

La sindrome obesità-ipoventilazione

Carlo Roberto Sacco

La sindrome obesità-ipoventilazione (OHS) è comunemente definita come la combinazione tra obesità ($BMI \geq 30$ kg/mc) e ipercapnia in veglia (emogasanalisi arteriosa in veglia con $PaCO_2 > 45$ mmHg) in assenza di altre cause di ipoventilazione.

Durante il sonno un'ipoventilazione si caratterizza per la presenza di una desaturazione non fasica associata a una riduzione del flusso aereo di durata superiore a 180 secondi. La presenza di un monitoraggio transcutaneo che mostri un incremento della $PaCO_2$ di almeno 10 mmHg rispetto alla veglia in posizione supina – diversamente documentabile con una EGA – aggiunge specificità all'individuazione dell'evento.¹

Secondo le linee guida dell'American Academy of Sleep Medicine (AASM) si può definire una condizione di ipoventilazione durante il sonno se si verifica un incremento della capnia a un valore > 55 mmHg per almeno dieci minuti oppure se, durante il sonno, si verifica un incremento della $PaCO_2$ di almeno 10 mmHg a un valore superiore ai 50 mmHg per almeno 10 minuti.²

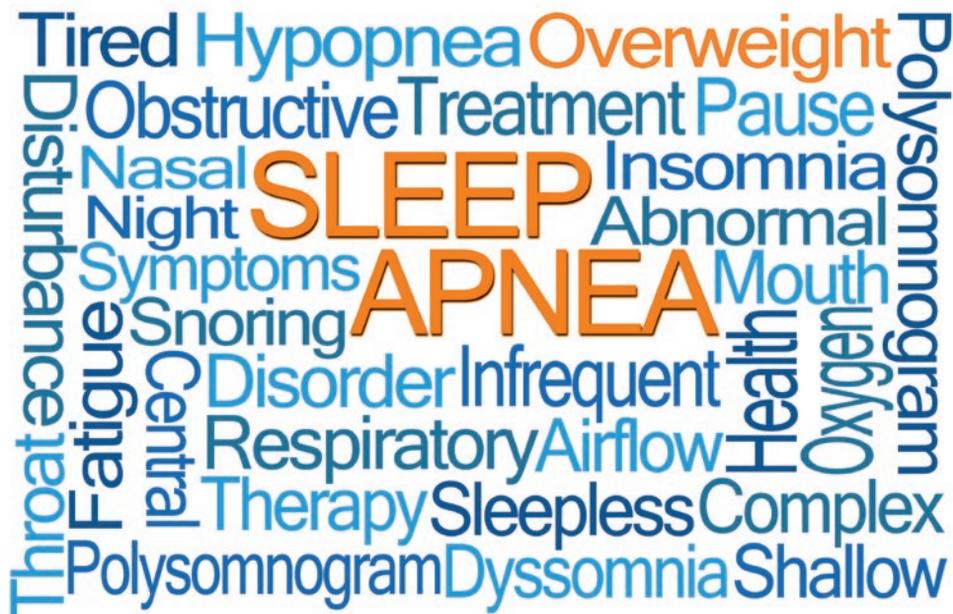
Approssimativamente il 90% dei pazienti con OHS presentano anche apnee ostrut-

tive nel sonno (OSA), mentre il rimanente 10% dei pazienti hanno un'apnea-ipopnea index (AHI) < 5 . Si tratta di soggetti che possono essere apnoici e ipoventilanti ma non obesi oppure ipoventilanti obesi ma non apnoici.³

Vi sono pazienti a rischio per OHS e sono quelli obesi con OSA ma che non sono ancora ipercapnici durante il sonno. La condizione di ipercapnia individua stadi diversi di OHS. Una prima condizione caratterizza pazienti che hanno l'OSA associata a ipoventilazione durante il sonno, con ipercapnia intermittente, ma che presentano valori di $PaCO_2$ al risveglio sostanzialmente invariati rispetto a quelli che si possono riscontrare durante la giornata. Vi sono poi altre condizioni che vanno a peggiorare il quadro e sono caratterizzate dalla presenza di ipercapnia intermittente, con iniziale incremento dei bicarbonati (≥ 27 mmol.L-1), di ipercapnia presente durante la veglia con incremento dei bicarbonati durante la giornata, e a finire con un quadro importante di ipercapnia da sveglio accompagnato da comorbilità cardio-metaboliche.⁴

L'obesità è la principale causa dell'ipoventilazione in questi pazienti. L'obesità agisce a livello di diversi distretti. Sul sistema nervoso centrale comporta l'insorgenza di deficit cognitivi e una riduzione del *drive*

Divisione di Pneumologia, Laboratorio del Sonno a indirizzo cardio-respiratorio, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS, Veruno (NO)
carlo.sacco@icsmaugeri.it



neurale. A livello delle alte vie aeree può essere causa di apnee ostruttive e di aumentato rischio durante le manovre di intubazione; compromette la funzionalità respiratoria determinando un quadro restrittivo, può essere causa di ipertensione polmonare e di alterati scambi gassosi con comparsa di ipercapnia e ipossiemia. Dal punto di vista cardiovascolare causa una disfunzione endoteliale con conseguente coronaropatia sino a determinare scompenso cardiaco cronico. Il soggetto obeso presenta spesso una sindrome metabolica, un quadro infiammatorio cronico e un deficit di IGF-1. In generale l'obesità comporta una riduzione dell'attività fisica e un aumentato rischio di morbilità e mortalità.⁵

