

Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno: dall'inquadramento alla gestione del paziente

Roberto Bellotto

Responsabile
UOC di Otorinolaringoiatria
Ospedale Civile di Vercate (MI)

I disturbi respiratori del sonno - OSAS e sindromi correlate - si sono ormai affermati come malattie multidisciplinari, soprattutto per le implicazioni cardiologiche, metaboliche, di fisiopatologia respiratoria e rino-laringoiatrica. A fronte di tale crescita di importanza, l'atteggiamento diagnostico e terapeutico deve essere attento e rigoroso, ovvero con l'aggiornamento continuo, anche in un'ottica di medicina preventiva

La conoscenza delle caratteristiche della sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) si è ormai diffusa oltre l'ambito degli esperti in medicina del sonno e degli specialisti in neurologia, pneumologia e otorinolaringoiatria, raggiungendo la platea dei medici di famiglia, nonché parte degli assistiti che abitualmente utilizzano internet.

Più del fatto che siano ormai trascorsi oltre 35 anni dal congresso di Rimini nel 1972, in cui furono definiti i principali aspetti clinici e fisiopatologici della OSAS, due recenti accadimenti hanno marcato la definitiva "maturità" di questa patologia:

- nel 2007 l'American Academy of Sleep Medicine (AASM) ha finalmente accettato, definendone i requisiti minimi, l'uso di sistemi portatili per la diagnosi;
- nel 2008 sono state pubblicate (Vicini et al) le linee guida italiane per le procedure diagnostiche e terapeutiche otorinolaringoiatriche per i disturbi respiratori del sonno (DRS), ovvero OSAS e sindromi correlate.

Inoltre, negli ultimi anni si è accumulata una grande mole di studi clinici che riguardano l'OSAS, proprio perché essa si è affermata come una "malattia multidisciplinare" per le sue implicazioni, oltre che neurologiche e neurofisiologiche, anche cardiologiche, metaboliche, di fisiopatologia respiratoria e rino-laringoiatrica.

Così ormai si parla apertamente di natura "sociale" della patologia, in quanto essa rappresenta la seconda più importante patologia respiratoria dopo l'asma per indici di prevalenza

nella popolazione generale, e non si discosta dal punto di vista epidemiologico da altre malattie importanti quali il diabete mellito e l'asma stessa.

A fronte di una simile crescita di importanza deve necessariamente porsi un atteggiamento di grande rigore e di attenzione, che significa aggiornamento continuo (ancora nel 2008 vi sono state modifiche riguardanti i criteri diagnostici delle OSAS lievi), aderenza alle linee guida, ove disponibili, e collegamento con centri impegnati nel trattamento dei disturbi respiratori del sonno. È quindi necessario fare un po' di chiarezza e qualche distinguo, quando ciò può avere dei riflessi sui comportamenti corretti da adottare.

■ Eventi respiratori patologici durante il sonno

Il primo punto da chiarire è che tra i disturbi respiratori del sonno non vi sono solo le apnee, ma una serie di "eventi" che in ordine di gravità decrescente comprende: apnee, ipopnee, RERA (Respiratory Effort Related Arousals), russamento semplice. Va detto che ciascuno di tali eventi per "esistere" deve avere una durata di almeno 10 secondi e si differenziano uno dall'altro in base a parametri di:

- riduzione percentuale del flusso respiratorio;
- eventuale presenza di desaturazione di O₂ ematica;
- eventuale presenza di arousal all'EEG (brusco alleggerimento o interruzione del sonno, cioè un risveglio che può essere anche subclinico).

► Ipopnee e apnee

In base a tali parametri le apnee si caratterizzano per riduzione del flusso respiratorio superiore al 70% e fino al 100%, associato a desaturazione di O₂ nel sangue superiore al 4% e/o arousal all'EEG. Le ipopnee si caratterizzano per riduzione del flusso respiratorio tra il 30% e il 70%, associato a desaturazione di O₂ superiore al 4% e/o arousal all'EEG.

