

Disordini respiratori durante il sonno nel paziente neuromuscolare

Respiratory disorders during sleep in neuromuscular patient



Caterina Antonaglia (foto)
Francesco Salton
Marco Confalonieri

Riassunto

I disordini respiratori del sonno sono frequenti nel paziente neuromuscolare e possono essere considerati un *marker* predittivo di interessamento respiratorio in senso lato. Pertanto, devono essere cercati sistematicamente e precocemente, soprattutto nelle malattie neuromuscolari rapidamente progressive e in presenza di sintomi suggestivi come apnee riferite, sonnolenza, cefalea al mattino, sonno non riposante. La conferma strumentale dell'interessamento respiratorio notturno avviene a mezzo del monitoraggio cardiorespiratorio notturno o della polisomnografia. Le principali alterazioni polisomnografiche nel paziente neuromuscolare sono: gli eventi diaframmatici o pseudocentrali, l'ipoventilazione notturna, le apnee ostruttive ed ipopnee, le apnee centrali ed il respiro periodico di *Cheyne-Stokes*. Lo pneumologo dovrebbe essere in grado di riconoscere tali eventi e anche le così dette "trappole", cioè delle alterazioni polisomnografiche che rendono difficile l'identificazione dei diversi eventi favorendone la misclassificazione. Le attuali raccomandazioni derivate da linee guida e documenti di consenso pongono la ventilazione non invasiva (NIV) domiciliare come un caposaldo del trattamento respiratorio delle malattie neuromuscolari. La ventilazione non invasiva ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza e della qualità del sonno; tuttavia, l'impostazione della terapia ventilatoria in questi pazienti appare complessa e necessita di costante monitoraggio e adattamento alla progressione di malattia.

Summary

Respiratory sleep disorders occur frequently in neuromuscular disorders and can be considered as a predictive marker of respiratory involvement especially in patients with a rapidly progressive disease. Nocturnal cardiorespiratory monitoring or polysomnography play an important role in diagnosis and treatment management through a correct categorization and monitoring of sleep-related disorders. The main polysomnographic alterations in patients with neuromuscular diseases are diaphragmatic/pseudo-central events, obstructive apneas, central sleep apneas, nocturnal hypoventilation and Cheyne-Stokes periodic breathing. Current recommendations consider non-invasive ventilation (NIV) as a cornerstone of the respiratory treatment in patients with neuromuscular disorders. Non-invasive ventilation can improve both survival and quality of sleep; however it should be used with caution in the context of dilating cardiomyopathy or significant bulbar symptoms. Non-invasive ventilation may also cause sleep disordered breathing events including ineffective triggering, auto-triggering, central sleep apneas and glottic closure, which counterbalance its potential benefits increasing arousals, reducing therapeutic adherence and impairing sleep architecture. NIV setting appears to be more complicated than in others patients with primitive sleep apnea syndrome, thus it must be continuously monitored and adjusted to the progression of the disease.

Introduzione

La prevalenza stimata dei disturbi respiratori del sonno raggiunge il 42% nei pazienti affetti da malattie neuromuscolari^{1,2}. Le singole patologie sono caratterizzate da un diverso *pattern* di eventi e da una diversa frequenza degli stessi: ad esempio, nella sindrome di *Charcot-Marie-Tooth* domina un quadro ostruttivo (OSA); nella Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) vi è un interes-

samento prevalente delle alte vie respiratorie con eventi ostruttivi nella forma bulbare, mentre nelle neuropatie periferiche vi è un preponderante interessamento diaframmatico e di conseguenza un *pattern* di ipoventilazione. La difficoltà gestionale di questi pazienti è incrementata dal possibile instaurarsi di un cosiddetto "*pattern* bimodale" (Tabella I), caratteristico di alcune malattie come le distrofie e la malattia di *Pompe* in cui, ad un precoce interessamento

S.C. Pneumologia,
Azienda Sanitaria Universitaria
Integrata di Trieste,
Ospedale di Cattinara, Trieste

Parole chiave

Disordini respiratori nel sonno •
Paziente neuromuscolare •
Eventi diaframmatici o pseudocentrali • Apnee centrali del sonno

Key words

Respiratory sleep disorders •
Neuromuscular patient •
Diaphragmatic/pseudo-central events • Central sleep apneas

Ricevuto il 28-8-2019.
Accettato il 8-10-2019.



Caterina Antonaglia
S.C. Pneumologia
Azienda Sanitaria Universitaria
Integrata di Trieste
Ospedale di Cattinara
strada di Fiume, 447
34149 Trieste
caterina.antonaglia@asu.itsanita.fvg.it

Tabella I. Tipi di disordini respiratori nel sonno nei pazienti neuromuscolari per tipo di malattia (da Aboussouan et al., 2017³, mod.).

