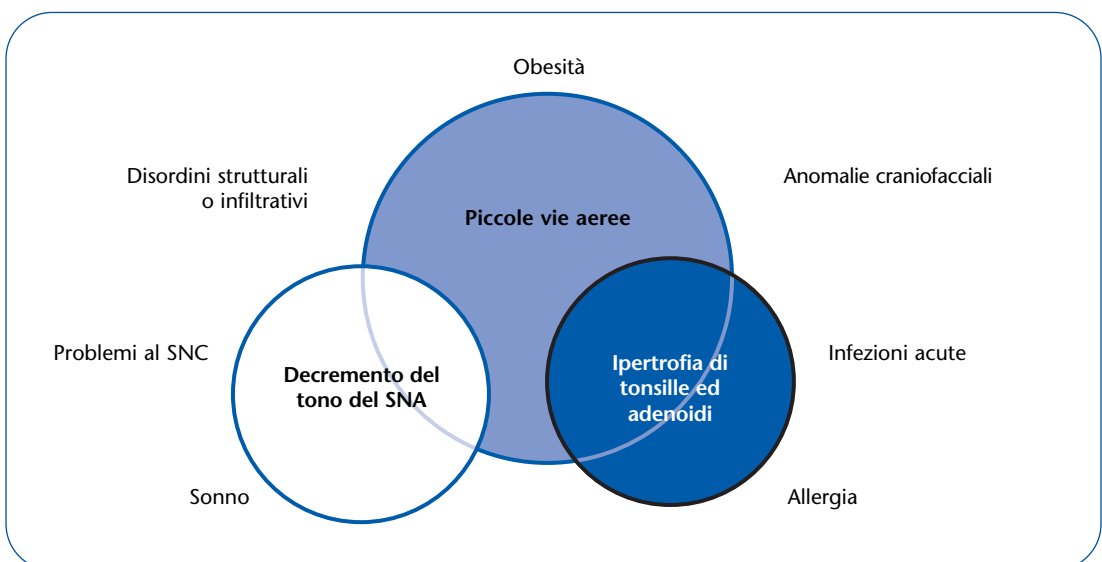


Figura 3 Fattori di rischio nelle ostruzioni delle alte vie.

OSAS documentata da polisonnografia hanno dimostrato come l'utilizzo di fluticasone propionato somministrato per 6 settimane è di aiuto nel migliorare l'apnea ostruttiva del bambino.

Tuttavia non esistono dati riguardanti il *follow-up* dopo sospensione della terapia; se il miglioramento sia permanente o si debbano fare cicli di terapia successivi e per quanto tempo è ancora da definire. Sicuramente il ruolo della terapia steroidea topica è quello di terapia "ponte" verso altri interventi terapeutici come l'adenotonsillectomia, inoltre costituisce un supporto prima o dopo altri interventi di tipo medico, chirurgico o odontoiatrico. In generale i soggetti con diagnosi OSAS lievi e moderate nonché i russatori dovrebbero provare un trial terapeutico con gli steroidi nasali prima o in attesa di qualsiasi altro intervento terapeutico. Tuttavia sarebbe prudente monitorare il paziente con un diario clinico e/o una polisonnografia di controllo e/o una pulsossimetria, per assicurarsi dell'efficacia della terapia.

Al contrario della terapia corticosteroidica topica non esistono evidenze in letteratura sull'efficacia della terapia corticosteroidica somministrata per via sistemica (14).

Qualche anno fa Scharf et al. hanno studiato l'effetto dei cerotti dilatatori nasali in un piccolo gruppo di lattanti con e senza congestione nasale (15). Nel loro lavoro hanno evidenziato una significativa riduzione nell'indice di disturbo respiratorio, specialmente in quei lattanti che mostravano un'ostruzione nasale.

Sfortunatamente il loro lavoro, oltre ad essere l'unico pubblicato, presenta errori nel disegno dello studio e nella metodologia tali da limitarne il valore scientifico.

Sebbene esistano poche evidenze in letteratura l'utilizzo di lavaggi con soluzioni saline lievemente ipertoniche (2% NaCl) tamponate può essere di aiuto nel ridurre le resistenze delle alte vie in questi pazienti.

Nei pazienti più gravi, nei quali ogni altro intervento di tipo medico o chirurgico risulta non possibile (obesità marcata, disturbi neurologici, sindromi malformative, etc.) o difficile da effettuare, l'alternativa è rappresentata dalla terapia con ventilatori a pressioni positive continue (CPAP) per via nasale.

L'uso della CPAP nasale in adulti con OSAS si è dimostrato efficace nella scomparsa dei sintomi respiratori nel sonno, nel migliorare la funzione

neurocognitiva e psicologica e nel ridurre la sonnolenza diurna e nel ridurre la funzionalità cardiovascolare.

C'è accordo nell'affermare che la CPAP è efficace e ben tollerata in più dell'80% dei pazienti con disturbi respiratori severi nel sonno, in bambini con anomalie craniofacciali, obesità e disordini neurologici. Il trattamento con CPAP è dunque considerato di seconda linea da utilizzarsi: 1) quando l'adenotonsillectomia è stata inefficace o è stata controindicata, 2) per stabilizzare il paziente in fase peri-operatoria, 3) nei bambini con anomalie craniofacciali, 4) nell'obesità grave. L'accettabilità di questa terapia è direttamente correlata con la severità dell'OSAS e con la sensibilità personale del paziente e in special modo con la *compliance* della famiglia.

Anche l'ossigenoterapia rappresenta una misura terapeutica transitoria utile nei pazienti con disturbi respiratori gravi nel sonno, nei neonati con lievi anomalie craniofacciali in fase acuta dai quali ci si aspetta un rapido miglioramento con la crescita e con la scomparsa dell'evento scatenante o in pazienti che non rispondono all'adenotonsillectomia o in pazienti che non tollerano la CPAP e che rifiutano la tracheotomia (16).

Massimo impegno va posto nell'ottenere la *compliance* del paziente e del nucleo familiare per effettuare la scelta terapeutica più idonea. Comunque l'ossigenoterapia quando impiegata per brevi periodi in situazioni di emergenza può essere considerata sicura (16).

La maggior parte dei bambini con OSAS trova miglioramento della sintomatologia e normalizzazione dei tracciati polisunnografici dalla terapia chirurgica di adenotonsillectomia. Anche bambini con altre patologie associate, come la sindrome di Down o l'obesità, trovano giovamento dalla terapia chirurgica. Tuttavia in questi pazienti spesso è necessario un trattamento addizionale come la dieta e la ventilazione meccanica (16). La terapia chirurgica in bambini al di sotto dei 3 anni deve essere accompagnata da un inquadramento diagnostico completo al fine di ridurre i rischi post-operatori (2).

La letteratura riporta una risoluzione dei sintomi clinici e normalizzazione del quadro polisunnografico dopo adenotonsillectomia nel 75-100% dei casi, con una compromissione respiratoria post-operatoria nel 16-27% dei casi (16).

Il rischio di *distress* respiratorio post-operatorio è prevalente nei pazienti con OSAS severa e nei bambini con età inferiore ai 3 anni. Le anomalie

strutturali giocano un ruolo importante nella genesi dei disturbi respiratori nel sonno come abbiamo esposto nel nostro articolo precedente. L'ipotesi di una terapia ortodontica che modifichi la struttura stomatognatica ha dunque una dignità terapeutica nel trattamento dell'OSAS pediatrico. Le evidenze scientifiche sull'efficacia della terapia ortodontica nella risoluzione del disturbo respiratorio nel sonno sono numerose nell'adulto mentre sono assenti in età pediatrica.

Recentemente il nostro gruppo ha sperimentato un nuovo approccio al bambino con disturbi

respiratori nel sonno e disgnazia mediante placca di riposizionamento mandibolare. Nel nostro studio i bambini con OSAS studiati hanno mostrato un miglioramento dei sintomi e dei parametri polisonnografici con una riduzione significativa dei sintomi notturni (17).

In conclusione la terapia dei disturbi respiratori nel sonno deve essere frutto di un processo diagnostico e terapeutico integrato ed interdisciplinare in cui l'adenotonsillectomia rappresenti una parte della terapia, non sempre la prima e non certamente l'unica.

Accettata per la pubblicazione il 5 maggio 2003

Bibliografia

1. American Thoracic Society. *Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children*. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 866-878.
2. American Academy of Pediatrics. *Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. Pediatrics 2002; 109: 704-712.
3. Guilleminault C, Eldrige F, Simmons B, Dement WC. *Sleep apnea in eight children*. Pediatrics 1976; 58: 23-30.
4. Carrol J, Mc Colley S, Marcus C, et al. *Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children*. CHEST 1995; 108: 610-618.
5. Preutthipan A, Chantarojanasiri T, Suwanjutha S, Udomsubpayakul U. *Can parents predict the severity of childhood obstructive sleep apnoea?* Acta Paediatr 2000; 89: 708-712.
6. Goh DY, Galster P, Marcus CL. *Sleep architecture and respiratory disturbances in children with obstructive sleep apnea*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162 (2 Pt 1): 682-686.
7. Rechtschaffen A, Kales A. *A manual of standardized terminology: techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. UCLA. Brain Information Service/Brain Research Institute 1968.
8. Katz ES, Greene MG, Carson KA, et al. *Night-to-night variability of polysomnography in children with suspected obstructive sleep apnea*. J Pediatr 2002; 140: 589-594.
9. Pitson DJ, Stradling JR. *Value of beat-to-beat blood pressure changes, detected by pulse transit time, in the management of the obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome*. Eur Respir J 1998; 12: 685-692.
10. Argod J, Pepin JL, Smith RP, et al. *Comparison of esophageal pressure with pulse transit time as a measure of respiratory effort for scoring obstructive nonapneic respiratory events*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 87-93.
11. Pitson DJ, Sandell A, van den Hout R, et al. *Use of pulse transit time as a measure of inspiratory effort in patients with obstructive sleep apnoea*. Eur Respir J 1995; 8: 1669-1674.
12. Riemann R, Riemann E, Milewski C. *Skin prick test results in snoring and sleep apnea patients*. Laryngorhinootologie 2002; 81: 226-232.
13. Brouillette RT, Manoukian JJ, Ducharme FM, et al. *Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea*. J Pediatr 2001; 138: 838-844.
14. 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.
15. Scharf MB, Berkowitz DV, McDannold MD, et al. *Effects of an external nasal dilator on sleep and breathing patterns in newborn infants with and without congestion*. J Pediatr 1996; 129: 804-808.
16. Marcus CL. *Sleep-disordered breathing in children*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 16-30.
17. Villa MP, Bernkopf E, Pagani J, et al. *Randomized controlled study of an oral jaw-positioning appliance for the treatment of obstructive sleep apnea in children with malocclusion*. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 123-127.

Luigia Brunetti*, Biagio Favoino*, Ruggiero Francavilla*, Vito Leonardo Miniello**, Maddalena Leone**, Michele Rana**, Riccardina Tesse**, Valeria De Sario**, Lucio Armenio**

* III Cattedra di Pediatria, Centro Interdipartimentale di Ricerca di Immuno-Allergologia e Broncopneumologia dell'Età Evolutiva; ** II Clinica Pediatrica, Centro Interdipartimentale di Ricerca di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica dell'Età Evolutiva. Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Università di Bari

HLA ed OSAS nel bambino: una via da percorrere

HLA and OSAS in children: a path to undertake

Parole chiave: genetica, apnee notturne, HLA, SDB, bambini

Key words: genetics, sleep apnea, HLA, SDB, childhood

Riassunto. Molti studi condotti sugli adulti suggeriscono come la prevalenza dei sintomi riferibili ad OSAS tenda progressivamente ad aumentare nei soggetti che hanno parenti affetti da tale disturbo.

Per valutare il ruolo dell'HLA nell'OSAS abbiamo condotto uno studio su 39 bambini (28 M e 11 F di età compresa tra 1 ed 11 anni) ai quali era stata fatta diagnosi di OSAS mediante una polisonnografia notturna. Tutti i bambini sono stati sottoposti a tipizzazione degli antigeni HLA ed i risultati sono stati confrontati con la distribuzione degli antigeni HLA della popolazione pugliese. Il nostro studio dimostra che la frequenza degli antigeni HLA-DR3, HLA-DQ2 ed HLA-A33 è aumentata nei bambini con OSAS rispetto alla popolazione pugliese (25,64% vs 12,8%, $p=0,03$; 46,15% vs 29,10%, $p=0,03$ e 12,82% vs 4,6%, $p=0,02$ rispettivamente).

Il nostro studio sottolinea l'evidenza di una possibile associazione dell'OSAS con gli antigeni HLA-DR3, HLA-DQ2 ed HLA-A33.