Sia le apnee sia le ipopnee, quando sono di natura ostruttiva, si accompagnano a un aumento dello sforzo respiratorio (rilevabile con elettromiografia dei muscoli intercostali o del diaframma), che risulta inefficace per la ventilazione alveolare a causa del collasso delle vie respiratorie superiori.

Oltre a ciò si osservano un segnale di flusso respiratorio "appiattito" e il fenomeno del "respiro paradossale", consistente nell'opposizione di fase tra respiro toracico e addominale.

► RERA (Respiratory Effort Related Arousals)

Le RERA si caratterizzano per riduzione del flusso respiratorio inferiore al 30%, assenza di modificazioni della saturazione di O₂ nel sangue e presenza di arousal all'EEG, che frammenta la continuità del sonno; vi è anche un appiattimento della curva di flusso respiratorio. È evidente che in assenza di un canale di registrazione EEG non è possibile identificare le RERA; ciò è valido attualmente, ma è passibile di future modifiche, poiché non esiste solo l'arousal elettroencefalografico, ma anche l'arousal vegetativo e quello sottocorticale (che non necessitano dell'EEG per la re-

gistrazione), che potrebbero essere accettate in aggiunta all'arousal all'EEG come eventi caratteristici delle RERA.

► **Russamento semplice**

Il russamento semplice si definisce in negativo come respirazione rumorosa senza limitazione di flusso, desaturazione, arousal.

■ **Indici polisomnografici**

Mediante le attrezzature utilizzate per registrare gli eventi nel sonno si possono ottenere diversi "indici", che esprimono la frequenza media per ora di sonno di determinati eventi. Per esempio:

- indice AI (apnea index): è dato dal numero totale di eventi apnoici ostruttivi osservati diviso per il numero di ore di sonno registrate;
- indice HI (hypopnea index): corrisponde al numero totale di ipopnee ostruttive diviso per il numero di ore di sonno registrate;
- indice AHI (apnea hypopnea index) rappresenta la somma di AI + HI.

È importante ricordare che nell'indice vengono contati solo gli eventi ostruttivi e non quelli centrali (dovuti a mancata attivazione della muscolatura respiratoria da parte del centro del respiro); esistono però delle apnee o ipopnee definite "miste", in cui si ha solo una debole attivazione della muscolatura respiratoria.

Le apnee/ipopnee miste sono equiparate a quelle ostruttive e pertanto devono essere conteggiate nell'indice AHI. Ciò è importante soprattutto nel paziente anziano e/o cardiopatico che, a seguito di ostruzione delle vie respiratorie nel sonno, tende a presentare numerose apnee e ipopnee miste oltre a quelle puramente ostruttive.

In caso di dubbio, per non correre il rischio di programmare inutili procedure chirurgiche in pazienti con apnee a prevalente genesi centrale, è conveniente attivare prima la ventilazione a pressione positiva (c-PAP), che in questi soggetti elimina sia le apnee ostruttive sia quelle miste e spesso anche un buon numero di quelle classificate "centrali". Un altro indice importante, anzi il più importante secondo le attuali linee guida diagnostiche, è il RDI (Respiratory Distress Index) e corrisponde alla som-

ma di AHI + numero medio di RERA per ora di sonno (va segnalato che l'indice RDI è quindi sempre maggiore o tutt'al più uguale all'indice AHI).

■ **Sindromi respiratorie durante il sonno**

Fatte queste precisazioni possiamo definire cosa si intende oggi per sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSAS) o più precisamente per OHSAS: sindrome delle apnee/ipopnee ostruttive notturne (nell'articolo i termini OSAS e OHSAS saranno usati indifferentemente).

Si può porre una diagnosi certa di OSAS, indipendentemente dalla sintomatologia del paziente, per valori di RDI >15, ovvero a maggior ragione per valori di AHI >15 se non sono state contate le RERA. Inoltre, una diagnosi certa di OSAS può ugualmente essere posta per valori di RDI compresi tra 5 e 15 in pazienti in cui sia presente almeno uno dei seguenti sintomi: sonnolenza diurna, alterazioni cognitive, stanchezza persistente, sonno non riposante, insonnia, risveglio improvviso con sensazione di mancanza di fiato, forte russamento con pause respiratorie riferite dal partner.