Sito anatomico coinvolto	Decorso clinico	Prevalente disturbo respiratorio nel sonno	Meccanismi
Midollo spinale			
• Trauma	Permanente	Sindrome delle apnee centrali, periodismo, ipoventilazione	Aumento del <i>plant gain</i> , debolezza diaframmatica
Motoneurone			
• Sindrome post polio	Progressione molto lenta	Apnee ostruttive e/o ipoventilazione	Coinvolgimento bulbare, debolezza dei muscoli respiratori
• Sclerosi laterale amiotrofica	Progressivo	Coinvolgimento diaframmatico/ipoventilazione	Debolezza dei muscoli respiratori
• Atrofia muscolare spinale	Progressivo	Ipoventilazione	Debolezza dei muscoli intercostali, diaframma relativamente risparmiato
Fibre motorie			
• <i>Charcot-Marie-Tooth</i>	Progressione molto lenta	Sindrome delle apnee ostruttive, coinvolgimento diaframmatico	Neuropatia faringea
• Paralisi diaframmatica	Lento/reversibile	Coinvolgimento diaframmatico posizionale	Danno diaframmatico asimmetrico
• Giunzione neuromuscolare			
• Miastenia gravis	Reversibile	Coinvolgimento diaframmatico	Debolezza dei muscoli respiratori
Muscoli			
• Distrofia muscolare di <i>Duchenne</i>	Progressivo	Progressione bimodale: prima sindrome delle apnee ostruttive, più tardi interessamento diaframmatico, poi centrale con cardiomiopatia	Macroglossia, debolezza dei muscoli respiratori, cardiomiopatia, uso degli steroidi sistemici
• Distrofia miotonica	Progressivo	Coinvolgimento diaframmatico	Debolezza dei muscoli respiratori
• Deficit della maltasi acida (malattia di <i>Pompe</i>)	Lentamente progressivo	Progressione bimodale: prima sindrome delle apnee ostruttive, più tardi interessamento diaframmatico	Macroglossia, debolezza dei muscoli respiratori

delle alte vie, con prevalenti eventi ostruttivi, segue un interessamento diaframmatico con *pattern* di ipoventilazione.

La prevalenza stimata dei disturbi respiratori del sonno raggiunge il 42% nei pazienti affetti da malattie neuromuscolari.

Tale bimodalità richiede un attento *follow-up* e la rivalutazione periodica del paziente e delle modalità ventilatorie impostate³.

Variazioni fisiologiche del respiro durante il sonno

Per comprendere la precocità dell'interessamento respiratorio durante il sonno nelle patologie neuromuscolari è necessario fare cenno alle modifiche fisiologiche della respirazione durante il sonno in questi pazienti⁴. Con l'addormentamento si riducono il *drive*, la frequenza respiratoria ed il volume corrente, con un incremento dei livelli della CO₂ di 2-4 cmH₂O rispetto alla veglia, e vi è inoltre una riduzione della chemiosensibilità dei centri del respiro alla CO₂ stessa. Inoltre, sussiste una certa variabilità del *drive* respiratorio tra

le diverse fasi del sonno: durante il sonno non REM (nREM) vi è una prevalente regolazione respiratoria a carattere metabolico, ove i muscoli respiratori modificano la loro attività con un aumento dell'attività degli intercostali ed una progressiva riduzione del tono muscolare dei muscoli delle alte vie e in particolare del genioglossa. Al contrario, durante il sonno REM vi è una regolazione comportamentale con una pressoché totale atonia muscolare ad eccezione del diaframma, che rimane l'unico muscolo a sostenere la ventilazione minuto, la quale risulta, quindi, ridotta rispetto alle altre fasi.

Principali meccanismi fisiopatologici dei disordini respiratori durante il sonno nel paziente neuromuscolare

I muscoli respiratori sono quasi sempre primitivamente coinvolti nelle malattie neuromuscolari: la progressiva atrofia muscolare condiziona un aumento del carico respiratorio potenzialmente dipendente, al contempo, da microatelettasie croniche, contratture extra-articolari o deformità acquisite della gabbia toracica. Con l'avanzare dell'interessamento muscolare, il flusso

d'aria diminuisce e si verifica ipoventilazione alveolare progressiva, con declino dei volumi e dello scambio di gas in risposta al *mismatch* ventilato-perfusivo⁵. In particolare, la disfunzione diaframmatica in posizione supina e durante il sonno implica una riduzione della capacità funzionale residua (FRC) e del volume corrente (VT), rispetto ad un soggetto normale⁶. L'ipoventilazione alveolare si verifica inizialmente durante il sonno REM; tuttavia, in risposta all'ipoventilazione notturna protratta, il controllo della respirazione viene disturbato e si sviluppa progressivamente ipoventilazione diurna⁵. La Figura 1 mostra i volumi polmonari nel soggetto normale e nel paziente neuromuscolare in diverse situazioni: seduto, supino durante la veglia e supino durante il sonno.

Il *pattern* di presentazione ed i meccanismi fisiopatologici a monte sono caratterizzati, tuttavia, da una sensibile variabilità in relazione al quadro clinico specifico: nelle malattie neuromuscolari ad insorgenza giovanile, come ad esempio le distrofie muscolari o la malattia di *Pompe* a insorgenza precoce (*early onset*), il deficit muscolare in età evolutiva determina una ridotta distensione della gabbia toracica nella fase inspiratoria, che contribuisce a scoliosi, anchilosi costocondrali o costo-vertebrali e si riflette in un deficit ventilatorio di tipo restrittivo.

Il *pattern* di presentazione ed i meccanismi fisiopatologici a monte sono caratterizzati da una sensibile variabilità in relazione al quadro clinico specifico.