Summary. Many studies performed on adults suggest that the prevalence of OSAS symptoms tends to progressively increase in subjects whose parents are affected by this disorder.

In order to evaluate the role of HLA in OSAS we performed, between January 1999 and January 2001, a study on 39 consecutive children (from 1 to 11 years of age) who had been diagnosed with OSAS by night polysomnography. All presented excessive snoring, apneic episodes during sleep, oral breathing, and daily sleepiness. All children underwent HLA antigen typing and the results were compared with the distribution of HLA antigens of the Apulian healthy population.

In our study the frequency of HLA-DR3, HLA-DQ2, and HLA-A33 antigens showed to be markedly higher in children with OSAS than among the healthy Apulian population (25,64% vs 12,8%, $p=0,03$; 46,15% vs 29,10%, $p=0,03$ and 12,82% vs 4,6%, $p=0,02$ respectively). Children with HLA-A33 and/or HLA-DR3 and/or HLA-DQ2, with or without OSAS were homogeneous for BMI, AI and ODI.

These results suggest that having an HLA-A33 and/or HLA-DQ2 and/or HLA-DR3 may increase the likelihood of having OSAS.

Corrispondenza: Dott.ssa Luigia Brunetti, III Cattedra di Pediatria, Centro Interdipartimentale di Ricerca di Immuno-Allergologia e Broncopneumologia dell'Età Evolutiva, Università di Bari; P.zza Giulio Cesare 11, 70124 Bari; e-mail: l.brunetti@pediatria3.uniba.it

Abbreviazioni: HLA: Antigeni Leucocitari Umani; OSAS: Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno; NPM: Monitoraggio Polisonnografico Notturmo; BMI: Indice di Massa Corporea; AI: Indice di Apnea; ODI: Indice di Desaturazione di Ossigeno; REM: Movimenti Rapidi degli Occhi; Non-REM: non-Movimenti Rapidi degli Occhi; TST: Tempo totale di sonno; SHF: Esposizione al fumo passivo; DRS: Disturbi Respiratori del Sonno.

Abbreviations: HLA: Humane Leukocyte Antigen; OSAS: Obstructive Sleep Apnoea Syndrome; NPM: Nocturnal Polygraphic Monitoring; BMI: Body Mass Index; AI: Apnoea Index; ODI: Oxygen Desaturation Index; REM: Rapid Eye Movements; Non-REM: non-Rapid Eye Movements; TST: Total Sleep Time; SHF: Smoking habits in the family; RSD: Sleep-disordered breathing.

Introduzione

In accordo con l'American Sleep Disorder Association, la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno è definita come un disturbo intrinseco del sonno caratterizzato da ripetuti episodi di ostruzione delle alte vie aeree occorrenti durante il

sonno, generalmente associati ad una riduzione della saturazione ematica dell'ossigeno (1). Molti studi condotti sull'adulto suggeriscono una significativa aggregazione familiare dell'OSAS e come il rischio aumenti progressivamente con l'aumentare dei parenti affetti da tale disturbo (2-8).

L'aggregazione familiare dei disturbi respiratori del sonno non è spiegata interamente dalle analogie familiari del BMI o della circonferenza del collo o dei dismorfismi craniofacciali, suggerendo pertanto l'importanza di altri fattori familiari nell'aumentare la suscettibilità verso questi disturbi (9-17). La correlazione tra fattori genetici e disturbi del sonno può essere indagata mediante lo studio degli antigeni del sistema HLA. Quest'ultimo è considerato un marker genetico oggettivo. È, infatti, utilizzato per la ricerca di fattori familiari e genetici in varie malattie quali il diabete, l'artrite reumatoide, la gastrite atrofica, la malattia celiaca, la psoriasi, la narcolessia ed altre ancora (18-21).

Recentemente uno studio giapponese ha indagato sulla possibile associazione tra HLA ed OSAS ed ha dimostrato nei pazienti con OSAS una maggiore rappresentatività dell'aplotipo HLA-A2 rispetto alla popolazione giapponese (22).

Materiali e metodi

Il nostro studio è stato condotto su 39 bambini (28 maschi e 11 femmine di età compresa tra 1 ed 11 anni) per i quali era stata posta diagnosi di OSAS di grado variabile (lieve, moderato e grave). La diagnosi è stata formulata dopo esecuzione di una polisonnografia notturna presso il nostro laboratorio del sonno, mediante apparecchio Alice 4 (Heathdyne). Sono stati monitorati i seguenti parametri: flusso aereo oro-nasale mediante termocoppia; ECG; EEG (quattro canali A1, A2, C3, C4); EOG; EMG; fasce toraciche ed addominali; saturazione; posizione corporea; russamento. La diagnosi di OSAS è stata attribuita a coloro che presentavano all'esame polisonnografico un indice di apnea superiore a 3 con desaturazioni che raggiungevano valori inferiori al 96% ed ODI >2 (23).

Bambini con patologie associate all'OSAS come sindrome di Down, sindrome di Marfan, bambini con sindromi craniofacciali congenite (Pierre Robin, Hurler, Crouzon, Apert), bambini con BMI >97°, malattie croniche o in terapia con farmaci immunosoppressori sono stati esclusi dal nostro studio allo scopo di evitare l'interferenza con fattori confondenti e che già di per sé rappresentano fattori predisponenti l'OSAS.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a tipizzazione HLA di classe I (A, B, C) e di classe II (DR, DQ) con i convenzionali metodi sierologici (24); i risultati

sono stati confrontati con la distribuzione degli antigeni HLA di classe I e di classe II della popolazione pugliese (25). Le analisi statistiche sono state condotte eseguendo il test del Chi-quadro.

Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato significativo.

Risultati

I risultati dell'analisi degli antigeni HLA di classe I e di classe II sono riportati rispettivamente nelle tabelle 1-4. Il nostro studio ha messo in evidenza che, tra gli antigeni HLA di classe I, l'antigene HLA-A33 è risultato significativamente più rappresentato nei bambini con OSAS rispetto alla popolazione pugliese (12,82% vs 4,26%; $p = 0,02$) (Tabella 1). Altri antigeni HLA di classe I sono risultati più frequenti (HLA-B7: 20,5% vs 10,67%, $p = 0,08$; HLA-B65: 10,26% vs 3,61%, $p = 0,07$) o meno frequenti (HLA-B51: 5,13% vs 16,99%, $p = 0,08$) nei bambini con OSAS rispetto alla popolazione pugliese ma senza che ci fosse una significatività statistica (Tabella 2). Analogamente a quanto riscontrato per l'antigene HLA-A33, è stato osservato un aumento statisticamente significativo di due antigeni HLA di classe II, HLA-DQ2 ed HLA-DR3 nei bambini con OSAS

Tabella 1 Dati degli antigeni HLA-A nei pazienti con OSAS e nella popolazione pugliese. RR, Rischio Relativo; PY, P Yates; *, valore statisticamente significativo.

Antigene	OSAS (n 39)		Popolazione pugliese (n 6156)		RR	Py
	n	%	n	%		
A1	9	23,08	1368	22,22	1,05	1,00
A2	14	35,90	2498	40,58	0,82	0,67
A3	12	30,77	1375	22,34	1,54	0,29
A23	2	5,13	341	5,54	0,92	1,00
A24	8	20,51	1507	24,48	0,79	0,70
A25	1	2,56	104	1,69	1,53	1,00
A26	3	7,69	663	10,77	0,69	0,72
A11	4	10,26	707	11,48	0,88	1,00
A29	3	7,69	385	6,25	1,25	0,97
A30	5	12,82	726	11,76	1,10	1,00
A31	1	2,56	240	3,90	0,65	0,98
A32	3	7,69	707	11,48	0,64	0,62
A33	5	12,82	262	4,26	3,31	0,02*
A28	4	10,26	525	8,53	1,23	0,92

Tabella 2 Dati degli antigeni HLA-B nei pazienti con OSAS e nella popolazione pugliese. RR, Rischio Relativo; PY, P Yates.

Antigene	OSAS (n 39)		Popolazione pugliese (n 6156)		RR	Py
	n	%	n	%		
B51	2	5,13	1046	16,99	0,26	0,08
B52	1	2,56	376	6,11	0,40	0,56
B7	8	20,51	657	10,67	2,16	0,08
B8	4	10,26	397	6,45	1,66	0,52
B44	6	15,38	943	15,32	1,00	1,00
B45	1	2,56	70	1,14	2,29	0,94
B13	1	2,56	583	9,47	0,25	0,23
B64	1	2,56	187	3,04	0,84	1,00
B65	4	10,26	222	3,61	3,05	0,07
B62	3	7,69	260	4,22	1,89	0,50
B63	2	5,13	154	2,50	2,11	0,59
B38	1	2,56	496	8,06	0,30	0,33
B39	1	2,56	247	4,01	0,63	0,96
B58	2	5,13	138	2,24	2,36	0,50
B18	13	33,33	1403	22,79	1,69	0,17
B49	2	5,13	515	8,37	0,59	0,66
B50	3	7,69	304	4,94	1,06	0,67
B55	2	5,13	229	3,72	1,40	0,97
B27	1	2,56	170	2,76	0,93	1,00
B35	9	23,08	1792	29,11	0,73	0,51
B37	1	2,56	142	2,31	1,11	1,00
B60	1	2,56	172	2,79	0,91	1,00
B61	1	2,56	129	2,10	1,23	1,00
B41	1	2,56	351	5,70	0,43	0,61
B73	1	2,56	28	0,45	5,76	0,45

Tabella 3 Dati degli antigeni HLA-C nei pazienti con OSAS e nella popolazione pugliese. RR, Rischio Relativo; PY, P Yates.

Antigene	OSAS (n 39)		Popolazione pugliese (n 6156)		RR	Py
	n	%	n	%		
Cw1	1	2,56	289	4,69	0,53	0,80
Cw2	5	12,82	611	9,93	1,33	0,74
Cw3	6	15,38	575	9,34	1,76	0,31
Cw4	15	38,46	1915	31,10	1,38	0,41
Cw5	4	10,26	422	6,86	1,55	0,60
Cw6	6	15,38	1619	26,30	0,51	0,17
Cw7	21	53,85	2894	47,00	1,31	0,49

rispetto alla popolazione pugliese (rispettivamente 46,15% vs 29,10%, $p=0,03$ e 25,64% vs 12,80%, $p=0,03$) (Tabella 4).

Discussione

Il nostro studio suggerisce che l'HLA può giocare un ruolo importante nella patogenesi dell'OSAS essendo gli antigeni HLA-A33, DR3 e DQ2 più rappresentati nei soggetti affetti da tale disturbo rispetto alla popolazione generale.

L'aggregazione familiare dei disturbi respiratori del sonno è conosciuta già dal 1978 quando Strohl et al. hanno descritto la presenza, in una stessa famiglia di due fratelli affetti da OSAS e di un terzo fratello che, sebbene asintomatico, manifestava sporadici episodi di ostruzione delle vie aeree durante il sonno. Uno dei figli di quest'ultimo era deceduto per SIDS. Nello studio erano stati eseguiti monitoraggio EEG, EOG, EMG dei muscoli mentonieri riscontrando una riduzione del tono del muscolo genioglossa nei componenti di questa famiglia (26).

Susan Redline et al. in due lavori pubblicati uno nel 1992 condotto su 272 soggetti ed uno nel 1994 condotto su 561 soggetti, hanno preso in considerazione il ruolo della familiarità nella patogenesi della sindrome delle apnee ostruttive nel sonno. A tutti i pazienti affetti da OSAS ed ai loro familiari è stato chiesto di compilare un questionario con domande inerenti peso, altezza, russamento, sonnolenza diurna, ostruzione nasale e presenza di apnee durante la notte. Dalla loro analisi è emerso come l'incidenza dei disturbi respiratori del sonno aumenta progressivamente per i familiari dei soggetti affetti da OSAS (6, 7).

Guilleminault in uno studio condotto nel 1995 ha riscontrato anomalie craniofacciali simili in famiglie con soggetti affetti da OSAS, evidenziando come queste siano fattori di rischio per l'insorgenza dell'OSAS. Guilleminault inoltre sottolinea l'importanza di fattori genetici ed ambientali che, interagendo tra loro, contribuiscono allo sviluppo delle strutture craniofacciali e che pertanto andrebbero studiati per valutare il loro ruolo nella patogenesi dei disturbi respiratori del sonno (2).