La OSAS viene definita:

- lieve: valori RDI fino a 15;
- moderata: valori RDI tra 15 e 30;
- severa: valori di RDI oltre 30.

Un'altra sindrome di alterata respirazione nel sonno, conosciuta dagli anni '90, è definita UARS (Upper Airways Resistance Syndrome): essa manifesta un pattern respiratorio di russamento intenso, senza apnee/ipopnee e con saturazione di O₂ nella norma, con progressivo aumento della pressione negativa endotoracica, che termina con un brusco sblocco delle vie respiratorie associato ad arousal all'EEG. In questa sindrome, che non presenta associazione al sesso maschile e all'obesità come l'OSAS (spesso si osserva in soggetti magri e in donne), è assente l'aumento della morbilità cardiovascolare e cerebrovascolare, ma non mancano la sonnolenza diurna e i disturbi correlati al reflusso gastroesofageo.

Dal punto di vista epidemiologico la sua prevalenza manca di una stima precisa e condivisa, ma per quanto riguarda il trattamento essa è senz'altro assimilabile all'OSAS.

Con l'ultima modifica (dicembre 2007)

dell'International Classification of Sleep Disorders, le RERA sono state incorporate nei criteri diagnostici dell'OSAS e probabilmente non ha più molto senso una trattazione separata della UARS.

In sintesi, va sottolineato che la diagnosi di OSAS non richiede necessariamente una polisomnografia in laboratorio con registrazione EEG; anche il monitoraggio ambulatoriale può essere diagnostico, ma solo se utilizzato nel contesto di una valutazione clinica del paziente e di una valutazione globale del sonno nel soggetto esaminato.

Nella pratica, un monitoraggio ambulatoriale che fornisca una diagnosi positiva di OSAS va considerato affidabile, mentre un monitoraggio con esito negativo non è altrettanto affidabile (come una biopsia negativa non esclude l'esistenza di una neoplasia in sedi diverse, vicine o lontane da quella indagata): innanzitutto perché senza il canale EEG non si può essere sicuri che il paziente abbia effettivamente dormito durante la registrazione (e le apnee ostruttive non si presentano da svegli) e perché così manca la quantificazione delle RERA.

Va segnalata anche l'inutilità dei diversi questionari per identificare i pazienti "ad alto rischio di OSAS": se vi sono i presupposti clinici bisogna inviare il paziente al monitoraggio o alla poligrafia del sonno.

L'unico questionario che merita di essere riportato è il test di Epworth per misurare la sonnolenza diurna (*tabella 1*), in quanto da esso deriva se si dovrà considerare come cut-off per la positività della diagnosi di OSAS un valore di RDI di 5 oppure di 15.

■ **OSAS come fattore di rischio**

In questo paragrafo si vuole rovesciare il punto di vista rispetto agli articoli divulgativi in cui, presentando la patologia denominata OSAS, si elencano quelle condizioni che, avendo una frequenza nei pazienti OSAS maggiore di quella nella popolazione generale, vengono considerate "fattori di rischio" per l'OSAS (per esempio il sesso maschile, l'età, la distribuzione del grasso corporeo, le alterazioni anatomiche nasali, rinofaringee, velofaringee, cranio-facciali del complesso io-glosso-mandibolare).

