

Elementi di fisiopatologia dell'OSA. Contributo per una corretta scelta terapeutica

Fabrizio Dal Farra¹
Giuseppe Insalaco²

La Sindrome delle Apnee nel Sonno (OSA) è una condizione eterogenea sia nella patogenesi sia nelle sue manifestazioni cliniche e, nel corso degli ultimi anni, sono stati fatti importanti progressi sulla sua fisiopatologia che hanno contribuito alla personalizzazione della terapia. In linea con questo approccio, i recenti progressi nella patogenesi dell'OSA, usando modelli basati sulla fenotipizzazione delle vie aeree superiori e delle vie respiratorie, hanno identificato quattro cause fondamentali alla base dell'OSA: la principale è una via aerea superiore collassabile o anatomicamente ristretta (anatomia compromessa) anche se la disfunzione anatomica della faringe può essere modesta in molti pazienti e la collassabilità durante il sonno non è diversa da quella delle persone non affette da OSA. L'obesità è il maggiore fattore di rischio per l'OSA, ma oltre il 50% dei pazienti con OSA non è obeso. Ne deriva che in molte persone fattori o "fenoti-

pi" non anatomici che modulano la pervietà faringea hanno un ruolo determinante nella patogenesi dell'OSA. Questi fattori funzionali includono la pressione critica, il controllo e la funzione dei muscoli dilatatori delle vie aeree superiori durante il sonno, la soglia di *arousal* e il *loop gain*.

Circa la metà dei pazienti con OSA a cui viene prescritta la CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) o non la utilizza del tutto o in media la utilizza per meno di quattro ore per notte. Le terapie di seconda linea, quali i sistemi di avanzamento mandibolare o la chirurgia delle vie aeree superiori, hanno un'efficacia molto variabile e la stessa perdita di peso è impegnativa e ha un'efficacia variabile e non prevedibile. C'è bisogno pertanto di sviluppare strategie efficaci per prevedere con precisione e ottimizzare i risultati del trattamento delle terapie non CPAP esistenti e per ottenere questo è necessario un approccio basato sulla fenotipizzazione del paziente.

L'OSA, poiché non si verifica durante la veglia, è allora chiaramente molto più di un solo problema anatomico. Infatti, men-

¹ SC di Pneumologia, ULSS 7 Pedemontana, Bassano del Grappa (VI), fabrizio.dalfarra@aslbasano.it

² Medicina del Sonno, IBIM - CNR, Palermo

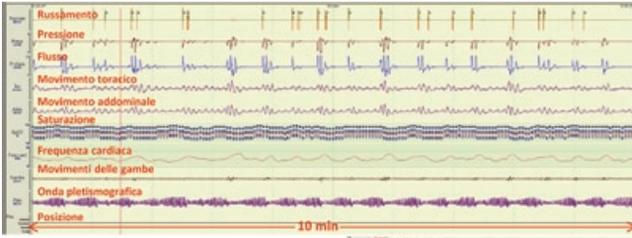
tre l'obesità e certe caratteristiche cranio-facciali possono modificare la via aerea faringea e contribuire alla predisposizione per l'OSA, le strutture anatomiche che circondano la via aerea superiore rimangono costanti dalla veglia al sonno. Così fattori non anatomici per molti pazienti sono determinanti importanti nella patogenesi dell'OSA. Il contributo relativo di questi fenotipi, ognuno dei quali può essere un obiettivo terapeutico, varia ampiamente tra i pazienti.

Le indagini radiologiche costantemente dimostrano che, in media, la sezione trasversale statica della via aerea faringea nelle persone con OSA è più piccola rispetto ai soggetti non OSA, così come una aumentata lunghezza delle vie aeree superiori o la posizione più bassa dell'osso ioide è associata a una maggiore suscettibilità al restringimento/collasso ed è di comune riscontro nelle persone con OSA. Tuttavia, la valutazione della via aerea superiore, una struttura dinamica durante il sonno, utilizzando misure statiche durante la veglia ha molti limiti quando si cerca di fare delle correlazioni con i problemi durante il sonno. Sono stati allora sviluppati sistemi per stimare la disfunzione anatomica funzionale della via aerea superiore durante il sonno e l'attuale *gold standard* è rappresentato dalla tecnica della pressione critica di chiusura (Pcrit), ossia la pressione nel lume faringeo a cui le vie aeree superiori collassano. In persone con grave alterazione anatomica, il collasso delle vie aeree superiori si verifica con alta pressione endoluminale, anche al di sopra della pressione atmosferica, mentre una condizione anatomica e funzionale delle vie aeree superiori normale o "buona" previene il collasso tanto che sono richieste pressioni inspiratorie inferiori a -5 cmH₂O per far collassare la via aerea.