Infine, Yoshizawa et al. hanno eseguito uno studio in Giappone per cercare una possibile influenza genetica nei disturbi respiratori del sonno. Gli autori hanno analizzato la distribuzione degli antigeni HLA (HLA-A,B,C e DR) in 32 maschi adulti con OSAS, dimostrando come la frequenza degli

antigeni HLA-A2 era marcatamente aumentata nei pazienti con OSAS rispetto alla popolazione controllo. Tuttavia gli stessi pazienti HLA-A2 positivi avevano un BMI elevato rispetto ai pazienti HLA-A2 negativi e di conseguenza la maggiore incidenza di OSAS nel gruppo di pazienti HLA-A2 positivi potrebbe essere messa in relazione all'influenza di tale allele HLA nell'obesità piuttosto che nell'OSAS (22).

Il nostro studio, il primo condotto su una popolazione pediatrica, ha dimostrato che gli antigeni HLA-A33, DR3 e DQ2 incrementano la possibilità di sviluppare OSAS, indipendentemente da altri fattori di rischio quali fumo passivo, obesità, atopia e rinite. Riteniamo che la nostra scelta metodologica di escludere bambini obesi, con sindromi craniofacciali, con patologie associate all'OSAS, possa consentire di evidenziare la reale influenza dei fattori genetici nella patogenesi dell'OSAS.

I risultati da noi ottenuti non possono essere confrontabili con altri dati presenti in letteratura, poiché nonostante un'attenta ricerca non sembrerebbero rilevarsi studi analoghi a quello da noi eseguito in età pediatrica. Pur essendo i dati del nostro studio del tutto preliminari, offrono uno spunto di riflessione su possibili fattori favorevoli al manifestarsi di una malattia ormai sempre più studiata quale la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno, la cui patogenesi è verosimilmente multifattoriale.

L'identificazione di un marker genetico specifico per OSAS potrebbe essere di grande aiuto nel

Tabella 4 Dati degli antigeni HLA-DR e HLA-DQ nei pazienti con OSAS e nella popolazione pugliese. RR, Rischio Relativo; PY, P Yates; *, valore statisticamente non significativo.

Antigene	OSAS (n 39)		Popolazione pugliese (n 1183)		RR	Py
	n	%	n	%		
DR1	7	17,95	186	15,70	1,17	0,88
DR15	5	12,82	141	11,90	1,08	1,00
DR16	2	5,13	110	9,30	0,52	0,54
DR3	10	25,64	151	12,80	2,36	0,03*
DR4	4	10,26	172	14,50	0,67	0,60
DR11	17	43,59	625	52,80	0,69	0,33
DR12	0	0	57	4,82	0,00	0,31
DR13	11	28,20	229	19,40	1,64	0,24
DR14	3	7,69	146	12,30	0,59	0,53
DR7	9	23,08	259	21,90	1,07	1,00
DR8	2	5,13	52	4,40	1,18	1,00
DR10	2	5,13	46	3,89	1,34	1,00
DR51	7	17,95	966	81,70	0,74	0,58
DR52	30	76,92	410	34,70	0,83	0,74
DR53	7	17,95	222	18,80	0,95	1,00
DQ1	25	64,10	712	60,02	1,18	0,74
DQ2	18	46,15	344	29,10	2,09	0,03*
DQ3	23	58,97	852	72	0,56	0,11

selezionare bambini a rischio per questa patologia da sottoporre a profilassi ambientale e farmacologica e attento *follow-up*.

Accettata per la pubblicazione il 6 maggio 2003

*Si ringrazia per l'insostituibile collaborazione tecnica
il sig. Paolo Logrillo - III Cattedra di Pediatria,
Centro Interdipartimentale di Ricerca di Immuno-Allergologia
e Broncopneumologia dell'Età Evolutiva - Università di Bari*

Bibliografia

1. Chesson AL, Ferber RA, Fry JM, et al. *An american sleep disorder association review the indications for polysomnography and related procedures.* Sleep 1997; 20: 423-487.
2. Guilleminaut C, Partinen M, Hollman K, et al. *Familial aggregates in obstructive sleep apnoea syndrome.* Chest 1995; 107: 1545-1551.
3. Manon-Espaillet R, Gothe B, Adams N, et al. *Familial "sleep apnoea plus" syndrome: report of a family.* Neurology 1988; 38: 190-193.
4. Witting RM, Zorick FJ, Roehrs TA, et al. *Familial childhood sleep apnoea.* Henry Ford Hosp J 1988; 36: 11-15.
5. El Bayadi S, Millman RP, Tishler PV, et al. *A family study of sleep apnoea: anatomic and physiologic interactions.* Chest 1990; 98: 554-559.
6. Redline S, Tishler PV. *Familial influences on sleep apnoea.* In: Saunders NA, Sullivan CE (eds). "Sleep and breathing". 2nd ed. New York: Marcel Dekker 1994; 363-377.
7. Redline S, Tosteson T, Tishler PV, et al. *Studies in the genetics of obstructive sleep apnoea: familial aggregation of symptoms of sleep related breathing disorders.* Am Rev Respir Dis 1992; 145: 440-444.
8. Ovchinsky A, Rao M, Lotwin I, et al. *The familial aggregation of paediatric obstructive sleep apnoea syndrome.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 128: 815-818.
9. Gaultier C, Guilleminaut C. *Genetics, control of breathing, and sleep-disordered breathing: a review.* Sleep Med 2001; 2: 281-295.
10. Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, et al. *The familial aggregation of obstructive sleep apnoea.* Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 682-687.
11. Anuntaseree W, Rookkapan K, Kuarsirikul S, et al. *Snoring and obstructive sleep apnoea in Thai school-age children: prevalence and predisposing factors.* Pediatr Pulmonol 2001; 32: 222-227.
12. Paoli JR, Lauwers F, Lacassagne L, et al. *Craniofacial differences according to the body mass index of patients with obstructive sleep apnoea syndrome: cephalometric study in 85 patients.* Br J Oral Maxillofac Surg 2001; 39: 40-45.
13. Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, et al. *The relationship between obesity and craniofacial structure in obstructive sleep apnea.* Chest 1995; 108: 375-381.
14. Chay OM, Goh A, Abisheganaden J, et al. *Obstructive sleep apnoea syndrome in obese Singapore children.* Pediatr Pulmonol 2000; 29: 284-290.
15. Douglas NJ, Luke M, Marthur R. *Is the sleep apnea syndrome inherited?* Thorax 1993; 48: 719-721.
16. Lowe AA, Glonhaku N, Takeuchi K, et al. *Three dimensional CT reconstructions of tongue and airway in adults subjects with sleep apnoea.* Am J Orthod Denofacial Orthop 1986; 90: 346-376.
17. Katz I, Stradling J, Slutsky AS, et al. *Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks.* Am Rev Respir Dis 1990; 141: 1228-1231.
18. Lechler R, Warrwns A (eds). *A book called HLA in health and disease.* Academic Press 2000.
19. Mignot E, Thorsby E. *Narcolepsy and the HLA system.* N Engl J Med 2001; 344: 692.
20. Lin L, Hungus M, Mignot E. *Narcolepsy and the HLA region.* J Neuroimmunol 2001; 117: 9-20.
21. Krahn LE, Pankratz VS, Oliver L, et al. *Hypocretin (orexin) levels in cerebrospinal fluid of patients with narcolepsy: relationship to cataplexy and HLA DQB1*0602 status.* Sleep 2002; 25: 733-736.
22. Yoshizawa T, Akashiba K, Otsuka K, et al. *Genetic and obstructive sleep apnoea syndrome: a study of human leukocyte antigen (HLA) typing.* Internal Medicine 1993; 32: 94-97.
23. Brunetti L, Rana S, Lospalluti ML, et al. *Prevalence of obstructive sleep apnoea syndrome in a cohort of 1,207 children of southern Italy.* Chest 2001; 120: 1930-1935.
24. Terasaki PI, Bernoco D, Park MS, et al. *Microdroplet testing for HLA-A, -B, -C and -D antigens.* Am J Clin Path 1978; 69: 103-120.
25. Favoino B, Trerotoli P, Frugis-Caggianelli L, et al. *La distribuzione degli antigeni HLA di Classe I e di Classe II nelle cinque province pugliesi.* VII Congresso AIBT. Bari, 5-7 ottobre 2000.
26. Strohl KP, Saunders N, Feldman N, et al. *Obstructive sleep apnoea in family members.* N Engl J Med 1978; 299: 969-973.

Luigia Brunetti, Mariacristina Massagli, Patrizia Fiermonte, Maria Lorè, Riccardina Tesse, Valeria De Sario, Alberto Armenio*, Lucio Armenio

Clinica Pediatrica III, Centro Interdipartimentale di Ricerca di Immuno-Allergologia e Broncopneumologia dell'Età Evolutiva - Università di Bari; * Consulente Odontoiatra

Disturbi respiratori nel sonno e malocclusione: esiste una correlazione?

Sleep respiratory disorders and malocclusion: is there a relationship?

Parole chiave: DRS, OSAS, MOC, bambini

Key words: RSD, OSAS, MOC, children

Riassunto. Recenti studi epidemiologici hanno riportato una prevalenza di MOC tra il 50% ed il 70% in età pediatrica. Esistono inoltre evidenze di un efficace trattamento per i pazienti con OSAS mediante devices orali, suggerendo che la malocclusione potrebbe avere un ruolo nella patogenesi dei DRS. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare la prevalenza di MOC e dei DRS in una popolazione random di 495 bambini di età compresa tra i 3 e gli 11 anni e la possibile correlazione tra le due patologie. Sono state raccolte informazioni circa la frequenza di russamento, apnea e altri sintomi correlati con i DRS e circa le caratteristiche anatomiche della cavità orale dei bambini. Successivamente tutti i bambini sono stati sottoposti a visita ortognatodontica da specialisti. Nel nostro campione la prevalenza di MOC è simile a quella riportata in letteratura mentre per il limitato numero di casi OSAS riscontrati nel campione, la correlazione tra MOC e DRS non si configura come statisticamente significativa.

Summary. Recent epidemiological studies describe a prevalence of malocclusion in childhood between 50% and 70%. There is also evidence that the use of oral devices can effectively treat patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), suggesting that malocclusion (MOC) might play a role in the pathogenesis of sleep breathing disorders (SBD). Our study aimed to investigate the prevalence of malocclusion and SBD in a random population of 495 children aged 3-11 years, and assess a putative relationship between malocclusion and SBD. We collected information about frequency of snoring, apnea and other SBD related symptoms, and anatomic characteristics of child's oral cavity. All children were examined by an orthodontic specialist. The prevalence of MOC in our sample is similar to that reported in literature, while the correlation between MOC and DRS in the limited number of OSAS cases found in our sample does not appear statistically significant.

Corrispondenza: Dott.ssa Luigia Brunetti, III Cattedra di Pediatria, Centro Interdipartimentale di Ricerca di Immuno-Allergologia e Broncopneumologia dell'Età Evolutiva, Università di Bari; P.zza Giulio Cesare 11, 70124 Bari; e-mail: l.brunetti@pediatria3.uniba.it

Abbreviazioni: DRS: Disturbi Respiratori nel Sonno; OSAS: Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno; UARS: Sindrome delle Aumentate Resistenze Respiratorie; CCHS: Sindrome da Ipoventilazione Centrale Congenita; SIDS: Sindrome della morte in culla; MOC: Malocclusione; ODI: Indice di desaturazione di ossigeno; AI: Apnea Index; TST: Tempo totale di sonno

Abbreviations: RSD: Sleep disorder breathing; OSAS: Obstructive Sleep Apnoea Syndrome; UARS: Upper Airways Resistance Syndrome; CCHS: Congenital Central Hypoventilation Syndrome; SIDS: Sudden Infant Death Syndrome; MOC: Malocclusion; ODI: Oxygen Desaturatin Index; AI: Apnea Index; TST: Total Sleep Time

Introduzione

I Disturbi Respiratori nel Sonno (DRS) comprendono diverse condizioni cliniche: il russamento, la sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno (OSAS), la sindrome delle aumentate resistenze respiratorie (UARS); la sindrome da ipoventilazione centrale congenita (CCHS) o sindrome di Ondine (1, 2).

Il russamento può essere definito come un rumore prodotto dalla vibrazione del palato molle e dei pilastri dell'orofaringe al passaggio dell'aria attraverso un lume ristretto: si definisce primitivo quando non si associa ad apnea, ipossia o ipoventilazione (1).

La UARS è una condizione clinica caratterizzata da un'ostruzione incompleta delle vie aeree associata

ad un aumento dello sforzo respiratorio durante il sonno e da microrisvegli elettroencefalografici (arousal) con conseguente frammentazione del sonno senza significative apnee ostruttive, né ipossiemia o ipercapnia; recentemente inoltre è stata osservata un'associazione con anomalie craniofacciali e con disfunzioni del sistema nervoso autonomo (3, 4).