Tabella 1

Test di Epworth

Potrebbe capitarle di appisolarsi o di addormentarsi profondamente, indipendentemente dal sentirsi stanco. Usando la seguente scala, scelga la risposta più appropriata per ogni situazione:

0 = Non mi addormento mai

1 = Mi capita qualche volta di addormentarmi

2 = Mi capita spesso di addormentarmi

3 = Mi capita sempre di addormentarmi

Situazione (quando):

- Stando seduto e leggendo
- Guardando la televisione
- Rimanendo seduto in un posto pubblico (teatro, conferenza)
- Come passeggero in una macchina per un'ora senza fermarsi
- Sdraiandosi nel pomeriggio quando la circostanza lo permette
- Sedendosi e parlando con qualcuno
- Sedendosi tranquillamente dopo un pranzo senza bere alcol
- In macchina, mentre si è fermi per pochi minuti nel traffico

Risultato

0-10 = Normale

11-16 = Borderline

17-24 = Patologia

È bene essere consapevoli del fatto che, se è vero che esistono "associazioni" ricorrenti, talvolta l'OSAS si manifesta in casi in cui non è facile aspettarselo senza avere completato un esauriente protocollo diagnostico (comprendente valutazione ORL, endoscopia delle vie respiratorie superiori e imaging radiografiche). Un esempio può essere quello di una donna non obesa con lieve retrognatismo e ipertrofia delle tonsille linguali. Davvero tali "fattori di rischio" per l'OSAS non hanno grande utilità nella pratica clinica del medico di medicina generale, che deve decidere quali pazienti inviare a un monitoraggio ambulatoriale per diagnosticare una possibile OSAS, anzi addirittura potrebbero essere fuorvianti.

Invece si vogliono qui richiamare quelle patologie che, oltre a essere associate statisticamente alla OSAS come frequenza, dalla recente letteratura risul-

tano poter avere un nesso patogenetico con la OSAS stessa, la quale diventa quindi in sé non solo un "fattore di rischio" per la loro comparsa, ma anche un possibile bersaglio di interventi volti alla cura della patologia già nota di cui il paziente è affetto.

► Ipertensione arteriosa sistemica

Sin dalle prime descrizioni della OSAS fu notata una chiara associazione fra essa e la presenza di ipertensione arteriosa sistemica e documentata la normalizzazione dei valori pressori, non solo notturni ma anche diurni, dopo tracheotomia (all'epoca non era disponibile la ventiloterapia a pressione positiva).

Partendo da opposta prospettiva, se si sottopongono a indagine poligrafica pazienti classificati come "ipertesi essenziali" risulta che una percentuale compresa tra il 20% e il 50% di questi è affetta da OSAS non precedentemente diagnosticata (percentuale di gran lunga superiore a quella rilevata nelle popolazioni di controllo).

La correlazione risulta particolarmente evidente nei soggetti giovani e di media età (nei maschi russatori abituali i disturbi respiratori del sonno sono un fattore di rischio indipendente per l'ipertensione arteriosa solo per la fascia di età compresa tra 30 e 50 anni).

Inoltre, anche se la presenza di ipertensione arteriosa è correlata positivamente con la gravità del DRS, tuttavia anche se questo è minimo l'incidenza dell'ipertensione arteriosa è significativamente più elevata rispetto alla popolazione che non presenta DRS.

Un altro dato di grande rilevanza è la dimostrazione che l'OSAS ha una grandissima prevalenza (fino al 83%) nei pazienti con ipertensione resistente alla terapia medica convenzionale, ovvero di quei casi che richiedono l'associazione di più di tre farmaci per controllare l'ipertensione.

L'evidenza più significativa viene da un lavoro pubblicato nel 2000 sul *New England Journal of Medicine*, da cui risulta che soggetti non ipertesi con OSAS lieve (indice AHI compreso tra 5 e 14.9) presentano un rischio aumentato del 97% - quindi circa raddoppiato - rispetto ai soggetti non OSAS di sviluppare una ipertensione arteriosa nell'arco di quattro anni. Considerando invece il

gruppo di pazienti non ipertesi con OSAS grave il rischio di sviluppare ipertensione, sempre nell'arco di quattro anni, è aumentato del 277%.

I potenziali meccanismi patogenetici che correlano la OSAS all'ipertensione sono:

- attivazione del sistema vegetativo simpatico;
- sistema renina-angiotensina-aldosterone;
- stress ossidativo;
- infiammazione;
- disfunzione endoteliale;
- correlazioni tra OSAS e obesità.