Da un punto di vista funzionale i soggetti obesi hanno una aumentata richiesta ventilatoria. Questo comporta un aumento del lavoro respiratorio nonostante la debolezza dei muscoli respiratori e una ridotta *compliance* respiratoria. Tuttavia, per compensare l'aumentata richiesta ventilatoria, i soggetti obesi hanno un *drive* respiratorio

aumentato rispetto ai soggetti normopeso.

L'obesità troncale provoca a livello del sistema respiratorio un aumentato carico meccanico con conseguente ridotta *compliance* della parete toracica. La ridotta capacità funzionale residua (CFR), con una eventuale presenza di ostruzione delle vie aeree periferiche, contribuisce ad aumentare ulteriormente il lavoro respiratorio. La presenza di una limitazione di flusso espiratorio promuove l'insorgenza di iperinflazione dinamica e di pressione intrinseca positiva di fine espirazione (PEEPi).

Dal punto di vista della funzione respiratoria che cosa differenzia un soggetto obeso non ipoventilante rispetto a un obeso ipoventilante? L'ipoventilante ha un volume di riserva espiratoria (ERV) maggiormente ridotto così come la *compliance* respiratoria, mentre ha una maggior impedenza respiratoria. Nell'obeso non ipoventilante il lavoro respiratorio è normale o leggermente aumentato quando seduto e incrementa moderatamente quando supino. Nell'ipoventi-

lante il lavoro respiratorio è già aumentato da seduto e incrementa significativamente in decubito supino. Questo vale anche per le resistenze delle alte vie aeree.

Dal punto di vista emogasanalitico, mentre il soggetto solamente obeso in veglia presenta valori di PaO_2 , PaCO_2 e di HCO_3^- sostanzialmente normali o con minima ipossiemia, l'ipoventilante si presenta iposiemico, ipercapnico e con ritenzione di bicarbonati. Questo avviene poiché il soggetto non ipoventilante ha un *drive* respiratorio aumentato, vivace, e questo gli permette di avere una risposta ventilatoria all'ipossia e all'ipercapnia che è normale o lievemente aumentata. Nell'obeso ipoventilante il *drive* si presenta sostanzialmente normale ma la risposta ventilatoria all'ipossia e all'ipercapnia risultano ridotte.⁶

Quali sono i meccanismi che portano all'OHS? Vi sono sostanzialmente tre ipotesi che riguardano la patogenesi dell'ipoventilazione cronica dei pazienti con OHS durante la giornata: la compromissione della meccanica respiratoria dovuta all'obesità, la resistenza alla leptina che porta all'ipoventilazione centrale e, in ultimo, la compromessa risposta compensatoria all'ipercapnia acuta nei soggetti con OSA.

La leptina è una proteina sintetizzata specificatamente dal tessuto adiposo e agirebbe stimolando i centri respiratori centrali incentivando la ventilazione. Elevati livelli di leptina potrebbero essere un meccanismo compensatorio in quei soggetti obesi che restano normocapnici, ma in altri sarebbe in grado di determinare una resistenza. Questa potrebbe essere dovuta a una alterazione del recettore centrale. In alcuni soggetti obesi, la resistenza centrale alla leptina porterebbe a una riduzione della risposta del *drive* respiratorio e quindi all'insorgenza dell'OHS. È stato infatti visto che elevate concentrazioni sieriche

di leptina sono associate sia a una riduzione del *drive* respiratorio sia a una ridotta risposta all'ipercapnia. Il mancato incremento del *drive* respiratorio porta a un accumulo di CO_2 . Questo comporta un graduale offuscamento dei recettori per la CO_2 causando alla fine l'ipercapnia durante la giornata.

Durante il sonno i soggetti con OHS presentano un quadro di ipoventilazione che molto spesso si accompagna con la presenza di apnee o ipopnee ostruttive. Il quadro notturno è quello di una marcata ipossiemia, in particolare durante la fase REM, episodi di ritenzione acuta di CO_2 e accumulo sierico di bicarbonati. Ciò è sostanzialmente dovuto al fatto che questi pazienti hanno una ridotta durata della ventilazione tra gli episodi apnoici. Questo non permette di eliminare la CO_2 che gradualmente si produce e si accumula tra un episodio e l'altro. La ritenzione di CO_2 causa progressivamente l'insorgenza di ipercapnia anche in veglia; ne consegue un graduale adattamento dei chemorecettori centrali e un progressivo ottundimento della risposta ventilatoria alla CO_2 .^{6,7}

Dal punto di vista terapeutico sarebbe ottimale un estremo calo ponderale. Purtroppo in questi pazienti è difficilmente raggiungibile se non con la chirurgia bariatrica. Tuttavia, questa procedura risulta essere un intervento a elevato rischio in particolare nei pazienti non trattati con PAP. È comunque dimostrato che la chirurgia bariatrica, riducendo il peso corporeo, determina un miglioramento della funzionalità respiratoria e la normalizzazione dei valori emogasanalitici.