Al contrario, altre patologie come la malattia di *Pompe* ad insorgenza tardiva (*late onset*) hanno un

prevalente e precoce interessamento del diaframma, la cui debolezza rende ragione di come l'ipoventilazione in fase REM sia il disturbo prevalente o esclusivo della fase iniziale di malattia. In alcuni casi, la riduzione della sensibilità chemocettoriale per interessamento primitivo del Sistema Nervoso Centrale (SNC) può contribuire alla ipoventilazione⁷. La desensibilizzazione recettoriale dei centri del respiro può anche essere secondaria agli episodi di *arousal* o alla destrutturazione del sonno attuata come meccanismo di compenso per evitare la fisiologica riduzione del *drive* tipica della fase REM: in questi casi, il SNC riduce la sensibilità alle variazioni metaboliche per diventare più tollerante alle stesse ma, all'opposto, incentiva l'instaurarsi di un *pattern* di ipoventilazione⁴. Un'ulteriore altra strategia compensatoria, tipica della SLA, è l'abolizione della atonia delle alte vie durante il sonno REM con specifica attivazione dei muscoli genioglosso o sternocleidomastoideo⁸.

Un incremento delle resistenze delle prime vie aeree può essere legato ad un prevalente interessamento dei muscoli delle alte vie, a macroglossia, a condizioni coesistenti in età evolutiva oppure a condizioni anatomiche.

Un incremento delle resistenze delle prime vie aeree può essere legato ad un prevalente interessamento dei muscoli delle alte vie (come avviene nell'atonia faringea della sindrome di *Charcot-Marie-Tooth*), a macroglossia (come nella malattia di *Pompe early onset*), a condizioni coesistenti in età evolutiva (come l'atopia, l'ipertrofia tonsillare o adenoidea) oppure a condizioni

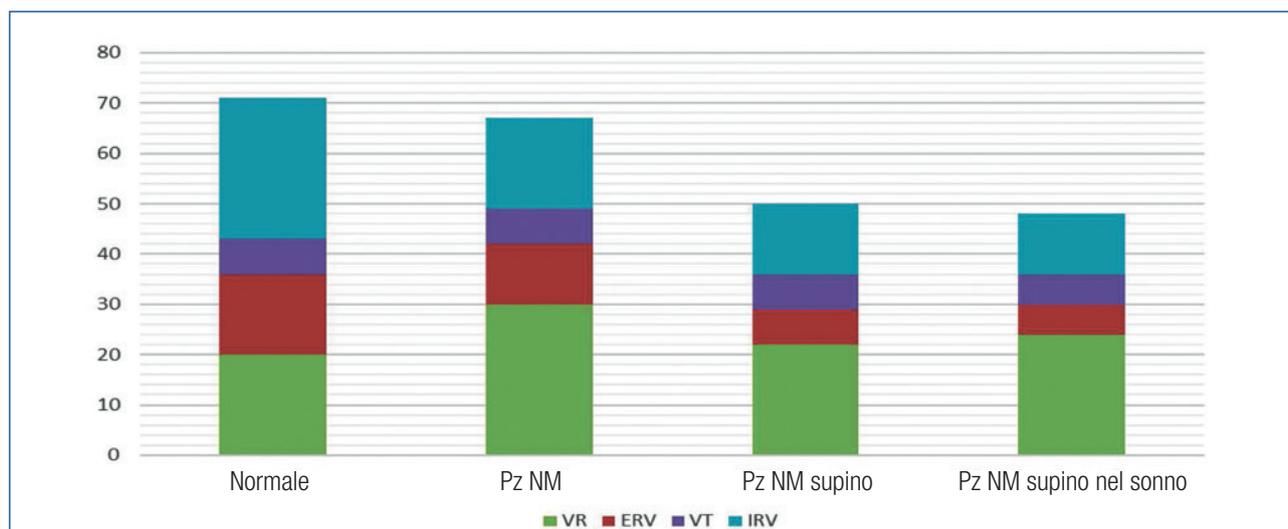


Figura 1. Confronto dei singoli volumi polmonari in soggetti normali rispetto a soggetti con patologia neuromuscolare (NM). Normale: volume polmonare basale per un uomo di 45 anni, peso 68 kg e altezza 175 cm. NM: ridotta capacità vitale da un aumento del Volume Residuo (VR) e in misura minore da una diminuzione della capacità polmonare totale. La capacità funzionale residua viene preservata, ma il volume di riserva espiratoria (ERV) è ridotto. Nel paziente supino con NM vi è una diminuzione della capacità funzionale residua e dell'ERV, riduzione della capacità vitale e della capacità polmonare totale. Nel paziente NM durante il sonno ed in posizione supina la capacità residua funzionale è ulteriormente ridotta, e vi è una diminuzione nel volume corrente (VT). IRV = volume di riserva inspiratoria (da Aboussouan, 2015⁶, mod.).

anatomiche (come la retrognazia o i dismorfismi craniofacciali). La ridotta espansione polmonare può inoltre determinare la comparsa di microatelettasie basali, che concorrono a peggiorare il deficit restrittivo e l'ipoventilazione così come vi concorrono l'obesità secondaria a ridotta mobilità dei pazienti e l'eventuale cardiomiopatia associata, ad esempio nelle distrofie giovanili o nella *Pompe* ad esordio infantile⁹.

Clinica

Dal punto di vista clinico-sintomatologico si ritrovano i sintomi tipici dei disturbi respiratori nel sonno, variabili in relazione alla gravità e alle modalità di insorgenza del disordine sottostante: cefalea mattutina al risveglio, sonnolenza diurna, sensazione di sonno non riposante, talvolta insonnia o sonno frammentato, risvegli con sensazione di soffocamento, apnee riferite, dispnea da sforzo con segni di utilizzo della muscolatura accessoria, tachipnea, respiro paradossale in posizione supina^{5,10}.

Dal punto di vista clinico-sintomatologico si ritrovano i sintomi tipici dei disturbi respiratori nel sonno, variabili in relazione alla gravità e alle modalità di insorgenza del disordine sottostante.