Da quanto sopra non può stupire che già le conclusioni del 6° rapporto del Comitato nazionale USA sulla prevenzione, diagnosi e trattamento dell'ipertensione arteriosa raccomandassero di considerare l'OSAS nei pazienti con ipertensione resistente alla terapia medica, e che il successivo rapporto citi l'OSAS al primo posto della lista delle cause identificabili di ipertensione arteriosa.

► Cardiopatia ischemica e patologia cerebrovascolare

A questo riguardo si può citare un lavoro su più di 400 pazienti con attacchi di angina pectoris e segni di malattia coronarica alla coronarografia: quelli con indice AHI superiore a 5 e ancora più quelli con indice superiore a 10 presentano un aumento dal 60% al 70% del rischio di morte o morbilità cardiovascolare (infarto miocardico, ma soprattutto incidente cerebrovascolare). Ne deriva la conclusione che nei pazienti coronaropatici le apnee nel sonno peggiorano la prognosi, con maggiore vulnerabilità del circolo cerebrale rispetto al circolo coronarico stesso.

Anche in un altro lavoro con un follow-up di 5 anni su pazienti coronaropatici la mortalità è risultata più elevata nei pazienti con OSAS non trattata, e l'analisi multivariata ha evidenziato che la gravità della OSAS risulta l'unico fattore predittivo indipendente di mortalità.

► Obesità e sindrome metabolica

L'associazione tra OSAS e rischio cardiovascolare è più recente di quella tra obesità e rischio cardiovascolare; da ciò deriva che si dovrebbe accertare se le patologie cardiovascolari considerate tradizionalmente secondarie all'obesità non siano in realtà una conseguenza di

una OSAS occulta in individui obesi. È stato dimostrato che nella OSAS il rischio relativo di presentare la sindrome metabolica è aumentato di oltre 9 volte, e che esiste un'associazione - indipendente da altri fattori - tra OSAS, ipertensione arteriosa e livelli di insulina. Oltre a ciò è stata dimostrata un'associazione tra l'OSAS, l'insulino-resistenza e i livelli plasmatici di leptina, indipendentemente dal grado di obesità.

La leptina è una citochina infiammatoria prodotta dagli adipociti, considerata fondamentale nella regolazione del peso in quanto capace di azione soppressiva dell'appetito a livello ipotalamico; ma oltre agli effetti antiobesità la leptina esercita anche importanti effetti sul controllo della respirazione.

Studi recenti hanno aperto la strada all'ipotesi che l'OSAS comporti uno stato di leptino-resistenza.

Per l'insulino-resistenza è già disponibile la dimostrazione che la sensibilità all'insulina nei soggetti non obesi migliora da subito con il trattamento della OSAS (dopo solo due giorni di ventiloterapia).

Conseguenze cliniche

In pratica, le evidenze citate hanno un impatto straordinario sia dal punto di vista speculativo sia da quello clinico. Da esse deriva la possibilità reale di indirizzare l'obiettivo terapeutico nei confronti dell'OSAS non solo al miglioramento della ipersonnolenza diurna e della qualità della vita, ma anche - e soprattutto - di estenderlo al raggiungimento di una sostanziale riduzione del rischio cardiovascolare.

Personalmente ritengo che vada posta particolare attenzione da parte di tutti noi, in quanto è frustrante valutare pazienti con recente diagnosi di OSAS con pregressi infarti o ictus in anamnesi: questo è un campo fantastico per fare davvero medicina preventiva.

Gestione della diagnosi

Sebbene la diagnosi definitiva di OSAS sia di competenza del gruppo di specialisti che si dedica a questa patologia nei centri di riferimento, al medico di famiglia spetta il ruolo estremamente importante e delicato di "gestire" tale

diagnosi in modo di massimizzare i benefici per il paziente.