L'OSAS è definita come "disturbo intrinseco del sonno caratterizzato da ripetuti episodi di ostruzione delle vie aeree superiori occorrente durante il sonno, solitamente associato con una riduzione della saturazione ematica di O₂" (5).

I DRS costituiscono una patologia frequente in età pediatrica. In letteratura risultano disponibili pochi lavori epidemiologici nei quali la prevalenza varia

ampiamente: dal 3,2% al 12,1% per il russamento abituale e dall'1,1% al 2,9% per l'OSAS (6, 7). In linea con tali stime, l'unico studio finora effettuato in Italia su una larga coorte di bambini, mediante polisonnografia standard notturna, ha mostrato una prevalenza del 4,9% per il russamento abituale e dell'1,8% per l'OSAS (8).

I DRS riconoscono un'eziopatogenesi multifattoriale. Un fattore anatomico importante è rappresentato dall'ipertrofia adenotonsillare. Fattori predisponenti di tipo costituzionale possono essere: nasofaringe particolarmente ristretto, tendenza alla retrognazia, imperfetto controllo neurovegetativo, peculiare collassabilità delle vie aeree (1).

Numerosi sono inoltre i fattori di rischio (Tabella 1).

Tabella 1 Fattori di rischio e fattori aggravanti dell'OSAS nei bambini.

FATTORI DI RISCHIO DELL'OSAS NEI BAMBINI

1. FATTORI ANATOMICI	
Fosse nasali ed epifaringe <ul style="list-style-type: none"> • rinite cronica • stenosi canale • polipi nasali • ipertrofia dei turbinati • deviazione setto nasale • ipertrofia adenoidea 	Orofaringe <ul style="list-style-type: none"> • ipertrofia tonsillare • infarcimento mucoso della sottomucosa • macroglossia • eccessiva lunghezza del velo pendulo
Ipopofaringe <ul style="list-style-type: none"> • laringomalacia • malposizione dell'epiglottide • infarcimento adiposo dei recessi piriformi 	Strutture craniofacciali <ul style="list-style-type: none"> • malocclusioni • ipoplasia della parte centrale della faccia (Sindrome di Down, Sindrome di Crouzon, Sindrome di Alpert) • ipoplasia mandibolare (Sindrome di Pierre Robin) • mucopolissaccaridosi
2. FATTORI NEUROLOGICI	
Ipotonia generalizzata <ul style="list-style-type: none"> • Sindrome di Down 	Disfunzione sistema encefalico <ul style="list-style-type: none"> • compressione midollo spinale • stenosi forame magnum • lesione sistema encefalico
Danno sistema nervoso centrale	Idiopatici

FATTORI AGGRAVANTI O PREDISPONENTI

Fattori genetici <ul style="list-style-type: none"> • Atopia 	Esposizione al fumo passivo
--	------------------------------------

Di recente l'attenzione di molti Autori è rivolta alle malocclusioni (MOC), che nelle varie forme possono essere correlate alla respirazione orale (9-11).

Bjork, in uno studio epidemiologico in età pediatrica, ha rilevato una prevalenza di malocclusione pari al 73%. Studi successivi hanno stimato una prevalenza compresa tra il 50% ed il 70%. L'incidenza della malocclusione aumenta con l'età fino ai 9 anni per poi decrescere a partire dai 12 anni (12-14).

In ortognatodonzia l'occlusione normale è il risultato finale dell'equilibrio reciproco a livello di tre sistemi: sistema dentale, sistema scheletrico, sistema neuromuscolare. Una *noxa*, di origine e natura differente, capace di interferire anche solo a livello di uno di questi tre sistemi, in un momento qualunque dello sviluppo è in grado di provocare una modificazione occlusale (15).

Le MOC, pur coinvolgendo più componenti del sistema stomatognatico, possono manifestarsi come singola anomalia dei denti (agenesia dentale, affollamento dentale, rotazione dei denti sul proprio asse, anomalie di forma, grandezza, posizione) o delle basi ossee, ovvero le zone del mascellare superiore o della mandibola che sussistono indipendentemente dalla presenza dei denti e dei processi alveolari, o di entrambe. La malocclusione dentale si verifica quando le basi ossee sono ben correlate tra loro, l'equilibrio facciale è armonico, la funzione muscolare è attiva, mentre il rapporto tra i denti e basi ossee si presenta modificato. Nelle anomalie dento-scheletriche esistono rapporti disarmonici non solo tra i denti ma anche tra mascella, mandibola e base cranica.

Nelle forme scheletriche l'anomalia interessa solo le basi ossee ed in genere le modificazioni sono di natura dimensionale legate ad una patologia genetica (16).

Tra le numerose classificazioni elaborate per individuare le MOC, quella di Angle è universalmente accettata e, pur con le sue limitazioni, rimane la più semplice e la più pratica nell'esame dell'occlusione (17).

Angle individua tre classi, basandosi sul rapporto tra il primo molare permanente superiore ed il primo molare permanente inferiore, e tra il canino superiore e il canino inferiore: Classe I o Normocclusione; classe II o Distocclusione; classe III o Mesiocclusione.

Malocclusione ed OSAS

L'ostruzione cronica delle vie aeree superiori pre-dispone il bambino a flogosi recidivanti (otiti, faringiti e rinosinusiti) e ad ipertrofia adenotonsillare; il mancato utilizzo della via nasale e la necessità di respirazione orale comportano cambiamenti posturali di lingua, labbra e mandibola con alterazioni craniofacciali e malocclusione (difetti di crescita sagittale delle ossa mascellari, aumento dell'altezza facciale anteriore, proinclinazione degli incisivi, morso aperto anteriore, palato alto e stretto, morso incrociato posteriore) (18).

Linder-Aronson nel 1970 studiò le correlazioni tra respirazione orale e crescita cranio-facciale, dimostrando come l'adenoidectomia, effettuata su un gruppo di bambini con "facies adenoidea" portava ad un anno dall'intervento, ad attenuazione dei tratti caratteristici in tutti i soggetti trattati (19). Negli anni successivi, Hultcrantz, sottoponendo bambini affetti da ipertrofia tonsillare e malocclusione (morso aperto, morso incrociato) a tonsillectomia, ottenne, a due anni dall'intervento, la regressione dell'anomalia occlusale nel 65% dei casi (20).

Le modalità con cui l'ostruzione nasale favorirebbe lo sviluppo di MOC sarebbero principalmente collegate all'adattamento della postura cefalica in iperestensione nel tentativo di aumentare la pervietà delle vie aeree faringee (21-24).

Più recentemente, diversi Autori hanno dimostrato che i dispositivi di avanzamento mandibolare rappresentano un efficace e non invasivo approccio al trattamento dei DRS negli adulti (25-29). Tutti gli Autori hanno, infatti, riportato che, in seguito all'utilizzo di tali dispositivi si ottiene una riduzione dell'indice di apnea/ipopnea, dell'indice di arousal, del russamento, nonché un miglioramento della qualità del sonno (28, 29). Tali risultati inducono ad ipotizzare un ruolo patogenetico di alcune malocclusioni nel determinismo dei DRS. Inoltre, Zucconi et al., in un recente studio "caso-controllo" hanno dimostrato una maggiore frequenza di anomalie cefalometriche (micrognazia e/o retrognazia del complesso maxillo-mandibolare) nel gruppo di bambini con DRS rispetto al gruppo controllo senza però precisare se queste differenze morfometriche siano la causa o il risultato dei DRS (30). È plausibile che si tratti di un problema "bidirezionale".

D'altra parte, secondo Marthur, la familiarità per OSAS sarebbe legata alla struttura facciale

(retroposizione della mandibola), che ricorre nei membri di una stessa famiglia (31). Infine, Rees ha dimostrato che la struttura facciale caratterizzata da retrognazia è un fattore di rischio per SIDS (32). Nonostante l'ampia mole di lavori scientifici prodotti, l'influenza dell'ostruzione nasale sulla crescita del distretto cranio-facciale è tutt'ora uno degli argomenti più controversi, in quanto nessuna ipotesi chiarisce in maniera definitiva e completa le modalità con cui la crescita e lo sviluppo del cranio nell'uomo siano influenzati dal tipo di respirazione.

Obiettivi dello studio

1. Valutare la prevalenza dei DRS e della MOC in un campione di bambini in età prescolare e scolare (3-11 anni);
2. Verificare l'eventuale associazione tra DRS e MOC.

Materiali e metodi

Lo studio, realizzato in collaborazione con la clinica Odontoiatrica dell'Università di Bari, si articola in due fasi: una prima fase di *screening* atta a selezionare i bambini con storia suggestiva di DRS e malocclusione, ed una seconda fase di "approfondimento diagnostico" delle patologie oggetto di studio.

Sono stati selezionati 495 bambini, di età compresa tra i 3 e gli 11 anni, iscritti presso le scuole materna ed elementare di Turi (BA), una cittadina pugliese. Il campione è stato selezionato in modo casuale e proporzionale alla popolazione scolastica di ciascuna classe, al fine di garantire una stima non distorta della prevalenza attesa dei DRS in età pediatrica. Per tale studio è stata richiesta regolare autorizzazione al Direttore didattico delle scuole interessate e ai genitori dei bambini oggetto di studio. Al fine di illustrare le modalità e gli obiettivi dello studio si sono tenuti incontri pomeridiani con i docenti e i genitori dei bambini; sono state inoltre spedite lettere informative ai pediatri di famiglia.

Fase di screening

Ai genitori dei piccoli pazienti è stato sottoposto un questionario con allegato consenso informato ed uno riguardante il consenso all'utilizzo dei dati personali in ottemperanza alla legge 675/96. Il questionario è articolato in 3 sezioni: la *prima sezione* raccoglie notizie generali sul bambino

(anamnesi fisiologica, nonché patologica remota e prossima, circa infezioni respiratorie e/o atopia) e sull'ambiente domestico; la *seconda sezione* comprende informazioni sul sonno del bambino (presenza eventuale di russamento e/o apnee durante il sonno, frequenza e durata delle stesse, presenza di segni e sintomi indicativi di DRS); la *terza sezione* riguarda domande sul cavo orale utili a selezionare i bambini con malocclusione (disallineamento dei denti, sporgenza dell'arcata superiore od inferiore, profilo prognatico o retrognatico inferiore).

Successivamente, tutti i bambini sono stati sottoposti ad un esame clinico ortognatodontico, eseguito sempre dallo stesso specialista odontoiatra, i cui riscontri obiettivi sono stati riportati su schede di valutazione odontoiatriche (33, 34).

Per ogni paziente sono stati considerati diversi aspetti come la classe dentaria, la presenza di morsi, e l'eventuale incompetenza labiale. È stato così possibile differenziare la popolazione scolastica in 2 gruppi: un primo gruppo (Gruppo D) di bambini affetti da malocclusione e il secondo gruppo (Gruppo ND) di bambini non affetti da tale disturbo.

Le risposte relative alla *sezione del sonno* del questionario, basate su uno score a 5 punti, hanno permesso di distinguere gli stessi bambini in 3 gruppi: il punteggio 5 o 4 individuava il gruppo di russatori abituali (Gruppo RA) e cioè bambini che russavano "sempre" o "spesso", il punteggio 3 i russatori occasionali (Gruppo RO) che russavano "qualche volta" ed infine il punteggio 2 o 1 il gruppo dei non russatori (Gruppo NR) che russavano solo quando raffreddati o non russavano affatto.

Seconda fase o fase di approfondimento

La seconda fase dello studio è riservata solo ai bambini russatori abituali, i quali sono stati sottoposti a valutazione strumentale domiciliare, per la durata di un'intera notte, con apparecchio Stardust (Markos).

In accordo con le Linee Guida dell'ASDA (American Sleep Disorders Association), relative alle metodiche di *screening* (24), sono stati monitorati i seguenti parametri: saturazione emoglobinica di O₂, frequenza cardiaca, russamento, posizione corporea.

Sono state considerate suggestive per OSAS le registrazioni in cui l'ODI (numero di desaturazioni significative per ora di sonno) è risultato >2.

L'esecuzione di tale indagine ha consentito di selezionare un gruppo più ristretto di bambini a rischio OSAS sottoposti, successivamente, ad esame polisonnografico durante la notte con apparecchio Alice 4 (Respironics), in compagnia di un genitore e con la presenza costante di un osservatore della équipe (35).

Nel corso della registrazione, della durata minima di 6 ore, sono stati monitorati i seguenti parametri: EEG (elettrodi posizionati in A1, C3, C4 con stadiazione del sonno tramite la derivazione monopolare C3-12), EOG (elettrodi posti su ciascun canto degli occhi Loc'-A1, Roc,-A1), EMG, flusso aereo oronasale (mediante termocoppia), frequenza cardiaca (mediante ECG), movimenti toraco-addominali (mediante pletismografia ad impedenza), SaO₂ (mediante pulsossimetro), posizione corporea (mediante sensore di posizione), rumore prodotto dal russamento (mediante un microfono).