Valutazione funzionale nel sospetto di interessamento respiratorio durante il sonno nel paziente neuromuscolare

Le prove funzionali respiratorie e l'emogasanalisi eseguite di routine nella valutazione funzionale respiratoria del paziente affetto da patologia neuromuscolare possono far sospettare la presenza di un disturbo respiratorio nel sonno¹⁰.

Le prove funzionali respiratorie e l'emogasanalisi eseguite di routine nella valutazione funzionale respiratoria del paziente affetto da patologia neuromuscolare possono far sospettare la presenza di un disturbo respiratorio nel sonno.

L'emogasanalisi può evidenziare la presenza di ipossemia, ipercapnia o incremento dei bicarbonati, espressioni più o meno precoci di ipoventilazione notturna.

La spirometria può mostrare una precoce riduzione della capacità vitale (VC) anche con valori normali della capacità polmonare totale (TLC), che si può spiegare con l'aumento del Volume Residuo (VR) dovuto a una ridotta forza soprattutto dei muscoli espiratori. Valori di FVC al di sotto del 60% del predetto possono far

sospettare la presenza di una ipoventilazione notturna anche se un indice più sensibile di disfunzione diaframmatica è la riduzione del FVC dall'orto al clinostatismo con un *drop* superiore al 20% (sensibilità del 90% e specificità del 79%) che è indicativo di debolezza del muscolo diaframma⁵.

La determinazione della forza dei muscoli inspiratori MIP e dei muscoli espiratori MEP è un indice funzionale predittivo più precoce: in particolare, valori di MIP al di sotto del 40% sono fortemente suggestivi di interessamento dei muscoli respiratori¹².

La determinazione della forza dei muscoli inspiratori MIP e dei muscoli espiratori MEP è un indice funzionale predittivo più precoce.

Un'altra misura altamente specifica è la *Supine Vital Capacity Nasal Inspiratory Pressure* (SNIP) il cui declino è un indice precoce di ipoventilazione notturna ed insufficienza respiratoria nei pazienti affetti da SLA. In particolare, un valore < 40 cm H₂O pone indicazione all'avvio della ventilazione non invasiva¹³. Anche il monitoraggio transcutaneo della CO₂ tramite capno-ossimetria notturna permette, se superiore a 49 cm H₂O al picco, di predire la necessità di ventiloterapia¹⁴.

La conferma strumentale dell'interessamento respiratorio notturno avviene a mezzo del monitoraggio cardiorespiratorio notturno o della polisinnografia. Lo studio del sonno andrebbe effettuato in caso di patologia neuromuscolare rapidamente progressiva anche in presenza di sintomi sfumati, così come nei casi di patologia lentamente progressiva in presenza di un sospetto diagnostico evidente (FVC < 50% o 60% in paziente obeso, con anomalie anatomiche della gabbia toracica o con comorbidità pneumologiche come *drop* di FVC > 20% passando da ortostatismo a decubito supino, SatO₂ < 91%, ipercapnia diurna con PCO₂ > 45 mmHg, MIP < 40 cm H₂O)^{10,13}. Le sole condizioni in cui lo studio polisinnografico si rende necessario rispetto al monitoraggio cardiorespiratorio sono l'insonnia derivante da cattiva interazione paziente/ventilatore e la sonnolenza diurna persistente nonostante ventilazione notturna⁹.

Pattern polisinnografici/ cardiorespiratori nel paziente neuromuscolare

Le principali alterazioni polisinnografiche nel paziente neuromuscolare sono: gli eventi diaframmatici o pseudocentrali, l'ipoventilazione notturna, le apnee ostruttive ed ipopnee, le apnee centrali ed il respiro periodico di *Cheyne-Stokes*³.

Gli *eventi diaframmatici e pseudocentrali* sono i più

frequenti e si caratterizzano per l'assenza di movimenti toraco-addominali conseguenti ad ipotonia diaframmatica. Questi possono essere facilmente confusi con apnee centrali (Figura 2) o ostruttive propriamente dette; tuttavia, negli eventi pseudocentrali, l'attività elettromiografica del diaframma si presenta ridotta.

Le principali alterazioni polisonnografiche nel paziente neuromuscolare sono: gli eventi diaframmatici o pseudocentrali, l'ipoventilazione notturna, le apnee ostruttive ed ipopnee, le apnee centrali ed il respiro periodico di Cheyne-Stokes.

Generalmente, la riduzione dell'escursione toracica è preponderante rispetto a quella addominale e si slatentizza durante il sonno REM (quando l'attività diaframmatica relativa è maggiore) e soprattutto nel REM fasico, riconoscibile per la presenza dei movimenti oculari all'oculogramma (*eye blink*).

L'ipoventilazione alveolare notturna è presente nel 4-9% dei casi, a seconda della definizione (rispettivamente $pCO_2 > 55$ per 10 minuti, oppure > 10 mmHg rispetto al valore supino in veglia con pCO_2 maggiore di 50 mmHg per più di 10 minuti). Nelle prime ore della notte, la ipoventilazione alveolare compare solo nella fase REM; successivamente insorge anche nel sonno nREM e all'analisi della traccia saturimetrica si osserva una desaturazione tonica associata a desaturazioni fasiche: questo può essere espressione di una verosimile strategia di ipercapnia permissiva adottata dal sistema di controllo del respiro^{15 16}. Il *pattern* di ipoventilazione si ritrova, in maniera non esclusiva, nella SLA, nella sindrome di Guillan-Barrè e nelle miopatie ereditarie come la sindrome di Duchenne¹⁶.