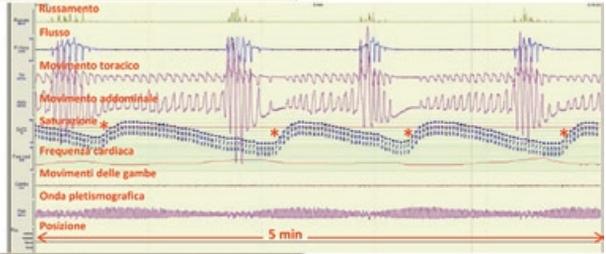
In media, le persone con OSA hanno una Pcrit più alta rispetto alle persone senza OSA anche se c'è notevole variabilità tra i pazienti. C'è una correlazione lineare positiva tra Pcrit e severità dell'OSA valutata con l'indice di apnea/ipopnea (AHI), per cui la severità dell'OSA aumenta con l'aumento della Pcrit, ma c'è una considerevole variazione nell'AHI per un dato livello di predisposizione anatomica. Così, ci sono una serie di altri tratti funzionali o fenotipi non anatomici che devono entrare in gioco in molte persone per determinare il collabimento delle vie aeree.

Il ruolo dei fenotipi non anatomici che contribuiscono all'OSA è stato caratterizzato solo di recente. Quando combinati con un certo grado di restringimento delle vie aeree superiori a causa di fattori anatomici, la compromissione di uno o più fattori non anatomici può causare l'OSA e mediarne la severità. Comunque, è vero anche il contrario e cioè che fenotipi non anatomici favorevoli possono proteggere le persone con un'anatomia delle vie aeree superiori predisponente all'OSA. Di conseguenza, i fenotipi non anatomici sono potenziali obiettivi terapeutici.

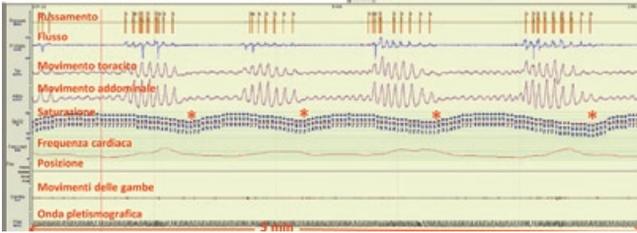
Dobbiamo tenere presente che la via aerea faringea manca di supporto rigido e pertanto la pervietà delle vie aeree superiori si basa essenzialmente sull'attività dei muscoli. Ci sono tre concetti chiave da considerare quando si valuta il ruolo potenziale dei muscoli dilatatori faringei nella patogenesi dell'OSA: il controllo neurale, la reattività muscolare e l'efficacia muscolare. Lo stimolo nervoso al genioglosso e al tensore palatino è fortemente influenzato dal ritmo sonno-sveglia; mentre l'attività del genioglosso diminuisce progressivamente raggiungendo il minimo in fase REM, l'attività del tensore del palato rimane ab-



Rapido incremento del volume corrente dopo l'evento ostruttivo che porta al rapido incremento della saturazione (*) con comparsa anche di apnee miste. Quadro compatibile con elevato *loop-gain*.



Apnee brevi e ripetute con ampio incremento della ventilazione successiva a ogni evento. Quadro compatibile con bassa soglia di *arousal*.



Ripresa della respirazione e della saturazione (*) lente dopo l'apnea. Quadro compatibile con basso *loop-gain*.

bastanza costante attraverso le fasi del sonno. Questo cambiamento nell'attività dei muscoli faringei è coerente con il concetto che l'OSA è causata dall'interazione tra riduzioni nello stimolo nervoso dipendenti dal sonno e un'anatomia faringea compromessa in particolare per alcuni pazienti e in determinati periodi della notte, ma non in altri. Questo principio è indicato come reattività del muscolo.

L'efficacia muscolare, invece, è la capacità di tradurre il *drive* neurale in attività muscolare per garantire la pervietà delle vie aeree. La scarsa coordinazione del *drive* neurale durante il sonno, le fibre muscolari meccanicamente inefficienti (per il grasso in eccesso o per l'ipertrofia muscolare) oppure il cambiamento del tipo di fibra muscolare con conseguente maggiore propensione alla fatica, potrebbero essere tutti

fattori che contribuiscono a una ridotta efficienza muscolare.