La diagnosi di OSAS è stata attribuita a coloro che hanno presentato all'esame polisonnografico un Indice di A/I (numero di apnee e di ipopnea per ora) superiore a 3.

Per maggior accuratezza diagnostica, inoltre, sono stati valutati i seguenti Indici Respiratori:

- ODI (indice di desaturazione) ovvero numero di desaturazioni per ora di sonno;
- NADIR di O₂ ovvero valore minimo registrato nel corso della notte;
- % del TST (tempo totale di sonno) trascorsa con saturazione di O₂ < al 90%.

L'associazione tra le differenti variabili in studio e i DRS, nonché tra questi ultimi e la presenza di malocclusione, è stata valutata mediante la costruzione di tabelle di contingenza. Ove necessario, è stato calcolato il Test esatto di Fisher ed è stata valutata l'esistenza di un trend mediante il Test di Cochran-Armitage. Alcune associazioni sono state valutate dopo aver stratificato il campione per età con il Test di Cochran-Mantel-Haenszel.

Risultati

Analisi dei questionari

L'indagine è stata condotta su 500 bambini di età media 6,8 anni (range 3-11 anni). Dei questionari distribuiti, ne sono stati restituiti completamente compilati 438 (percentuale di adesione dello studio pari all'87,6%).

L'analisi dei questionari della *sezione del sonno* ha permesso di quantificare la distribuzione del

russamento nel campione: 18 bambini (4,1%) **russatori abituali**; 140 (32%) **russatori occasionali**; i restanti 276 (63%) bambini **non russatori**; 4 (0,9%) questionari erano privi della risposta riguardante il russamento.

La frequenza delle apnee (misurate come eventi per notte) era significativamente maggiore nei RA rispetto ai RO e NR (4 vs 1 vs 0; p <0,0001).

Sulla base dell'analisi della *sezione odontoiatrica* del questionario, la prevalenza della MOC è risultata essere del 27,2% (119 bambini). Dei bambini esaminati 230 (52,5%) erano già stati sottoposti a visita odontoiatrica e 29 (6,6%) erano anche portatori di apparecchio ortodontico. Il 95% dei bambini presentava un profilo armonico, mentre lo 0,5% dei bambini era caratterizzato da un profilo prognatico e il restante 4,6% da un profilo retrognatico inferiore.

Analisi delle schede odontoiatriche

La visita odontoiatrica è stata effettuata su 396 bambini (80%). Sono state analizzate solo le schede odontoiatriche corredate del questionario correttamente compilato. Dall'analisi delle 382 schede odontoiatriche analizzate, è emerso che 237 bambini (62,0%) erano affetti da MOC (gruppo D). Stratificando i bambini in tre classi d'età: 3-5 anni, 6-9 anni e di età superiore ai 10 anni è stato riscontrato un trend significativo della MOC (48,5% vs 68,6% vs 71,7%; Trend Test -3,667; p 0,0001).

La MOC era identificata dalla presenza di almeno uno dei seguenti elementi: linea interincisiva non coincidente, II e III classe molare e canina, *overjet*, *crossbite*, *overbite*. L'analisi statistica ha inoltre mostrato come il biotipo (ecto- o endomorfo), il profilo non armonico, l'incompetenza labiale e la fonazione non ortologica erano significativamente più frequenti nel gruppo D; mentre la *facies adenoidica*, le dimensioni e la postura della lingua non erano più frequenti nel gruppo D rispetto al gruppo ND. Per converso, la respirazione orale, rilevata tramite il questionario, era correlata positivamente con la malocclusione (p 0,002). È stata quindi verificata l'associazione fra il russamento, le apnee e la malocclusione. Il russamento sembra essere correlato alla presenza di malocclusione, sebbene tale correlazione non risulta essere statisticamente significativa (p 0,38); in particolare la MOC è presente nel 62,5% dei NR, nel 59,35% dei RO e nel 76,47% dei RA, ma tali percentuali non risultano statisticamente differenti. Inoltre,

classificando i bambini in russatori abituali e non russatori (comprendendo gli occasionali) si ottiene un Odds ratio pari a 2,04 che conferma la scarsa associazione fra le variabili. Similmente la frequenza delle apnee non era significativamente più alta nel gruppo D rispetto al gruppo ND (10,6% vs 9,8%; p 0,80).

Studio di laboratorio

I genitori dei 18 bambini "russatori abituali" sono stati contattati per la prosecuzione dello studio; i genitori di due bambini non hanno aderito, pertanto 16 sono stati i bambini sottoposti alla valutazione strumentale domiciliare che ha consentito di individuare 7 bambini con ODI >2 e quindi suggestivi per OSAS.

I 7 bambini selezionati sono stati sottoposti a polisonnografia notturna tradizionale ospedaliera che ha consentito di identificare: due bambini affetti da OSAS, entrambi con MOC; un bambino non affetto da patologia; quattro bambini a cui è stata fatta diagnosi di russamento primitivo, di cui tre con MOC ed uno non affetto da tale patologia.

Quindi, nei 16 bambini sottoposti agli esami strumentali la MOC era presente nel 66,67% dei bambini risultati negativi, nel 75% dei russatori primitivi e nel 100% dei bambini OSAS. Il trend positivo, sebbene evidente, non è risultato statisticamente significativo (Trend Test - 0,82; p 0,18).

Tra i russatori abituali il 40% aveva un *deepbite*, il 30% un *crossbite*, il 10% un *openbite* e il 20% un *overjet*.

Discussione

Il primo obiettivo del nostro studio è stato valutare la prevalenza dei DRS e della MOC in età pediatrica. La prevalenza dei DRS è risultata pari al 4,1% per il russamento abituale ed all'0,5% per l'OSAS, in accordo con i dati riportati in letteratura (6, 8, 34). Inoltre è stata rilevata una prevalenza della MOC pari al 62,04%, quindi, compresa nel range di variabilità riportato in letteratura (40-90%) (13, 36).

In accordo con altri Autori, è stato riscontrato un significativo incremento della malocclusione nei bambini più grandi, mentre non sono state evidenziate differenze significative nella frequenza della malocclusione fra i due sessi (12, 13, 36). Analogamente ai dati della letteratura il 3,4% dei bambini visitati presentava un *openbite*, il 24,6% un *deepbite*, il 13,9% un *crossbite*. Inoltre il 19,1% mostrava una II classe e il 2,4% una III classe molare (36).

Abbiamo, infine, valutato l'eventuale associazione fra malocclusione e DRS. L'analisi statistica ha evidenziato che sembra esistere un'associazione fra la malocclusione e il russamento, sebbene essa non sia statisticamente significativa. Infatti, la prevalenza di MOC è pari al 76,47% tra i RA, al 59,53% tra i RO, al 62,5% tra i NR. D'altronde non è stato possibile confrontare i nostri risultati con quelli di altri Autori, non essendo disponibili, a nostra conoscenza, analoghi studi in letteratura.

Dal nostro studio è, inoltre, emerso che entrambi i bambini ai quali era stata posta diagnosi di OSAS presentavano MOC (*deepbite*, *openbite*) ma probabilmente per il limitato numero di casi OSAS riscontrati nel campione, l'associazione tra le due patologie non si configura come statisticamente significativa.

Conclusioni

Il presente lavoro ha fornito una stima di prevalenza di due patologie, i DRS e la MOC, di grande interesse pediatrico e talora sottostimate, perché spesso sottovalutate non solo dal pediatra ma anche dai genitori. I nostri risultati sembrano propendere verso un'origine secondaria della MOC, sebbene solo uno studio prospettico controllato potrebbe chiarire in maniera definitiva e completa il rapporto di causalità tra i DRS e la MOC. Lo studio, sottolineando la multifattorialità delle patologie considerate e la loro complessa interazione, ha evidenziato l'approccio multidisciplinare al bambino con DRS e MOC, al fine di evitare al paziente l'inutile reiterazione di terapie mediche e chirurgiche non risolutive.

Accettata per la pubblicazione il 29 aprile 2003

*Si ringrazia per l'insostituibile collaborazione tecnica
il sig. Paolo Logrillo - III Cattedra di Pediatria,
Centro Interdipartimentale di Ricerca di Immuno-Allergologia
e Broncopneumologia dell'Età Evolutiva, Università di Bari*

Bibliografia

1. Nespoli L, Nosetti L. *I disturbi respiratori del sonno in età pediatrica*. Riv It Ped 1998; 23.
2. Downey R 3rd, Perkin RM, MacQuarrie J. *Upper airway resistance syndrome: sick, symptomatic but underecognized*. Sleep 1993; 16: 620-623.
3. Guilleminault C, Pelayo R, Leger D, et al. *Recognition of sleep-disordered breathing in children*. Pediatrics 1996; 98: 871-882.
4. Guilleminault C, Khramtsov A. *Upper Airway Resistance Syndrome in children: a clinical review*. Seminars in Pediatric Neurology 2001; 8: 207-215.
5. Ohayon NM, Caulet M, Priest RG, et al. *DMSM-IV and ICSD-90 insomnia symptom sleep dissatisfaction*. Br J Psychiatry 1997; 171: 382-388.
6. Ali NJ, Pitson DJ, Stradling JR. *Snoring, sleep disturbance, and behaviour in 4-5 year olds*. Arch Dis Child 1993; 68: 360-366.
7. Gislason T, Benediktsdottir B. *Snoring apneic episodes, and nocturnal hypoxiemia among children 6 months to years old*. Chest 1995; 107: 963-966.
8. Brunetti L, Rana S, Lospalluti M, et al. *The prevalence OSAS in the choort 1207 children in Southern of Italy*. Chest 2001; 120: 1930-1935.
9. Bernkopf E, Broia V, Bertarini A. *Malocclusioni e patologie respiratorie ostruttive*. Riv Italiana di Stomatologia 1994; 10: 501-508.
10. Gaultier C, Guillemineault C. *Genetics, contol of breathing, and sleep-disordered breathing; 2 review*. Sleep Medicine 2001; 2: 281-295.
11. Guillemineault C, Partinen M, Hollman K, et al. *Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome*. Chest 1995; 107: 1545-1551.
12. Miotti FA. *Indagine epidemiologica e ortognatodonzia*. Mondo ortodontico VI. XV: 3/91.
13. Anelli G, Montaruli G. *Carie e malocclusioni*. Minerva Stomat 1998; 47: 489-497.
14. Silva RG, Kang DS. *Prevalence of malocclusion among Latino adolescent*. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2001; 119: 313-315.
15. Gianni E. *La nuova ortognatodonzia*. Ed. Piccin, Padova 1980; vol. I.
16. Colangelo G. *Manuale di ortognatodonzia*. Ed. Universitarie Scientifiche, Roma 1982.
17. De Angelis V. *Crescita e sviluppo dento facciale ortodonzia*. Milano: Ed. Scienza e Tecnica Dentistica Internazionale.
18. Vierucci S. *Le conseguenze della rinite allergica cronica sulla crescita cranio-facciale*. Riv Italiana di Pediatria 2000; 26: 663-665.
19. Linder-Aronson S. *Respiratory function in relation to facial morphology and the dentition*. Br J Orthod 1971; 6: 59-71.
20. Hultcrantz E, Larson M, Hellquist R, et al. *The influence of tonsillar obstruction and tonsillectomy on facial growth and dental arch morphology*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1991; 22: 125-134.
21. Gaultier C. *Clinical and therapeutic aspects of obstructive sleep apnea syndrome in infants and children*. Sleep 1992; 15: 36-38.
22. Tourne LPM. *The long face syndrome and impairment of the nasopharyngeal airway*. Angle Orthod 1990; 60: 167-176.
23. Laine-Alava MT, Minkkinen UK. *Variation of nasal respiratory pattern with age during growth and development*. Laryngoscope 1997; 107: 386-390.
24. Lofstrand-Tidestrom B, Thilander B, Alquist-Rastad J, et al. *Breathing obstruction in relation to craniofacial and arch morphology in 4-years-old children*. Eur J Orthod 1992; 21: 323-332.
25. Rondeau BH. *Dentist's role in the treatment of snoring and sleep apnea*. Funct Othod 1998; 15: 4-6.
26. Raskin S, Limme M, Poirier R, et al. *Orthodontic contibution in sleep apnea*. Orthod Fr 1997; 68: 227-236.
27. Schmidt-Nowara W, Lowe A, Wiegand L, et al. *Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea. A Review* Sleep 1995; 18 (6): 501-510.
28. Pancer J, Al-Faifi S, Al-Faifi M, et al. *Evaluation of variable mandibular advancement appliance for treatment of snoring and sleep apnea*. Chest 1999; 116: 1511-1518.
29. Marklund M, Frankling K, Sahlin C, et al. *The effect of mandibular advancement device on apnea and sleep in patients with obstructive sleep apnea*. Chest 1998; 113: 707-713.
30. Zucconi M, Caprioglio A, Calari G, et al. *Craniofacial modification in children with habitual snoring and obstructive sleep apnea: a case control study*. European Resp J 1999; 13: 411-417.
31. Marthur R, Douglas NJ. *Family studies in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome*. Am International Med 1995; 122: 174-178.