Le apnee ostruttive ed ipopnee non sono diverse

nelle caratteristiche polisonnografiche da quelle del paziente con *pattern* ostruttivo isolato e dipendono da *ipotonia delle prime vie aeree* (più tipiche delle distrofie e delle glicogenosi), *neuropatia faringea* (Charcot-Marie-Tooth con prevalenza del 40%), *disfunzione bulbare* (SLA, miastenia gravis, poliomielite), *cause anatomiche di aumentata collapsabilità delle prime vie aeree* (macroglossia tipica delle distrofie o della malattia di Pompe o Duchenne in cui l'uso degli steroidi sistemici è stato individuato come cofattore)^{16 17}.

Il *pattern* di ipoventilazione si ritrova, in maniera non esclusiva, nella sclerosi laterale amiotrofica, nella sindrome di Guillan-Barrè e nelle miopatie ereditarie come la sindrome di Duchenne.

Eventi mediati dai chemocettori quali apnee centrali e respiro periodico di Cheyne Stokes. Per comprendere la fisiopatologia di questi eventi, è necessario introdurre il concetto di *loop gain*. Il *loop gain* è una misura dell'amplificazione interna di un sistema basato su circuiti di retroazione: in altre parole, è un valore adimensionale che restituisce la propensione del sistema di controllo del respiro di sviluppare comportamenti instabili¹⁸. Il concetto di *loop gain* applicato alla ventilazione riconosce un *controller gain* (drive centrale e chemocettori periferici che controllano la risposta ventilatoria alla CO_2), un *plant gain* ("guadagno di impianto", per esempio la risposta emogasanalitica a variazioni della ventilazione) e un *feedback gain* (per esempio la velocità a cui un segnale di *feedback* come la CO_2 ritorna al *controller*, dato che può essere influenzato dalla gittata sistolica). In termini matematici il *loop gain* può essere calcolato come il rapporto tra le dimensioni di una risposta e le dimensioni del disturbo

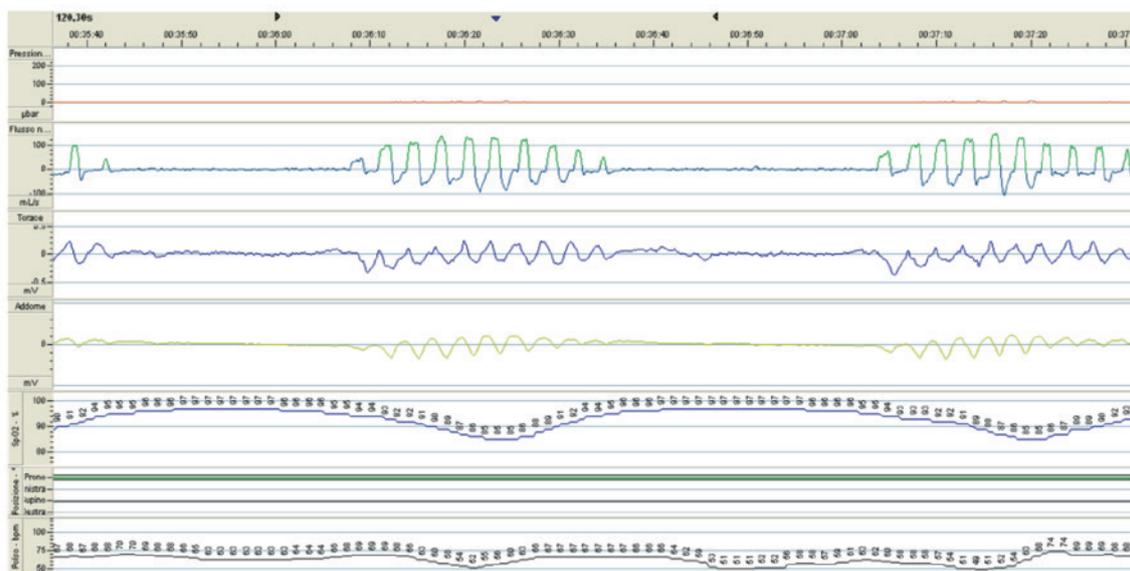


Figura 2. Apnee centrali: immagine tratta da monitoraggio cardiorespiratorio, Ospedale di Cattinara.

a monte, dove un rapporto inferiore a 1 implica una riduzione dell'ampiezza di risposta e migliore stabilità del sistema, mentre un rapporto maggiore di 1 implica un aumento di ampiezza con progressiva instabilità¹⁸. Infatti, maggiore è il guadagno del circuito, minore è l'errore causato da un disturbo, ma più rapida e oscillante è la risposta al disturbo stesso.

L'apnea centrale del sonno è caratterizzata dall'assenza di flusso d'aria dovuta a cessazione dello sforzo ventilatorio. La maggior parte degli eventi ha natura ciclica e si manifesta con fasi di iperventilazione alternate ad apnee. Nella maggior parte dei casi, l'assenza ciclica di sforzo è paradossalmente una conseguenza delle risposte ventilatorie legate a variazioni della sensibilità chemocettoriale; in altri casi, ad esempio nell'apnea dell'infanzia e nella sindrome da ipoventilazione congenita centrale, le apnee centrali dipendono dalla depressione ventilatoria o da risposte ventilatorie difettose.

