

Difetti congeniti predisponenti i disturbi respiratori nel sonno

**Anna Lo Bue
Adriana Salvaggio
Giuseppe Insalaco**

I difetti congeniti sono un insieme ampio ed eterogeneo di alterazioni dello sviluppo umano che si verificano al momento del concepimento o durante la gravidanza. Essi comprendono malformazioni, disabilità congenite (motorie, sensoriali, cognitive), malattie genetiche. Si può stimare che la loro frequenza complessiva si aggiri intorno al 5-6% dei nati. In molti Paesi, compreso il nostro, rappresentano una delle prime cause di morte al di sotto dei 5 anni di vita.

Le malattie congenite hanno cause molto diverse fra loro: difetti genetici, esposizione ad agenti infettivi, chimici, a farmaci ad azione teratogena¹. I disturbi congeniti sono associati a un rischio più elevato di disturbi respiratori nel sonno (DRS), con manifestazioni di tipo ostruttivo, centrale, e di ipoventilazione, che si manifestano sin dai primi mesi di vita¹. Durante il sonno si ha un aumento della collapsabilità delle vie aeree superiori: tra i fattori che influenzano questo rischio di collapsabilità vi sono

anomalie craniofacciali, accumulo di grasso nelle vie aeree superiori, ipertrofia delle vie aeree superiori in cui l'infiammazione cronica è un fattore contributivo, tutti elementi che, in proporzioni differenti, si riscontrano nei disturbi congeniti². I DRS non trattati possono portare a un peggioramento delle manifestazioni neurocognitive e comportamentali, oltre che metaboliche, cardiovascolari. Identificare, diagnosticare e trattare tali disturbi può migliorare significativamente la qualità della vita del paziente, prevenire lo sviluppo di comorbidità, prolungarne la sopravvivenza³.

Alcuni difetti congeniti a maggior rischio di DRS

- La craniosinostosi è caratterizzata dalla fusione prematura di una o più suture craniche. L'incidenza è di 1/2.000 nati vivi. Le craniosinostosi sindromiche comprendono Apert, Crouzon, Pfeiffe, Muenke, e Saethre-Chotzen. Dagli studi si stima che il 40-70% di questi bambini ha DRS, in particolare la apnea ostruttiva nel sonno (OSA) causata da una combinazione di anomalie anato-

miche delle vie aeree superiori (stenosi delle coane, macroglossia, laringomallocia, etc.)⁴, nonché da diminuzione del tono muscolare faringeo.

- La sindrome di Down (DS), trisomia 21, si verifica in 1/650-1000 nati vivi³. Vi è un'alta prevalenza di DRS nei bambini con trisomia 21, di cui l'OSA è la più comune (50-75%); le apnee centrali e l'ipoventilazione notturna sono presenti rispettivamente nel 25 e nel 32% dei soggetti con trisomia 21⁵. Le linee guida dell'American Academy of Pediatrics raccomandano uno studio del sonno per tutti i bambini con DS entro i 4 anni, indipendentemente dalla presenza dei sintomi⁵. L'alta prevalenza di anomalie anatomiche delle vie aeree superiori, tra cui ipoplasia medio-facciale e mandibolare, rinofaringe stretto, macroglossia, palato arcuato e stretto, ipertrofia linguale, ipertrofia adenotonsillare laringomallocia, aggravate dall'ipotonia generalizzata e da un sistema immunitario immaturo, con rischio di ricorrenti infezioni del tratto respiratorio, sono tutti fattori che predispongono questi bambini all'ostruzione delle vie aeree superiori durante il sonno.
- La sindrome di Prader-Willi, malattia genetica che coinvolge il cromosoma 15 e caratterizzata da anomalie ipotalamico-pituitarie associate a grave ipotonia, deficit dell'ormone della crescita e insorgenza di iperfagia che esita nel rischio di obesità patologica durante l'adolescenza. La malattia colpisce 1/25.000 nati con un'alta prevalenza di DRS⁶. I fattori predisponenti sono dismorfismi facciali, ipotonia e obesità. Questi pazienti richiedono monitoraggio nel sonno nelle diverse età⁷ perché

l'apnea centrale, più tipica nel neonato, tende a migliorare con l'età, mentre l'OSA e l'ipoventilazione relata al sonno possono svilupparsi con la crescita³.