- 32.** Rees K, Righth A, Feeling JW, et al. *Facial structure in the sudden infant death syndrome: case control study.* BMJ 1998; 317: 179-180.
- 33.** Zucconi M, Ferini L, Strambi L, et al. *Habitual snoring and obstructive sleep apnea syndrome in children: effects of early tonsillectomy surgery.* Int J Pediatric Otorhinolaryng 1993; 26: 235-243.
- 34.** Gislason T, Benediktsdottir B. *Snoring apneic episodes, and nocturnal hypoxiemia among children 6 months to 6 years old.* Chest 1995; 107: 963-966.
- 35.** Telescu DB, Caillier I, Perrin P, et al. *Snoring French preschool children.* Pediatric Pulm 1992; 13: 239-244.
- 36.** Pagnacco A, Balestro G, Franchini D, et al. *Indagine epidemiologica sulla prevalenza della malocclusione in un gruppo bersaglio.* Mondo Ortodontico XV; 6/90: 695-699.

Luigia Brunetti*, Ruggiero Francavilla**, Maria Letizia Lospalluti*, Domenica Rizzi*, Gianfranco Chettri*, Giuseppina Polieri*, Anna Maria Magistà**, Maria Elena Lionetti**, Lucio Armenio*

* III Cattedra di Pediatria, Centro Interdipartimentale di Ricerca di Immuno-Allergologia e Broncopneumologia dell'Età Evolutiva; ** II Clinica Pediatrica, Centro Interdipartimentale di Ricerca di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica dell'Età Evolutiva. Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Università di Bari

Reflusso gastroesofageo e patologia respiratoria nel sonno: relazione casuale o causale?

Gastroesophageal reflux and sleep disorder breathing: casual or causal relationship?

Parole chiave: reflusso gastroesofageo, apnea, disturbi respiratori nel sonno

Key words: *gastroesophageal reflux, apnoea, sleep disordered breathing*

Riassunto. Il GER può causare alcuni sintomi simili all'OSAS, come arousal e apnee, o la può aggravare determinando edema ed infiammazione delle vie aeree. Allo stesso tempo nell'adulto è dimostrato che l'apnea ostruttiva può provocare il reflusso attraverso il ripido aumento della pressione intraddominale con il concomitante rialzo della pressione negativa intratoracica e della pressione esofagea; tale gradiente pressorio crea un effetto di aspirazione del contenuto gastrico verso l'esofago. Inoltre gli arousal e la ridotta efficienza del sonno associati con l'OSAS potrebbero provocare rilassamento del LES promuovendo parimenti il reflusso attraverso un effetto autonomico. Volendo evidenziare una possibile associazione causale tra le due patologie sono stati studiati i casi di due bambini con storia clinica di disturbi respiratori nel sonno e sospetto reflusso gastroesofageo attraverso contemporaneo monitoraggio polisomnografico notturno e pHmetrico delle 24 h.

Summary. GER can cause symptoms similar to those caused by Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS), such as suffocation and arousals, or it can even worsen OSAS by causing swelling and inflammation of the upper airways. Moreover, it has also been shown in the adult that the obstructive apnoea may provoke reflux because of the steep increase of abdominal pressure (produced from respiratory effort against an obstructed airway) with the concomitant rise of the negative intrathoracic and esophageal pressure; such a pressure gradient thus causes aspiration of the gastric content toward esophagus. Arousals and decreased sleep efficiency associated with OSAS could also provoke relaxation of the lower esophageal sphincter (LES) similarly promoting reflux. With the aim of evaluating a possible causal association between these two pathologies, we studied the cases of two children with clinical history of sleep-disordered breathing and gastroesophageal reflux by simultaneous polysomnographic recording and 24 hours ph-monitoring.

Corrispondenza: Dott.ssa Luigia Brunetti, III Cattedra di Pediatria, Centro Interdipartimentale di Ricerca di Immuno-Allergologia e Broncopneumologia dell'Età Evolutiva, Università di Bari; P.zza Giulio Cesare 11, 70124 Bari; e-mail: l.brunetti@pediatria3.uniba.it

Recentemente sono giunti alla nostra osservazione due bambini con gravi disturbi respiratori nel sonno e una storia suggestiva di reflusso gastroesofageo (GER).

F.L. (M; anni 2,4), affetto da ritardo neuromotorio, agenesia renale sinistra, ipotonia generalizzata ed ipoacusia, presenta sin dai primi mesi di vita infezioni respiratorie ricorrenti (IRR), ostruzione nasale persistente, respirazione orale, frammentazione del sonno, russamento di grave entità ed apnee notturne. A gennaio 2002 il piccolo è stato ricoverato presso altro nosocomio per la comparsa di astenia, sonnolenza, dispnea, ipertensione

polmonare con frequenti episodi di desaturazione e cianosi. In seguito all'aggravarsi di tale sintomatologia è trasferito presso il nostro Istituto. All'ingresso presenta ipertrofia tonsillare cospicua, micrognazia, palato ogivale, rinorrea muco-purulenta, respirazione rumorosa, ridotta capacità respiratoria nasale, dispnea; all'auscultazione del torace si apprezzano rantoli a piccole e medie bolle diffusi su tutto l'ambito polmonare ed alcuni ronchi sparsi. Gli esami ematochimici di routine sono risultati nella norma e l'Rx laterale del collo ha evidenziato impronta adenoidea sulla colonna aerea del rinofaringe. L'ECG e l'ECO-cardio hanno

confermato la presenza di ipertensione polmonare (70 mmHg). Durante la registrazione polisinnografica notturna, il sonno è stato disturbato da numerosi movimenti corporei degli arti inferiori, da "microarousal", da russamento costante di media intensità e lunghi periodi di respiro paradossale. Sono stati registrati diversi eventi respiratori:

- a.** un'apnea centrale della durata di 15 sec;
- b.** 12 apnee ostruttive della durata massima di 16 sec. e media di 12 sec;
- c.** 45 ipopnee della durata massima di 19,5 sec e media di 12,2 sec.

È stata registrata una SaO₂ di base del 90% con un Nadir del 66%. Il tempo totale di sonno (TST) con SaO₂<95% è risultato pari a 213,5 min. e l'indice di apnea 3,20. Pertanto, è stata posta diagnosi di disturbi respiratori nel sonno di grado severo. La contemporanea pH-metria delle 24 ore ha evidenziato un indice di reflusso (IR) complessivo del 30,5% con 13 episodi della durata di oltre cinque minuti, soprattutto in posizione supina (IR: 38,2%). Lo studio associato PSG/pHmetrico ha permesso di identificare 39 eventi accoppiati apnea-reflusso (27 ipopnee, 8 apnee ostruttive, 3 micro-arousal ed 1 apnea centrale) in cui il GER precedeva l'evento respiratorio (entro 60 sec.).

C.S. (M; mesi 4) all'età di un mese è stato ricoverato presso un altro nosocomio per ostruzione nasale, dispnea con rientramenti del giugulo ed intercostali, resistenti a terapia antibiotica, steroidea e broncodilatatoria e dipendenza da ossigeno. Durante la degenza per la comparsa di episodi di desaturazione e di apnee sono stati eseguiti esami ematochimici, strumentali e radiologici che hanno evidenziato reflusso gastroesofageo, ipertrofia dei turbinati e deviazione del setto nasale; viene dimesso con diagnosi di bronchiolite ed apnee del sonno. Dopo circa due mesi il piccolo giungeva alla nostra osservazione per crisi di cianosi ed insufficienza respiratoria. Obiettivamente presentava condizioni generali scadenti, dispnea e rientramenti del giugulo ed intercostali, cianosi periorale e periferica, completa ostruzione nasale, bassa SaO₂ in veglia (80%) ed emissione di latte da entrambe le narici durante l'allattamento. All'auscultazione del torace si apprezzavano rantoli a piccole e medie bolle diffusi su tutto l'ambito polmonare. Sono state escluse malformazioni delle coane. Durante la registrazione polisinnografica notturna, il sonno è stato disturbato da numerosi movimenti corporei, da frequenti risvegli, da russamento

incostante di media intensità e respiro paradossale (per la maggior parte della registrazione) e da cadute fasiche della SaO₂. Sono stati registrati diversi eventi respiratori: due apnee centrali della durata di 14 sec., rispettivamente un'apnea mista della durata di 10,5 sec. e 8 ipopnee della durata massima di 24 sec e media di 13,6 sec.

Si è registrata una SaO₂ basale del 69% con un Nadir del 42%. Il TST con SaO₂ <90% è risultato pari a 162 min. Si sono verificate complessivamente 85 desaturazioni con D>4. L'indice di apnea-ipopnea è 2,7. La pH-metria delle 24 ha rilevato un IR complessivo del 7,2% con un solo episodio della durata di oltre cinque minuti, soprattutto nel periodo postprandiale (>120 minuti dai pasti) e durante il sonno (IR: 18,8%). Nello studio associato PSG/pHmetrico sono stati evidenziati 7 eventi accoppiati apnea-reflusso (3 ipopnee, 4 micro-arousal) in cui il GER precedeva l'evento respiratorio (entro 60 sec.). La maggior parte delle desaturazioni erano precedute da cadute del pH al di sotto di 4.

Al momento della dimissione di entrambi i piccoli pazienti, è stata consigliata terapia antiacida (omeprazolo alla dose di 1 mg/Kg/die), terapia antibiotica, toilette e steroide nasale. Al follow-up dopo tre mesi veniva riferita una diminuzione della frequenza delle IRR, riduzione del numero e della durata delle apnee notturne, miglioramento della qualità del sonno e delle attività diurne.

Discussione

Per reflusso gastroesofageo (GER) si definisce il passaggio di contenuto gastrico in esofago, fenomeno che occorre quotidianamente ed assolutamente fisiologico in ogni epoca di vita; infatti, la maggior parte degli episodi non supera l'esofago distale e non determina alcuna sintomatologia (1). La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) si realizza quando il RGE determina la comparsa di sintomi o complicanze. I sintomi possono essere puramente a livello dell'apparato gastroenterico (vomito, disfagia, perdita di peso, pirosi retrosternale) o prevalentemente a quello dell'apparato respiratorio (tosse cronica, wheezing, laringiti ricorrenti, asma, polmoniti recidivanti, infezioni respiratorie ricorrenti, disфонia) (2). Le complicanze derivano invece da una lesione della mucosa esofagea con conseguente possibile comparsa di: ematemesi, anemia da carenza di ferro, stenosi esofagea.

Attualmente non ci sono studi sistematici che mettono in relazione i disturbi respiratori nel sonno con il GER e la maggior parte delle esperienze presenti in letteratura si riferisce agli episodi di apnea nel contesto delle ALTE (Apparent Life Threatening Event). Gli studi sulle ALTE offrono un importante spunto di riflessione circa il possibile ruolo del GER nel determinismo delle apnee.

Tirosh ha recentemente dimostrato che circa il 70% dei pazienti con ALTE hanno frequenti episodi di rigurgito e/o vomito e di essi circa una metà è affetta da GER (3-5) portando alla ribalta quanto evidenziato da alcuni *case report* alla fine degli anni '70: la relazione tra l'ALTE, e quindi le apnee, ed il reflusso (6, 7). È noto che reflussi importanti possono associarsi ad apnee prolungate ed in alcuni casi anche a bradicardia ma è altrettanto noto che questi episodi occorrono anche in assenza di reflusso. L'ipotesi di una possibile relazione causale tra apnee e GER deriva dall'osservazione che l'infusione di una soluzione acida nell'esofago di lattanti affetti da ALTE poteva determinare desaturazioni (8). Il meccanismo patogenetico implicato si basa sulla possibile stimolazione acida di chemorecettori esofagei, faringei o laringei con conseguente laringospasmo. Dopo questa prima esperienza, studi successivi non hanno dimostrato la presenza di un'associazione temporale che giustificasse l'associazione tra il reflusso e le apnee (o le altre manifestazioni dell'ALTE) (9, 10). Inoltre, negli stessi pazienti in cui le apnee erano temporalmente correlate agli episodi di reflusso, si verificavano anche episodi di apnee in assenza di reflusso suggestive di un'alterazione primitiva del controllo del respiro. La più alta incidenza di apnee associate a reflusso è stata riportata essere del 53% soprattutto nel periodo postprandiale (11). Attualmente non si ritiene che la presenza di GER aumenti il rischio di apnee o un secondo episodio di ALTE o tanto meno di SIDS (12). Purtroppo, la mancanza di studi controllati che definiscano l'utilità della pH-metria esofagea nei pazienti con apnee o storia positiva per ALTE limita le possibilità di definire chiaramente se esista una reale associazione e se è realmente indicato eseguire la pH-metria in questi pazienti al fine di poter meglio indirizzare la terapia.