Il respiro periodico di *Cheyne-Stokes* (Figura 3)¹⁹ è uno dei *pattern* di presentazione di apnee ricorrenti tipico, generalmente, dello scompenso cardiaco, come si osserva nella cardiomiopatia dilatativa presente nella distrofia di *Duchenne*, di *Becker* e altre distrofie miotoniche o nella malattia di *Pompe* (Tabella I)²⁰. Per comprendere l'instaurarsi del periodismo, si consideri che un aumento della PCO_2 arteriosa agisce sui chemocettori provocando un aumento della ventilazione minuto che si riflette in una riduzione correttiva della PCO_2 . Normalmente, si ottiene un equilibrio per cui i livelli di ventilazione e PCO_2 sono relativamente stabili. Tuttavia, una fluttuazione della ventilazione come un'iperpnea temporanea che accompagna un aumento della sensibilità recettoriale può provocare una caduta temporanea della PCO_2 arteriosa. Il sangue arterioso ipocapnico raggiunge i chemiorecettori, provocando una riduzione del *drive* che spiega, inoltre, come si possano verificare eventi apnoici a carattere centrale nei casi di sovra-assistenza ventilatoria. Se si verifica un ritardo nel circuito di controllo (ad esempio per ri-

duzione della gittata), corrisponde una risposta ventilatoria ritardata, responsabile di un eccessivo aumento di PCO_2 alveolare e arteriosa con *overshooting* ventilatorio riflesso²⁰. Nei pazienti con insufficienza cardiaca si possono riconoscere altri fattori oltre all'aumento del *feedback gain*: la congestione polmonare, infatti, interferisce con il rapporto ventilazione/perfusione provocando ipossia, e stimola inoltre i chemocettori, aumentando il *controller gain*²⁰. Gli eventi respiratori nel sonno che avvengono in soggetti neuromuscolari con cardiomiopatia sono gli eventi più sfavorevoli ed associati a più alta mortalità, proprio per la reciproca, sfavorevole, influenza emodinamica che aumenta il *loop gain* del sistema di controllo della respirazione e quindi l'instabilità durante le fasi nREM. Gli eventi centrali che si riscontrano invece nelle patologie del midollo spinale, specialmente cervicale, possono essere dovuti ad alterazioni a livello di *plant gain*.

Il *pattern* ventilatorio può determinare degli eventi difficili da caratterizzare all'esame del tracciato polisunnografico, ad esempio la presenza di uno sforzo respiratorio inapparente, ma rilevabile con l'utilizzo di strumenti più sensibili come il sensore elettromiografico: può succedere, infatti, che i movimenti del torace e dell'addome siano così ridotti da far scambiare un evento ostruttivo per un evento centrale. Talvolta il movimento paradossso (*marker* di ostruzione) può ritrovarsi in un evento centrale o in assenza di eventi, soprattutto nella SLA, per paralisi funzionale del diaframma.

Terapia ventilatoria

Le attuali raccomandazioni derivate da linee guida o documenti di consenso pongono la ventilazione non invasiva (NIV) domiciliare come un caposaldo nel trattamento respiratorio delle malattie neuromuscolari e riconoscono i seguenti criteri di avvio: presenza di sintomi compatibili con disturbi del sonno, alterazioni dei test funzionali respiratori

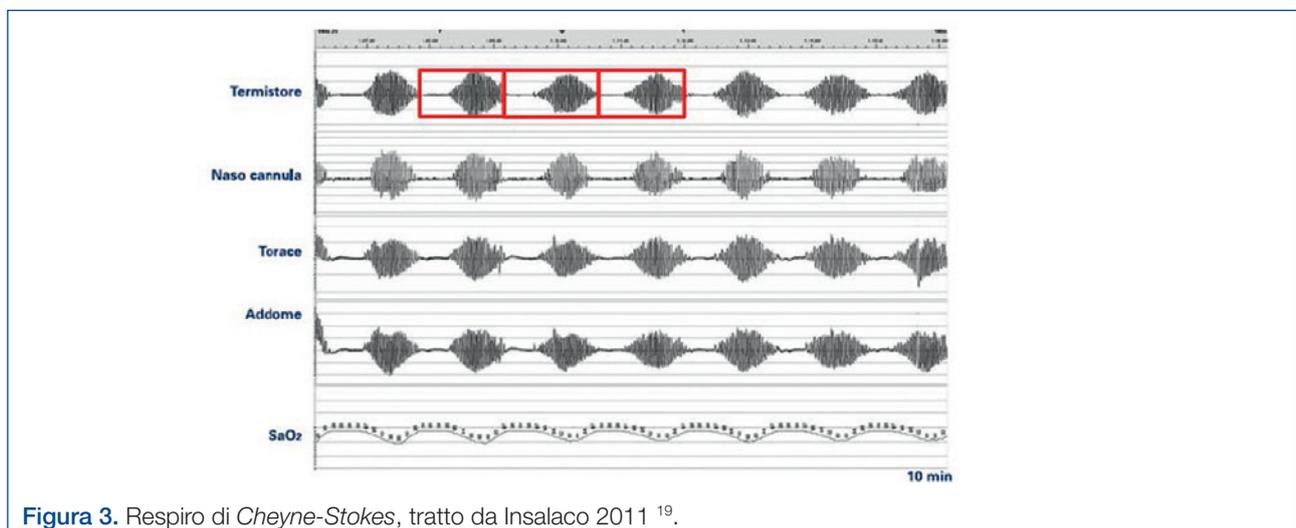


Figura 3. Respiro di *Cheyne-Stokes*, tratto da Insalaco 2011¹⁹.

come FVC < 50%, SNIFF test < 40 cm H₂O, *drop* FVC supino/FVCO in ortostatismo maggiore del 20%, MIP inferiore al 60%, ipercapnia all'EGA, saturazione inferiore all'88% per più di 5 minuti²¹⁻²³. La NIV ha dimostrato un aumento della sopravvivenza, soprattutto nella SLA non bulbare e nella malattia di *Duchenne*. È inoltre evidente, sebbene non univocamente riconosciuto, il beneficio derivante sulla qualità del sonno.