Ciò significa:

- decidere quali casi devono essere avviati al protocollo diagnostico e motivare adeguatamente il paziente a tale fine;
- spiegare al paziente il significato e le conseguenze di un'eventuale diagnosi positiva, fornendo un supporto per la difficile scelta terapeutica tra supporto ventilatorio permanente e intervento chirurgico;
- in caso di diagnosi negativa ottenuta con monitoraggio ambulatoriale riconoscere o sospettare i casi che dovrebbero eseguire una valutazione più approfondita in un laboratorio del sonno;
- continuare a seguire il paziente anche durante e/o dopo il trattamento successivo alla diagnosi.

Ciò può significare monitorare l'effettivo utilizzo della c-PAP tutte le notti da parte del paziente in ventiloterapia, e aiutarlo ad affrontare i problemi che possono mettere a rischio la compliance al trattamento (rinosinusite o poliposi nasale, irritazione congiuntivale per cattiva "tenuta" della maschera). Nel paziente sottoposto a chirurgia, il medico di famiglia dovrà pretendere che il soggetto esegua un esame polisonnografico di controllo post-operatorio e potrà aiutarlo a impegnarsi a non aumentare di peso in modo rilevante dopo l'intervento.

Conclusioni

Da quanto pur sommariamente esposto e dalle linee guida terapeutiche disponibili derivano le seguenti evidenze:

1. si dovrebbero sottoporre a indagine diagnostica per sospetta OSAS i pazienti con:
 - ipertensione arteriosa resistente alla terapia medica;
 - ipertensione arteriosa e obesità (BMI>30);
 - ipertensione arteriosa che a un monitoraggio Holter non manifesti riduzione dei valori pressori durante la notte o addirittura manifesti un loro aumento;
 - coronaropatia;
 - anamnesi di TIA o patologie cerebrovascolari;
 - evidente ostruzione dell'istmo delle fauci per ipertrofia tonsillare-linguale e/o prollasso del velo palatino;
 - sintomatologia di sonnolenza diurna;

- sintomatologia correlata a reflusso gastroesofageo, che tende a recidivare dopo il trattamento anche al di fuori dei periodi canonici (primaverile e autunnale), dopo avere escluso la presenza di infezione da *Helicobacter pylori*;

- riferito decadimento della qualità della vita per disturbi delle funzioni cognitive, dell'umore o del comportamento senza altre spiegazioni;

- soggetti decisi a cercare un intervento per eliminare il russamento abituale (mai operare per un russamento senza sapere se questo si associa a OSAS).

2. La diagnosi di OSAS non potrà essere trascurata una volta posta, così come nessuno trascurerebbe una diagnosi di diabete mellito.

3. Il trattamento della OSAS richiede l'utilizzo permanente di un sussidio ventilatorio o l'esecuzione di una o più procedure chirurgiche; inoltre spesso vanno associate modifiche dello stile di vita per ridurre il sovrappeso. Certamente la riduzione del sovrappeso è più critica in caso di opzione chirurgica, mentre la ventiloterapia può essere ugualmente efficace, a patto di aumentare il livello di pressione positiva utilizzato.

4. Non vi sono linee guida terapeutiche per l'OSAS che riportino l'indicazione di rimandare l'adozione di un provvedimento efficace in attesa che il paziente riesca a calare di peso, a prescindere dall'effettiva adozione di una strategia dietetica e motoria adeguata all'obiettivo. Un simile atteggiamento può essere accettato solo in caso di russamento semplice.

5. Questa impegnativa patologia richiede grande impegno, ma ripaga anche con grandi soddisfazioni, perché la correzione dell'OSAS, che si ottiene con un intervento chirurgico ben adattato alle caratteristiche del paziente, oppure con l'utilizzo della c-PAP, consente spesso di vedere una patologia "cronica" come un'ipertensione arteriosa di vecchia data risolta fin dai primi giorni post-operatori: è il caso di 3 pazienti ipertesi su 4 negli ultimi 6 casi consecutivi operati nella nostra U.O.C. negli ultimi due mesi (è in corso uno studio per valutare anche il rapporto con la sindrome metabolica).

Bibliografia disponibile online

www.passioneditore.it - www.aimef.org