Lo stimolo principale alla respirazione durante il sonno viene dalla CO_2 e il modo in cui un individuo risponde a queste fluttuazioni di CO_2 è importante nella patogenesi delle apnee ostruttive e centrali. In particolare, un sistema di controllo ventilatorio instabile o troppo sensibile (alto *loop gain*) può contribuire alle oscillazioni nella respirazione che si verificano in relazione alle apnee ed è probabile che sia un determinante particolarmente importante della patogenesi dell'OSA nelle persone con una anatomia delle vie aeree superiori non eccessivamente compromessa.

Anche gli *arousal*, non necessariamente richiesti per ripristinare il flusso d'aria alla fine di un evento respiratorio, in molti casi possono probabilmente perpetuare il

ciclico *pattern* respiratorio che si verifica nell'OSA. L'intensità dell'*arousal* è un distinto fenotipo fisiopatologico e le persone che al restringimento delle vie respiratorie tendono ad avere *arousal* più intensi hanno risposte ventilatorie maggiori e quindi sono più inclini alla instabilità della respirazione. Indipendentemente dai meccanismi, la prevenzione farmacologica degli *arousal* può stabilizzare la respirazione in persone con OSA e bassa soglia di *arousal* respiratorio.

Si calcola che circa il 30% dei pazienti abbia un'OSA prevalentemente dipendente dall'anatomia, mentre il restante 70% abbia un problema anatomico combinato con alterazione di uno o più dei fenotipi non anatomici. La misura in cui i vari tratti e componenti della fisiopatologia dell'OSA sono correlati (ad esempio *loop gain*, risposta ventilatoria all'*arousal* e soglia di *arousal* respiratorio) rimane sconosciuta, suggerendo una sovrapposizione minima tra i tratti.

Questo ci porta a cambiare le nostre decisioni riguardo al trattamento dell'OSA che in gran parte sono basate sull'AHI, sui sintomi (soprattutto sonnolenza) e sulle comorbidità. Un modello fenotipico ha anche il potenziale di modificare l'attuale approccio terapeutico con CPAP per una proporzione significativa di pazienti OSA selezionati in modo appropriato.

Complessivamente, questi interventi sono meno efficaci nella riduzione della severità dell'OSA rispetto alla CPAP però, se somministrati in un modo mirato, possono portare alla risoluzione dell'OSA in alcuni pazienti. Si stima che il 50% di tutti i pazienti con OSA potrebbe essere trattato con una o più terapie mirate. Ad esempio, persone con disfunzione in alcuni tratti non anatomici possono rispondere meno a

interventi tipo l'avanzamento mandibolare o la CPAP. In particolare, lavori recenti suggeriscono come i pazienti con alto *loop gain* o una bassa soglia di *arousal* abbiano meno probabilità di rispondere all'avanzamento mandibolare o tollerare la terapia con CPAP. Così, una combinazione di approcci, come l'avanzamento mandibolare associato a ossigenoterapia per ridurre il *loop gain* o CPAP associata a un ipnotico per aumentare la soglia di *arousal*, potrebbe essere efficace in queste persone.

Nonostante i molteplici segnali fisiologici che vengono regolarmente raccolti, la maggior parte dei dati viene spesso ignorata e per il trattamento si considera solo l'AHI. Le informazioni che sono raccolte durante la PSG (Polisonnografia) o il MCR (Monitoraggio Cardio-Respiratorio) contengono però i dati per ottenere una panoramica dei diversi tipi di OSA secondo un approccio fenotipico. Anche se l'alterazione anatomica della via aerea superiore è la variabile più importante, esistono altre caratteristiche su cui concentrarsi come potenziali obiettivi terapeutici combinando le terapie non CPAP con interventi mirati per trattare l'OSA in pazienti adeguatamente selezionati.

Bibliografia di riferimento

- ECKERT DJ, WHITE DP, JORDAN AS, ET AL. *Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets.* Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: 996-1004.
- EDWARDS BA, ANDARA C, LANDRY S, ET AL. *Upper-airway collapsibility and loop gain predict the response to oral appliance therapy in patients with obstructive sleep apnea.* Am J Respir Crit Care Med 2016; 194: 1413-22.
- INSALACO G, FANFULLA F, BENASSI F, ET AL. *Raccomandazioni per la diagnosi e cura dei disturbi respiratori nel sonno.* Milano: AIPO Ricerche Edizioni 2011.
- SANDS SA, ECKERT DJ, JORDAN AS, ET AL. *Enhanced upper-airway muscle responsiveness is a distinct feature of overweight/obese individuals without sleep apnea.* Am J Respir Crit Care Med 2014; 190: 930-7.