- L'acondroplasia, displasia scheletrica ereditaria con una incidenza di 1/10.000-30.000 nati. I fattori che predispongono i disturbi respiratori, prevalentemente ostruttivi, sono: ipoplasia della faccia mediana, micrognazia e stenosi delle coane, ipertrofia adenotonsillare, macroglossia, diminuzione della mobilità dell'articolazione temporo-mandibolare e ipotonia. Inoltre, la compressione del tronco encefalico dovuta alla stenosi del forame magno può anche causare un quadro di apnee centrali grave. Le apnee centrali nel sonno (CSA) possono aumentare il rischio di morte improvvisa nei neonati⁸. Si raccomandano valutazioni precoci per DRS con polisonnografia (PSG), in combinazione con *neuroimaging* (MRI), per individuare questi bambini entro i primi mesi di vita⁸.
- Le mucopolisaccaridosi (MPS), gruppo eterogeneo di disordini da accumulo lisosomiale⁹. Si verificano in 1/20.000 nati vivi. I DRS sono una manifestazione frequente in tutti i tipi di MPS⁹. È stato suggerito che esista una scarsa correlazione tra i sintomi dell'apnea notturna e la presenza di OSA alla polisonnografia. Pertanto, i pazienti con MPS dovrebbero essere sottoposti a PSG già dalle prime fasi della vita. Nei neonati con ipertrofia adenotonsillare precoce e OSA, le MPS dovrebbero essere subito escluse poiché la deposizione di glicosaminoglicani nel tessuto linfoide è quasi universale in questo gruppo. Le cause sottostanti sono diverse e comprendono anomalie del sistema nervoso centrale

(SNC) (idrocefalo, compressione del midollo spinale), ostruzione delle vie aeree superiori (l'accumulo di glicosaminoglicani GAG può interessare ogni livello del tratto respiratorio), alterazioni scheletriche che causano un *pattern* restrittivo⁹. Le anomalie restrittive e la debolezza diaframmatica possono portare a ipoventilazione anche in assenza di eventi ostruttivi delle vie respiratorie superiori, che appare inizialmente durante il sonno REM, successivamente durante il sonno profondo e, alla fine, in veglia^{9,10}.

- La sindrome di Pierre Robin, caratterizzata dalla triade di micrognazia, glossoptosi e ostruzione delle vie aeree superiori, con o senza palatoschisi¹¹. L'incidenza è stata stimata in 1 caso per 3.000 nati vivi. A causa delle anomalie craniofacciali di questi pazienti (atresia coanale, laringomalacia, stenosi tracheale) ci sono alti tassi di OSA (47-80%) rispetto alla popolazione pediatrica generale¹². Il CSA e l'ipoventilazione notturna sono meno comuni dell'OSA. Le ostruzioni delle vie aeree possono migliorare con la crescita nel primo anno di vita¹⁰.
- La malformazione di Arnold Chiari, anomalia strutturale della fossa cranica posteriore che si caratterizza per l'erniazione delle tonsille cerebellari attraverso il forame magno. Se ne riconoscono tre varianti (malformazione di Chiari tipo I, II, III). La malformazione di Chiari di tipo I (CM-I) è stata associata a OSA e CSA, nonché a ipoventilazione, con una prevalenza variabile nella popolazione pediatrica dal 24 al 70%¹³. I DRS nei pazienti con CM-I possono essere causati da diversi meccanismi tra i quali: idrocefalo, compressione di-

retta dei centri respiratori centrali e/o compressione dei nervi cranici inferiori, retrognazia, macroglossia. Lo *screening* per DRS è prudente in questa popolazione in quanto possono essere un fattore eziologico in complicanze potenzialmente fatali e morte improvvisa¹³, soprattutto se presente idrocefalo¹⁴.

- Le patologie neuromuscolari, in cui i DRS sono eventi molto comuni con una prevalenza che supera il 40%. Sono descritti eventi ostruttivi durante il sonno con un *pattern* temporale di tipo "bimodale"; una maggiore suscettibilità a presentare eventi ostruttivi nella fase iniziale della malattia combinati o sostituiti da ipoventilazioni nella fase più tardiva della malattia; si possono inoltre evidenziare eventi di tipo centrale associati a respiro periodico di Cheyne Stokes a seguito di un'instabilità del controllo del respiro¹⁵.
- La fibrosi cistica (CF), malattia cronica, ereditaria, sistemica, caratterizzata da una inefficiente *clearance* delle mucose delle vie aeree che porta a infezioni polmonari ricorrenti. La prevalenza dell'OSA è maggiore nei bambini con CF rispetto alla popolazione pediatrica generale¹⁶. La polisonnografia nei bambini con CF tra 6 mesi e 11 anni rivela una OSA moderata (indice di apnea-ipopnea, AHI ≥ 5) in circa il 46% dei soggetti affetti. I pazienti con CF con DRS, rispetto a quelli senza, hanno inoltre più esacerbazioni infettive polmonari¹⁷.
- L'ipotiroidismo congenito, in cui si riscontrano CSA, prevalentemente in epoca neonatale, con riduzione all'aumentare dell'età. Sembra che le alterazioni respiratorie del sonno nell'ipotiroidismo congenito siano legate ai

processi di maturazione del cervello in cui gli ormoni tiroidei svolgono un ruolo importante¹⁸.