I lattanti con apnee e/o ALTE e GER possono sicuramente trovare beneficio dalla terapia del reflusso soprattutto se gli episodi di reflusso sono frequenti ed il vomito è importante. La terapia

dovrebbe essere orientata sull'utilizzo delle formule antireflusso (AR) e sull'utilizzo di inibitori della secrezione acida (anti- H_2 o inibitori della pompa protonica); tuttavia mancano studi adeguati che definiscano il reale beneficio di questa terapia nella prevenzione delle apnee (ALTE). Il possibile miglioramento sintomatico (riduzione del numero di apnee) in corso di terapia medica potrebbe, infatti, essere conseguente alla riduzione fisiologica sia del GER che delle apnee con l'aumentare dell'età (13).

Se il GER può determinare la comparsa di episodi di apnea, è ipotizzabile anche il contrario. Infatti, l'apnea, specie se ostruttiva, può provocare il GER attraverso il ripido aumento della pressione intraddominale (generato dallo sforzo respiratorio contro una via aerea ostruita), il concomitante rialzo della pressione negativa intratoracica e quindi di quella esofagea; questo gradiente pressorio determinerebbe un effetto di aspirazione del contenuto gastrico in esofago (14, 15). I pazienti con disturbi respiratori nel sonno presentano frequenti episodi di risvegli noti come "arousal". Questi fenomeni, in associazione alla ridotta efficienza del sonno (caratteristica delle OSAS), possono favorire il GER determinando il rilassamento dello sfintere esofageo inferiore (16). La terapia con CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), intrapresa nei soggetti con OSAS importanti, sembra ridurre il concomitante GER (17).

Uno studio pediatrico che ha fornito preziose informazioni sul rapporto tra apnee e GER è stato recentemente pubblicato da Arad-Cohen (18). L'Autore ha condotto uno studio combinato con polisonnografia e pH-metria delle 24 ore, in 67 lattanti affetti da ALTE. I risultati sono stati sorprendenti; dei 140 episodi "accoppiati" apnea-reflusso ben 131 (93,6%) erano, infatti, caratterizzati dalla sequenza apnea-reflusso e solo nel 6,4% era il GER a precedere l'apnea. Le apnee erano prevalentemente di tipo ostruttivo (66,8%) e misto (33,2%) e nessuna di tipo centrale. Questa esperienza supporta l'ipotesi che l'apnea sia il fattore primario e il GER la manifestazione reattiva secondaria, suggerendo anche l'associazione ad uno specifico tipo di apnea (ostruttiva e mista). Gli Autori ipotizzano che l'aumento del tono simpatico, che segue l'apnea, determini la liberazione di catecolamine che provocherebbero il rilasciamento del LES e quindi il GER.

Un campo di studio attuale è rappresentato dalla possibile relazione tra GER e apnea della prematurità; quest'associazione è difficile da provare perché la maggior parte degli episodi di reflusso in questa fascia d'età non è acida e rimane quindi misconosciuta al monitoraggio del pH. Oggi, l'impedenziometria esofagea ha permesso di superare questa difficoltà tecnica. Questa nuova tecnica basata sull'impedenza intraluminale multipla, permette l'identificazione di un reflusso indipendentemente dal pH, grazie alle modificazioni di impedenza provocate dalla presenza di un bolo liquido in esofago. Nel primo studio che si è avvalso di questa metodica, Peter ha studiato la relazione temporale tra GER e apnee della prematurità in 19 neonati dimostrando, per la prima volta, che la frequenza delle apnee verificatesi entro ± 20 secondi dall'inizio di un episodio di reflusso non differisce da quella osservata nei periodi senza reflusso; questo veniva osservato anche per le desaturazioni e le bradicardie (19).

Risultati interessanti, anche se in alcuni casi discordanti, si evincono da studi condotti sull'adulto. Ing ha sottoposto a studio combinato, pHmetrico e polisonnografico, 63 pazienti con OSAS e 41 controlli dimostrando che i pazienti con OSAS rispetto ai controlli presentavano un maggior numero di reflussi (anche di durata maggiore) (9). Di tutti gli episodi di reflusso registrati, circa la metà non

mostrava correlazione temporale con apnee o ipopnee, il 30% precedeva l'evento respiratorio di circa un minuto o meno, l'11% si verificava circa un minuto dopo l'evento respiratorio, e il 12% in contemporanea ad esso. Allo stesso modo, circa la metà degli "arousal" registrati non era correlato agli eventi di reflusso, il 25% faceva seguito ad essi e il 13% si verificava contemporaneamente (20). Lo studio è stato ripetuto successivamente su un numero inferiore di pazienti (14 con OSAS e GER, e 8 controlli con GER ma senza OSAS) con l'aggiunta di CPAP nasale; la terapia ha determinato una riduzione dell'AHI, degli "arousal" e delle desaturazioni ematiche in pazienti con OSAS, ma non ha determinato alcuna riduzione del reflusso.

La nostra recente esperienza, anche se piccola, dimostra che il GER può associarsi temporalmente agli episodi di apnea e può esserne responsabile; infatti, la terapia medica con inibitori di pompa ha ridotto sensibilmente la frequenza e la gravità degli stessi.

Gli studi risultano indubbiamente *eye opening*, non consentono cioè di dare per dimostrata una correlazione tra reflusso gastroesofageo e disturbi respiratori nel sonno (forse altro ancora?), ma neppure il contrario; presuppongono invece che molto ancora vada indagato in questo senso, nel bambino e nell'adulto, su campioni più vasti, con metodiche sempre più sofisticate.

Accettata per la pubblicazione il 28 aprile 2003

*Si ringrazia per l'insostituibile collaborazione tecnica
il sig. Paolo Logrillo - III Cattedra di Pediatria,
Centro Interdipartimentale di Ricerca di Immuno-Allergologia
e Broncopneumologia dell'Età Evolutiva, Università di Bari*

Bibliografia

1. Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R, Sacre L. Gastroesophageal reflux, as measured by 24-hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1991; 88: 834-840.
2. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. *Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 150-154.
3. Tirosh E, Kessel A, Jaffe M, Cohen A. Outcome of idiopathic apparent life-threatening events: infant and mother perspectives. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 47-52.
4. Newman LJ, Russe J, Glassman MS, et al. Patterns of gastroesophageal reflux (GER) in patients with apparent life-threatening events. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 157-160.
5. Veereman-Wauters G, Bochner A, Van Caillie-Bertrand M. Gastroesophageal reflux in infants with a history of near-miss sudden infant death. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 319-323.
6. Herbst JJ, Minton SD, Book LS. Gastroesophageal reflux causing respiratory distress and apnoea in newborn infants. *J Pediatr* 1979; 95: 763-768.
7. Leape LL, Holder TM, Franklin JD, et al. Respiratory arrest in infants secondary to gastroesophageal reflux. *Pediatrics* 1977; 60: 924-928.
8. Friesen CA, Streed CJ, Carney LA, et al. Esophagitis and modified Bernstein tests in infants with apparent life-threatening events. *Pediatrics* 1994; 94: 541-544.
9. 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.
10. Paton JY, Nanayakkara CS, Simpson H. Observations on gastro-oesophageal reflux, central apnoea and heart rate in infants. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 608-612.
11. Spitzer AR, Boyle JT, Tuchman DN, Fox WW. Awake apnoea associated with gastroesophageal reflux: a specific clinical syndrome. *J Pediatr* 1984; 104: 200-205.
12. Jolley SG, Halpern LM, Tunell WP, et al. The risk of sudden infant death from gastroesophageal reflux. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 691-696.
13. Simpson H, Hampton F. Gastroesophageal reflux and the lung. *Arch Dis Child* 1991; 66: 277-283.
14. Strollo PJ, Rogers RM. Obstructive sleep apnoea. *N Engl J Med* 1996; 334: 99-104.
15. Block AJ. Sleep apnoea and related disorders. *Dis Mon* 1985; 31: 1-57.
16. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Obstructive sleep apnoea and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2000; 108 Suppl 4a: 120S-125S.
17. Kerr PP, Shoenuit JP, Millar T, et al. Nasal CPAP reduces gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnoea syndrome. *Chest* 1992; 101: 1539-1544.
18. Arad-Cohen N, Cohen A, Tirosh E. The relationship between gastroesophageal reflux and apnoea in infants. *J Pediatr* 2000; 137: 321-326.
19. Peter CS, Sprodowski N, Bohnhorst B, et al. Gastroesophageal reflux and apnoea of prematurity: no temporal relationship. *Pediatrics* 2002; 109: 8-11.
20. Gorrotxategi P, Eizaguirre I, Saenz de Ugarte A, et al. Characteristics of continuous esophageal pH-metering in infants with gastroesophageal reflux and apparent life-threatening events. *Eur J Pediatr Surg* 1995; 5: 136-138.

Congressi

Congresses

GIUGNO 2003

23rd International Congress of Chemotherapy

Durban (South Africa) 7 - 10 giugno 2003
 Segreteria organizzativa:
 23rd ICC Secretariat
 Congrex Holland bv
 AJ Ernststraat 595K
 1082 LD, Amsterdam
 The Netherlands
 Tel. +31-20-50 40 200
 Fax +31-20-50 40 225
 E-mail icc2003@cingrex.nl
<http://www.congrex.nl/icc2003>

XXII EAACI Congress - 2003

Parigi 7 - 11 giugno 2003
 Segreteria scientifica:
 J. Bousquet - Maladies Respiratoires Hopital A. de Villeneuve
 Montpellier - France
 E-mail Eaaci@mont.inserm.fr
 Segreteria organizzativa:
 Congrex Sweden AB
 P.O.Box 5619
 Tel. 0046 8 4596600
 Fax 0046 86619125
 E-mail eaaci2003@congrex.se

7° Congresso nazionale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (S.I.M.R.I.)

Roma 18 - 21 giugno 2003
 Segreteria organizzativa:
 Idea Congress S.r.l.
 Tel. 06.35402148
 Fax 06.35402151
 E-mail info@ideacpa.com

“Approccio clinico e gestione del bambino con patologia allergica” Corso Interattivo di Educazione Continua in Medicina

Capo Rizzuto (RC) 22 - 23 giugno 2003
 Segreteria organizzativa:
 Idea Congress S.r.l.
 Tel. 06.35402148
 Fax 06.35402151
 E-mail info@ideacpa.com

Pediatria: approccio multidisciplinare alle affezioni delle prime vie aeree, alle allergie respiratorie e alla gastroenterologia

Roma 27 giugno 2003
 Segreteria organizzativa:
 Segreteria della Fondazione Internazionale Fatebenefratelli
 Tel. 06.5818895
 Fax 06.5818308
 E-mail fbfisola@tin.it

LUGLIO 2003

8° Convegno: il pediatra, il neonatologo e l'infermiere professionale

Fiordi Norvegesi (Norvegia) 7 - 12 luglio 2003

Segreteria organizzativa:

Top Vacanze - Congressi e Meetings

Tel. 089.797346

Fax 089.797300

E-mail congressi@topvacanze.it

SETTEMBRE 2003

2nd Probiotics, Prebiotics & New Foods

Roma 7 - 9 settembre 2003

Segreteria organizzativa:

Idea Congress Srl

Tel. 06.35402148

Fax 06.35402151

E-mail info@ideacpa.com

WAO Congress - XVIII ICACI

Vancouver (Canada) 7 - 12 settembre 2003

Segreteria organizzativa:

WAO World Allergy Organization IAACI

Tel. +1 414 - 276 1791

Fax +1 414 276 3349

E-mail congress@worldallergy.org

13th ERS Annual Congress

Vienna (Austria) 27 settembre - 1 ottobre 2003

Segreteria scientifica:

ERS Headquarters

1, boulevard de Grancy,

CH - 1006 Lausanne Switzerland

Tel. +41 21 613 02 02

Fax +41 21 617 28 65

E-mail info@ersnet.org

<http://www.ersnet.org>

OTTOBRE 2003

Corso teorico-pratico di endoscopia delle vie aeree in età pediatrica

Viterbo 13 - 15 ottobre 2003

Segreteria scientifica:

Fabio Midulla - Istituto Clinica Pediatrica

Università di Roma "La Sapienza"

Tel. 06.49979332

E-mail midulla@uniroma1.it

Vito Briganti - Chirurgia Pediatrica Ospedale "San Camillo" Roma

Tel. 06.58704437

E-mail vitobriganti@virgilio.it

Segreteria organizzativa:

Parker Viaggi Srl,

Julia Caresta,

Tel 0761.344090

E-mail info@parkerviaggi.it

Per il programma vedere la pagina seguente.