Le attuali raccomandazioni pongono la ventilazione non invasiva domiciliare come un caposaldo nel trattamento respiratorio delle malattie neuromuscolari.

Sul piano tecnico, si raccomanda di iniziare con ventilazione in modalità BiLevel con frequenza respiratoria di *backup*. Occorre inoltre monitorare l'effetto della NIV facendo particolare attenzione sia al controllo degli eventi ostruttivi (la cui correzione dipende essenzialmente dal livello di EPAP impostato), sia al compenso ventilatorio della ipoventilazione a mezzo di progressivo incremento della pressione di supporto. Questa non deve mai essere troppo elevata per evitare di indurre dissincronia paziente-ventilatore dovuta alla chiusura protettiva (*flapping*) della glottide. A questo fine è preferibile l'utilizzo di una maschera nasale, in particolare nelle distrofie muscolari o nella malattia di *Pompe*, dove può coesistere una macroglossia e quindi l'utilizzo della maschera oronasale renderebbe difficile la ventilazione¹⁵. Può essere consigliabile un'impostazione del tempo inspiratorio intorno al 30-40% del ciclo respiratorio totale, in modo da evitare asincronie con il respiro del paziente, con tempo di salita pressoria (*rise time*) breve per limitare la percezione di "fame d'aria".

La modalità di ventilazione più usata è, di solito, la pressometrica per il maggiore controllo sull'effetto di iperinsufflazione gastrointestinale, miglior adattamento da parte del paziente, minori costi ed interazioni negative degli allarmi.

La modalità di ventilazione più usata è la pressometrica per il maggiore controllo sull'effetto di iperinsufflazione gastrointestinale, miglior adattamento da parte del paziente, minori costi ed interazioni negative degli allarmi.

La ventilazione in modalità volumetrica è preferibile solo nelle condizioni in cui si voglia prestare attenzione all'alternanza del "breath stacking" per mobilizzare le secrezioni. In altri casi può essere utilizzata la modalità VAPS (*Volume Assured Pressure Support*), modalità pressometrica che consente l'impostazione di un target di ventilazione alveolare, soprattutto perché meglio tollerata e automaticamente adattabile alla progressione di malattia²⁴.

Nella gestione ventilatoria domiciliare del paziente neuromuscolare possono comparire diverse difficoltà legate all'impostazione della ventilazione o a disadattamenti con conseguenti dissincronismi. In modalità assistita si possono verificare, ad esempio, *trigger* inefficaci a causa delle ridotte capacità di sviluppare pressioni negative da parte del paziente: si tratta di eventi tipici della ventilazione durante episodi ostruttivi (OSA), ma possono essere presenti anche a causa dell'iperinflazione legata ad un'eccessiva pressione di supporto, ad un'alta PEEP intrinseca non controbilanciata da EPAP adeguata o all'elevata frequenza di *backup*. Altri problemi che possono verificarsi durante ventilazione notturna del paziente neuromuscolare sono: episodi di *autotrigger* per eccessiva sensibilità del *trigger* impostato, cattiva tenuta della maschera, presenza di secrezioni o condensa nel circuito. La comparsa di apnee centrali per riduzione della CO₂ al di sotto della soglia apnoica di solito è dovuta a una pressione di supporto troppo elevata e può essere eliminata riducendo la pressione di supporto o la frequenza di *backup*. Altre volte si suggerisce di ventilare in modalità spontanea o di sperimentare l'interfaccia più idonea al paziente. I principali problemi che si incontrano nella terapia ventilatoria del paziente neuromuscolare e le relative soluzioni sono state classificate da Aboussan e collaboratori in un articolo di revisione ricco di suggerimenti pratici riassunti nella Tabella II³.

Conclusioni

I disordini respiratori nel sonno nel paziente neuromuscolare sono frequenti e possono essere considerati un *marker* predittivo di interessamento respiratorio in senso lato. Pertanto, devono essere ricercati sistematicamente e precocemente nelle patologie neuromuscolari che prevedono un graduale interessamento respiratorio e soprattutto nelle malattie rapidamente progressive come SLA, SMA, malattia di *Pompe* e distrofie miotoniche. Lo pneumologo deve conoscere gli indici funzionali ed essere attento ai sintomi che possono far sospettare la presenza di disturbi respiratori nel sonno.

Lo studio polisonnografico nelle malattie neuromuscolari prevede l'attenta distinzione, non sempre facile, degli eventi respiratori oltre che la precoce identificazione del *pattern* di ipoventilazione.

Lo studio polisonnografico nelle malattie neuromuscolari prevede l'attenta distinzione, non sempre facile, degli eventi respiratori oltre che la precoce identificazione del *pattern* di ipoventilazione ai fini di una corretta impostazione della terapia ventilatoria, che necessita di costante monitoraggio e adeguamento.

Tabella II. Caratteristiche, aspetti polisomnografici ed opzioni risolutive degli eventi respiratori nel sonno correlati alla ventilazione (da Aboussouan LS et al., 2017³, mod.).