Conclusioni

Dall’analisi di ogni disturbo congenito con le proprie caratteristiche strutturali, fisiopatologiche e cliniche, emergono dei punti chiave comuni (Tabella 1).

I sintomi clinici non correlano clinicamente con la gravità dell’OSA
I DRS possono essere un fattore eziologico in complicanze potenzialmente fatali e morte improvvisa
Identificazione e trattamento dei DRS possono prevenire lo sviluppo di sequele e comorbidità, prolungare la sopravvivenza
Nell’ambito dello stesso disordine congenito, nel corso dello sviluppo, si possono riscontrare differenti manifestazioni dei DRS, con componente centrale o ostruttiva diverse in differenti epoche di vita

Tabella 1. Punti comuni nei difetti congeniti.

Lo screening per DRS è auspicabile in questa popolazione in quanto i DRS possono essere un fattore eziologico in complicanze potenzialmente fatali e morte improvvisa. Identificare, diagnosticare e trattare i DRS può migliorare significativamente la qualità della vita del paziente affetto da disturbo congenito, prevenire lo sviluppo di sequele e comorbidità, prolungare la sopravvivenza, migliorare la qualità della vita.

Bibliografia

1) EL-MALLAH M, BAILEY E, TRIVEDI M, ET AL. Pediatric obstructive sleep apnea in high-risk populations: clinical implications. *Pediatr Ann* 2017;46:e336-9.
 2) GUILLEMINAULT C, HUANG YS. From oral facial dysfunction to dysmorphism and the onset of pediatric OSA. *Sleep Med Rev* 2018;40:203-14.

3) DOSIER LBM, VAUGHN BV, FAN Z. *Sleep disorders in childhood neurogenetic disorders*. *Children* 2017;4:82.
 4) MATHEWS F, SHAFFER AD, GEORG MW, ET AL. Airway anomalies in patients with craniosynostosis. *Laryngoscope* 2018;129:2594-602.
 5) TRUCCO F, CHATWIN M, SEMPLE T, ET AL. *Sleep disordered breathing and ventilatory support in children with Down syndrome*. *Pediatr Pulmonol* 2018;53:1414-21.
 6) CANORA A, FRANZESE A, MOZZILLO E, ET AL. *Severe obstructive sleep disorders in Prader-Willi syndrome patients in southern Italy*. *Eur J Pediatr* 2018;177:1367-70.
 7) KHAYAT A, NARANG I, BIN-HASAN S, ET AL. *Longitudinal evaluation of sleep disordered breathing in infants with Prader-Willi syndrome*. *Arch Dis Child* 2017;102:634-8.
 8) TENCONI R, KHIRANI S, AMADDEO A, ET AL. *Sleep-disordered breathing and its management in children with achondroplasia*. *Am J Med Genet A* 2017;173:868-78.
 9) RAPOPORT DM, MITCHELL JJ. *Pathophysiology, evaluation, and management of sleep disorders in the mucopolysaccharidoses*. *Mol Genet Metab* 2017;122S:49-54.
 10) KADITIS AG, ALONSO ALVAREZ ML, BOUDEWYNS A, ET AL. *ERS statement on obstructive sleep disordered breathing in 1- to 23-month-old children*. *Eur Respir J* 2017;50:1700985.
 11) KHAYAT A, BIN-HASSAN S, AL-SALEH S. *Polysomnographic findings in infants with Pierre Robin sequence*. *Ann Thorac Med* 2017;12:25-9.
 12) AARONSON NL, JABBOUR N. *Can telemetry data obviate the need for sleep studies in Pierre Robin sequence?* *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017;100:238-41.
 13) EL-KERSH K, CAVALLAZZI R, FERNANDEZ A, ET AL. *Sleep disordered breathing and magnetic resonance imaging findings in children with chiari malformation type I*. *Pediatr Neurol* 2017;76:95-6.
 14) FERRÉ Á, POCA MA, DE LA CALZADA MD, ET AL. *Sleep-related breathing disorders in Chiari malformation type 1: a prospective study of 90 patients*. *Sleep* 2017;40.
 15) LO MAURO A, D’ANGELO MG, ALIVERTI A. *Sleep disordered breathing in duchenne muscular dystrophy*. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:44.
 16) ISAIAH A, DAHER A, SHARMA PB, NAQVI K, MITCHELL RB. *Predictors of sleep hypoxemia in children with cystic fibrosis*. *Pediatr Pulmonol* 2019;54:273-9.
 17) SHAKKOTTAI A, O’BRIEN LM, NASR SZ, CHERVIN RD. *Sleep disturbances and their impact in pediatric cystic fibrosis*. *Sleep Med Rev* 2018;42:100-10.
 18) SANTANA-MIRANDA R, MURATA C, BRUNI O, ET AL. *Cyclic alternating pattern in infants with congenital hypothyroidism*. *Brain Dev* 2019;41:66-71.