Viterbo, 13-15 ottobre 2003

Corso teorico-pratico di endoscopia delle vie aeree in età pediatrica

Università "La Sapienza" di Roma Azienda Policlinico "Umberto I" - Istituto di Clinica Pediatrica

Azienda Ospedaliera "S. Camillo-Forlanini" di Roma U.O.C. di Chirurgia Pediatrica

Con il patrocinio di: SIP - SIMRI - SICP - SIET - AIPO - SIN - Gruppo di Studio di Pneumologia Neonatale

Direttori del Corso:

- Dott. Fabio Midulla - Istituto di Clinica Pediatrica - Servizio Speciale Fibrosi Cistica -Università "La Sapienza" di Roma

- Dott. Vito Briganti - U.O.C. di Chirurgia Pediatrica - Azienda Ospedaliera "S. Camillo-Forlanini" di Roma

Per informazioni

Dott. Fabio Midulla: midulla@uniroma1.it

LUNEDÌ 13 OTTOBRE

- **8.30-9.00 - Introduzione al Corso**
F.M. de Benedictis (Ancona) - A. Calisti (Roma)
- **9.00-9.30 - Come organizzare la sala per la broncoscopia. Broncoscopi flessibili e rigidi. Cura e pulizia dei broncoscopi**
A. Barbato (Padova)
- **9.30-10.00 - Indicazioni e controindicazioni alla broncoscopia in età pediatrica**
F. Midulla (Roma)
- **10.00-10.30 - Nozioni sullo sviluppo del polmone**
C. Moretti (Roma)
- **10.30-11.00 - Break**
- **11.00-11.20 - Anatomia normale e patologica delle alte vie aeree**
P. Tavormina (Torino)
- **11.20-11.40 - Anatomia normale e patologica delle basse vie aeree**
V. Briganti (Roma)
- **11.40-12.30 - Sessione video**
F. Midulla (Roma)
- **12.30-14.00 - Lunch**
- **14.00-17.00 - Esercitazioni pratiche**

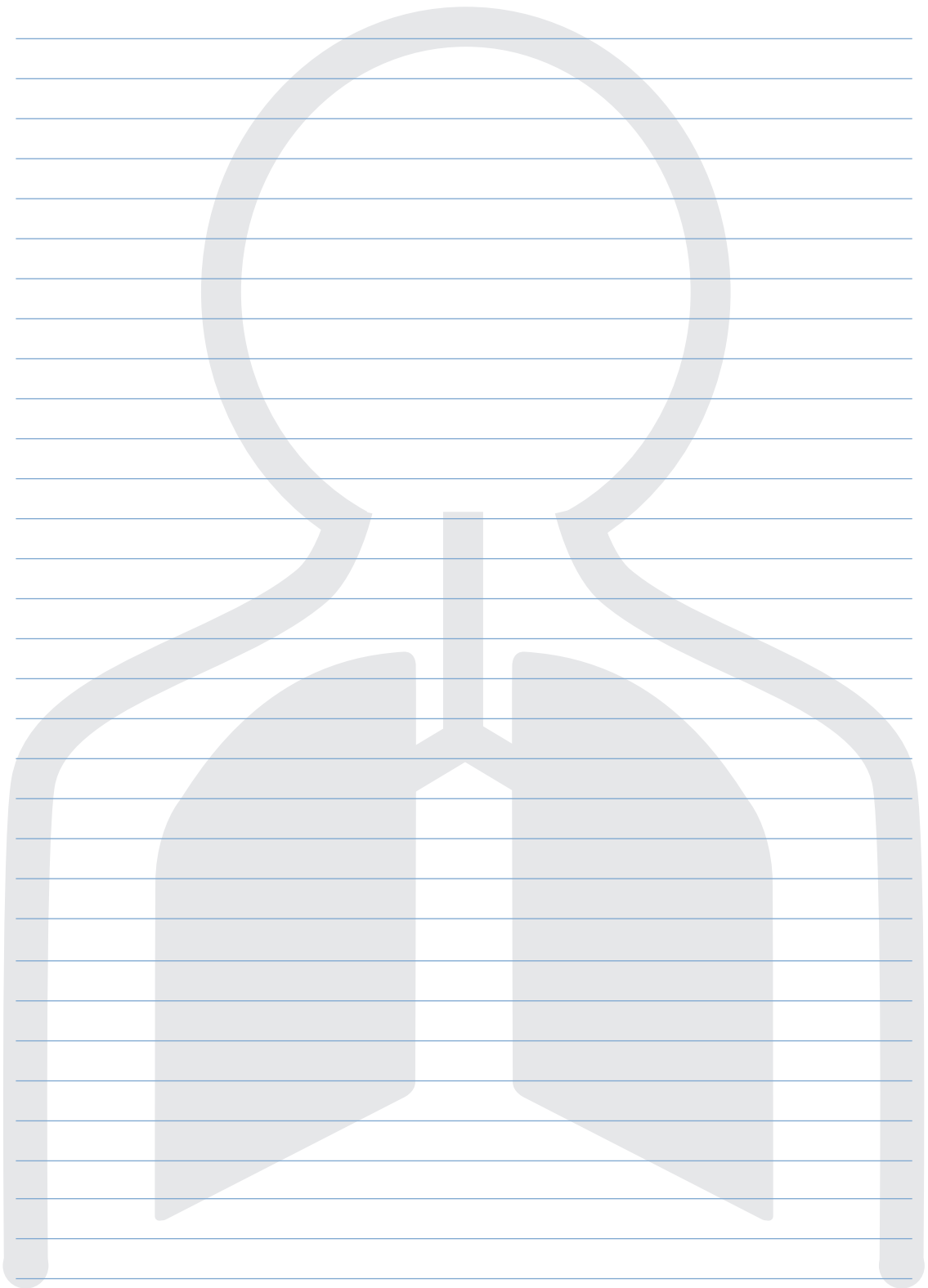
MARTEDÌ 14 OTTOBRE

- **8.30-9.00 - Anestesia e sedazione per la fibro-broncoscopia. Monitoraggio ed effetti collaterali della broncoscopia**
M. Passariello (Roma)
- **9.00-10.00 - Sessione video**
V. Briganti (Roma)

- **10.00-10.30 - Break**
- **10.30-11.00 - Lavaggio broncoalveolare (tecnica, indicazioni e risultati)**
O. Sacco (Genova)
- **11.00-11.30 - Brushing, biopsia della mucosa e biopsia transbronchiale**
S. Gasparini (Ancona)
- **11.30-12.00 - L'endoscopia delle vie aeree in Terapia Intensiva Neonatale**
C. Moretti (Roma)
- **12.00-12.30 - Inalazione di corpi estranei inalati**
A. Casalini (Parma)
- **12.30-14.00 - Lunch**
- **14.00-17.00 - Esercitazioni pratiche**

MERCOLEDÌ 15 OTTOBRE

- **9.00-10.15 - Esercitazioni pratiche**
- **10.15-10.30 - Break**
- **10.30-12.30 - Esercitazioni pratiche**
- **12.30-14.00 - Lunch**
- **14.00-14.30 - Applicazione di stent bronchiali per via endoscopica**
G. Galluccio (Roma)
- **14.30-15.00 - Correzione chirurgica di patologie congenite delle vie aeree**
V. Briganti (Roma)
- **15.00-15.30 Laserterapia per via endoscopica**
G. Ferretti (Alessandria)
- **15.30-17.00 Discussione generale sul corso. Prova a quiz**
F. Midulla - V. Briganti





Domanda di ammissione per nuovi Soci

Il sottoscritto, presa visione delle norme statutarie della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili, che si impegna a rispettare e a far rispettare, chiede di essere ammesso quale socio ordinario.

DATI PERSONALI

Cognome e Nome _____

Luogo e data di nascita _____

Domicilio (via/piazza) _____

CAP _____ Città _____ Prov. _____ Regione _____

Sede di lavoro _____ Reparto _____

Indirizzo _____

Recapiti telefonici: Casa _____ Studio _____ Fax _____

Ospedale _____ Cellulare _____ e-mail _____

Laurea in Medicina e Chirurgia - Anno di laurea _____

Specializzazioni _____

Altri titoli _____

CATEGORIA

Universitario

Ospedaliero

Pediatra di libera scelta

QUALIFICA UNIVERSITARIA

Professore Ordinario

Professore Associato

Ricercatore

Altro _____

QUALIFICA OSPEDALIERA

Dirigente di 2° Livello

Dirigente di 1° Livello

Altro _____

Con la presente autorizzo la Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili a pubblicare i dati anagrafici sopra indicati nell'Annuario SIMRI

Data _____

Firma del Richiedente _____

Quota sociale: € 30,00. Pagamento da effettuarsi su c/c postale n. 45109006 intestato a Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili - Casella Postale 7039 - 00100 Roma Nomentano.
Causale versamento: quota SIMRI.

Compilare in stampatello e spedire allegando la copia del versamento a
Rag. Mario Ciocca - Casella Postale 7039 - 00100 Roma Nomentano.

**Per informazioni telefonare a: Rag. Mario Ciocca - Tel. 06.4403900 - Fax 06.44250889
e-mail fn41840@flashnet.it**



La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, articoli originali brevi, 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 GENERALI

Testo: in lingua italiana o inglese, in triplice copia, dattiloscritto, con ampio margine, con interlinea doppia, massimo 25 righe per pagina, con numerazione delle pagine a partire dalla prima, e corredato di:

- 1) titolo del lavoro in italiano, in inglese;
- 2) parola chiave in italiano, in inglese;
- 3) riassunto in italiano, in inglese;
- 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

Si prega di allegare al manoscritto anche il testo memorizzato su dischetto di computer, purchè scritto con programma Microsoft Word versione 4 e succ. (per Dos e Apple Macintosh).

Nella **prima pagina** devono comparire: il *titolo* (conciso); i *nomi* degli Autori e *l'istituto o Ente* di appartenenza; la *rubrica* cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio del Direttore); il *nome, l'indirizzo e l'e-mail* dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.

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

Nelle **ultime pagine** compariranno la bibliografia, le didascalie di tabelle e figure.

Tabelle (3 copie): devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente.

Figure (3 copie): vanno riprodotte in foto e numerate sul retro. I grafici ed i disegni possono essere in fotocopia, purchè di buona qualità.

Si accettano immagini su supporto digitale (floppy disk, zip, cd) purchè salvate in uno dei seguenti formati: **tif, jpg, eps** e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi); oppure immagini generate da applicazioni per grafica vettoriale (Macromedia Freehand, Adobe Illustrator per Macintosh). Sono riproducibili, benchè con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Power Point. Al contrario, non sono

utilizzabili in alcun modo le immagini inserite in documenti Word o generate da Corel Draw.

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

Bibliografia: va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a quattro si riportano tutti, se sono cinque o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al.". Esempi di corretta citazione bibliografica per:

articoli e riviste:

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

libri:

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

capitoli di libri o atti di Congressi:

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 grants o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.

Le note, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo a piè di pagina.

Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standards riportati in Scienze 1954; 120: 1078.

I farmaci vanno indicati col nome chimico.

Per la corrispondenza anagrafica e scientifica:

Prof. Angelo Barbato
Dipartimento di Pediatria
Università di Padova
Via Giustiniani, 3
35128 Padova
barbato@pediatria.unipd.it

INFORMAZIONI

Gli estratti sono addebitati agli Autori a prezzo di costo. Assegni e vaglia vanno inviati a:

"PNEUMOLOGIA PEDIATRICA"
Primula Multimedia S.r.l.
Via C. Angiolieri, 7
56010 Ghezzano - Pisa

ABBONAMENTI

"PNEUMOLOGIA PEDIATRICA" è trimestrale. Viene inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili; i prezzi di abbonamento annuo per i non soci sono i seguenti:

Italia ed Estero: € 72,00; singolo fascicolo: € 20,00.

Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:

Primula Multimedia S.r.l.
Via C. Angiolieri, 7
56010 Ghezzano - Pisa