La scelta dell'approccio terapeutico andrebbe in ogni caso affrontata in base al quadro clinico, alla sua complessità e alla presenza di comorbidità in quanto, allo stato attuale, non vi è sufficiente evidenza clinica nella scelta delle diverse, avanzate modalità di trattamento con PAP.

La maggior parte delle volte il primo approccio terapeutico risulta essere la CPAP che ha dimostrato essere efficace in molti casi di OHS. Tuttavia, esistono situazioni in cui il trattamento con CPAP fallisce non tanto nel correggere gli eventi ostruttivi ma le ipoventilazioni durante il sonno. Principalmente la CPAP risulta essere scarsamente efficace in presenza di profonde desaturazioni con conseguente severa ipossiemia durante il sonno. Questo avviene quando si hanno pazienti gravemente obesi, in presenza di deficit restrittivo alla funzionalità respiratoria e di elevati livelli di capnia durante la giornata.⁶⁻⁸

La CPAP risulta essere di prima scelta per il fenotipo di OHS che in concomitanza presenta una sindrome delle apnee ostruttive di severa entità, mentre il passaggio alla ventilazione non invasiva (NIV) è da preferire in quella minoranza di pazienti (approssimativamente < 30% delle forme di OHS) con ipoventilazione durante il sonno, che non presentano apnee ostruttive, o se presenti in forma modesta.

Pazienti che presentano una insufficienza respiratoria ipercapnica acuta su cronica vengono solitamente trattati con la NIV in quanto si tratta di soggetti ospedalizzati.⁸

I progressivi incrementi delle pressioni positive espiratorie (EPAP) e di quelle inspiratorie (IPAP), eventualmente sino a livelli tollerati dal paziente, sono finalizzati a ottenere la scomparsa degli eventi ostruttivi, delle ipoventilazioni e delle desaturazioni con correzione dell'ipossiemia e dell'ipercapnia. La NIV con sola pressione di supporto o con l'aggiunta di un volume *target* (volume che comunque si ottiene con l'impostazione delle pressioni), si è dimostrata efficace in entrambe le modalità. Studi di confronto non hanno evidenziato superiorità di una delle due modalità di ventilazione. La NIV durante il sonno si è dimostrata efficace non solo nel migliorare le

ipoventilazioni ma anche la qualità del sonno, la qualità della vita e la sopravvivenza. Per migliorare l'ipercapnia e mantenerne livelli adeguati è necessaria una aderenza al trattamento ventilatorio > 4 ore al giorno.⁹

Quando, pur in presenza di adeguata terapia con pressione positiva, non si raggiungono adeguati livelli di ossigenazione, è abitualmente utile associare ossigenoterapia. La somministrazione di sola ossigenoterapia deve essere evitata, anche a bassi flussi, in quanto ha ripercussioni negative, dannose sulla ventilazione provocando, in pazienti con OHS stabile, incremento dell'anidride carbonica e conseguente scompenso dell'insufficienza respiratoria facendo precipitare il quadro clinico.^{8,9}

Bibliografia

- 1) INSALACO G, FANFULLA F, BENASSI F, ET AL. *Raccomandazioni per la diagnosi e cura dei disturbi respiratori nel sonno*. Milano: AIPO Ricerche Edizioni, 2011.
- 2) BERRY RB, BUDHIRAJA R, GOTTLIEB DJ, ET AL; American Academy of Sleep Medicine. *Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine*. J Clin Sleep Med 2012;8:597-619.
- 3) MUTLU GM, RUBINSTEIN I. *The saga of obstructive sleep apnea syndrome and daytime hypercapnia*. Chest 2005;127:698-9.
- 4) RANDEARTH W, VERBRAECKEN J, ANDREAS S, ET AL. *Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep*. Eur Respir J 2017;49: 1600959.
- 5) MOKHLESI B, MASA JF, BROZEK JL, ET AL. *Evaluation and management of obesity hypoventilation syndrome. An official American Thoracic Society clinical practice guideline*. Am J Respir Crit Care Med 2019;200:e6-e24.
- 6) VERBRAECKEN J, WALTER T, McNICHOLAS. *Respiratory mechanics and ventilatory control in overlap syndrome and obesity hypoventilation*. Respir Res 2013;14:132.
- 7) BÖING S, RANDEARTH WJ. *Chronic hypoventilation syndromes and sleep-related hypoventilation*. J Thorac Dis 2015; 7:1273-85.
- 8) MASA JF, PÉPIN JL, BOREL JC, ET AL. *Obesity hypoventilation syndrome*. Eur Respir Rev 2019;28:180097.
- 9) HOWARD ME, PIPER AJ, STEVENS B, ET AL. *A randomised controlled trial of CPAP versus non-invasive ventilation for initial treatment of obesity hypoventilation syndrome*. Thorax 2017;72:437-44.