Disturbo del sonno	Causa	Caratteristiche polisomnografiche	Opzioni risolutive
• Perdite	Perdita dalla maschera, pressione	Caduta nel segnale di pressione, riduzione del flusso espiratorio, aumento del tempo inspiratorio, riduzione del segnale del torace e dell'addome	Cambiare maschera, considerare la mentoniera
• Sforzo inefficace	Debolezza muscolare, iperinflazione dinamica	Alta pressione di supporto. Sforzo visto a livello del segnale del flusso, torace e addome, segnali che non sono associati con la pressione data dal <i>device</i> . Di solito nel sonno nREM	Ridurre la pressione di supporto, e la sensibilità del <i>trigger</i> , aumentare l'EPAP
• <i>Autotrigger</i>	Perdite, condensa, oscillazioni cardiache	Almeno 3 eventi di aumento di pressione in eccesso rispetto alla frequenza respiratoria del paziente. Di solito nel nREM, comune in N1 e N2	Aggiustare la maschera, ridurre la sensibilità del <i>trigger</i> , pulire il circuito
• Insufflazione prolungata	Perdite, <i>device</i> a volume garantito	Di solito nel nREM, più comune in N3	Correggere le perdite o accorciare il tempo inspiratorio
• Apnea centrale	Quando la ventilazione abbassa la CO ₂ sotto la soglia apnoica	Flusso e sforzi assenti, associata a riduzione della CO ₂ se misurata ed anche assente nel sonno REM	Ridurre la pressione di supporto

Bibliografia

- Bourke SC, Gibson GJ. *Sleep and breathing in neuromuscular disease*. Eur Respir J 2002;19:1194-201.
- Confalonieri M, Vitacca M, Scala R, et al. *Is early detection of late-onset Pompe disease a pneumologist's affair? A lesson from an Italian screening study*. Orphanet J Rare Dis 2019;14:62.
- Aboussouan LS, Mireles-Cabodevila E. *Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease: diagnostic and therapeutic challenges*. Chest 2017;152:880-92.
- Perrin C, D'Ambrosio C, White A, et al. *Sleep in restrictive and neuromuscular respiratory disorders*. Semin Respir Crit Care Med 2005;26:117-30.
- Albdewi MA, Liistro G, El Tahry R. *Sleep-disordered breathing in patients with neuromuscular disease*. Sleep Breathe 2018;22:277-86.
- Aboussouan LS. *Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease*. Am J Respir Crit Care Med 2015;191:979-89.
- Boentert M, Drager B, Glatz C, et al. *Sleep-disordered breathing and effects of noninvasive ventilation in patients with late-onset Pompe disease*. J Clin Sleep Med 2016;12:1623-32.
- Arnulf I, Similowski T, Salachas F, et al. *Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:849-56.
- Sezione Regionale AIPO Lombardia. *Valutazione e trattamento delle malattie neuromuscolari e malattia del motoneurone in ambito pneumologico*. 2011.
- Gartman E. *Sleep disorders in neuromuscular diseases*. US Respiratory & Pulmonary Diseases 2018;3:27-32.
- Ragette R, Mellies U, Schwake C, et al. *Patterns and predictors of sleep disordered breathing in primary myopathies*. Thorax 2002;57:724-8.
- Santos C, Braghiroli A, Mazzini L, et al. *Sleep-related breathing disorders in amyotrophic lateral sclerosis*. Monaldi Arch Chest Dis 2003;59:160-5.
- Irfan M, Selim B, Rabinstein AA, et al. *Neuromuscular disorders and sleep in critically ill patients*. Crit Care Clin 2015;31:533-50.
- Orlikowski D, Prigent H, Quera Salva MA, et al. *Prognostic value of nocturnal hypoventilation in neuromuscular patients*. Neuromuscul Disord 2017;27:326-30.
- Berry RB, Chediak A, Brown LK, et al. *Best clinical practices for the sleep center adjustment of noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) in stable chronic alveolar hypoventilation syndromes*. J Clin Sleep Med 2010;6:491-509.
- Hilbert J. *Sleep-disordered breathing in neuromuscular and chest wall diseases*. Clin Chest Med 2018;39:309-24.
- Fermin AM, Afzal U, Culebras A. *Sleep in neuromuscular diseases*. Sleep Med Clin 2016;11:53-64.
- Naughton MT. *Loop gain in apnea: gaining control or controlling the gain?* Am J Respir Crit Care Med 2010;181:103-5.
- Insalaco G, Fanfulla F, Benassi F, et al. *Raccomandazioni per la diagnosi e cura dei disturbi respiratori nel sonno*. Milano: AIPO Ricerche Edizioni 2011.
- Cherniack NS, Longobardo G, Evangelista CJ. *Causes of Cheyne-Stokes respiration*. Neurocrit Care 2005;3:271-9.
- Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation - a consensus conference report*. Chest 1999;116:521-34.
- Crimi C, Pierucci P, Carlucci A, et al. *Long-term ventilation in neuromuscular patients: review of concerns, beliefs, and ethical dilemmas*. Respiration 2019;97:185-96.
- Ambrosino N, Confalonieri M, Crescimanno G, et al. *The role of respiratory management of Pompe disease*. Respir Med 2013;107:1124-32.
- Schonhofer B, Sortor-Leger S. *Equipment needs for noninvasive mechanical ventilation*. Eur Respir J 2002;20:1029-36.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.