

Caratteristiche DRS nelle malattie neuromuscolari

Giorgio Emanuele Polistina

Le malattie neuromuscolari (NMD) rappresentano un ampio gruppo di disturbi, con differente prognosi, caratterizzati da una progressiva compromissione della funzione muscolare.

La debolezza muscolare è uno degli aspetti clinici principali, caratterizzandosi per una diversa progressione e per un graduale coinvolgimento dell'apparato muscolare respiratorio.

Con il progressivo *deficit* funzionale dei muscoli respiratori e la compromissione della pervietà delle vie aeree e dei riflessi protettivi, i pazienti con NMD risultano maggiormente predisposti a infezioni respiratorie, con conseguente ospedalizzazione e aumentato rischio di mortalità. Inoltre, a seguito del deterioramento della forza muscolare e conseguente progressivo scompenso dell'equilibrio forza/carico, le patologie neuromuscolari rappresentano una delle più frequenti cause di insufficienza respiratoria cronica, con necessità di ricorrere a ventilazione meccanica non invasiva (NIV).

Nelle NMD il danno a livello dell'unità

motoria (cellule del corno anteriore, radice motoria, nervo periferico, giunzione neuromuscolare, fibra muscolare), coinvolgendo differenti gruppi muscolari dell'apparato respiratorio (toracico, diaframmatico e orofaringeo), può determinare l'insorgenza di disturbi respiratori del sonno (DRS).

Risulta pertanto indispensabile identificare i sintomi della disfunzione del sonno poiché un trattamento precoce comporta un miglioramento della qualità della vita e un aumento della sopravvivenza.

Le alterazioni fisiopatologiche durante il sonno nei pazienti con NMD possono interessare:

- ▶ *drive* respiratorio – riduzione *drive* respiratorio centrale, riduzione sensibilità chemorecettoriale;
- ▶ muscoli respiratori – ridotta funzione diaframmatica, alterazioni dei muscoli intercostali, alterazione del tono muscolare delle vie aeree superiori;
- ▶ meccanica respiratoria – aumento delle resistenze delle vie aeree.

I DRS nei pazienti con malattie neuromuscolari possono essere determinati da alterazioni associate alla fisiopatologia della NMD o conseguenti al trattamento ventilatorio non invasivo notturno.

I disturbi associati alla fisiopatologia delle NMD possono essere classificati in:

- a) eventi patologici primari – fenomeni “pseudocentrali” o “ipopnee diaframmatiche”, ipoventilazione del sonno, apnee/ipopnee del sonno ostruttive o centrali e respiro periodico;
- b) meccanismi compensatori.

Ipopnee “pseudocentrali” o “diaframmatiche”: tali eventi compaiono durante il sonno REM fasico e possono rappresentare un precoce segnale del coinvolgimento dell'apparato muscolare respiratorio, comunemente associati a disfunzione diaframmatica. Questi eventi sono caratterizzati da una riduzione dell'escursione toracica preponderante rispetto a quella addominale, in un contesto di attività elettromiografica del diaframma fisiopatologicamente ridotta. La curva di segnale della SpO_2 può mostrare un caratteristico segnale “a dente di sega”.

Ipoventilazione notturna: manifestazione più importante dei DRS nei pazienti con NMD, che si presenta inizialmente durante il sonno REM per poi progredire gradual-

mente nel sonno NREM.

L'ipoventilazione si verifica come risultato dello squilibrio tra l'aumentato carico respiratorio (resistenze delle vie aeree superiori, microatelettasie, rigidità muscolare della parete toracica o alterazione della colonna vertebrale) e la ridotta attività dei muscoli delle vie respiratorie.

La diagnosi di ipoventilazione notturna viene posta dal riscontro di incremento della PCO_2 (arteriosa, *end-tidal* o transcutaneo) rispetto a quello previsto durante il sonno.

Un picco notturno $tcPCO_2 \geq 49$ mmHg è stato associato a un rischio più elevato di ricorso a NIV nei pazienti con NMD.

Nei pazienti con grave coinvolgimento diaframmatico, l'ipoventilazione notturna è generalmente accompagnata da una profonda e prolungata riduzione della SpO_2 nel segnale ossimetrico¹. Tuttavia, quando la funzione diaframmatica è risparmiata, come nell'atrofia muscolare spinale (SMA), l'ipossiemia durante il sonno è generalmente lieve e i valori di PCO_2 sono marginalmente aumentati.

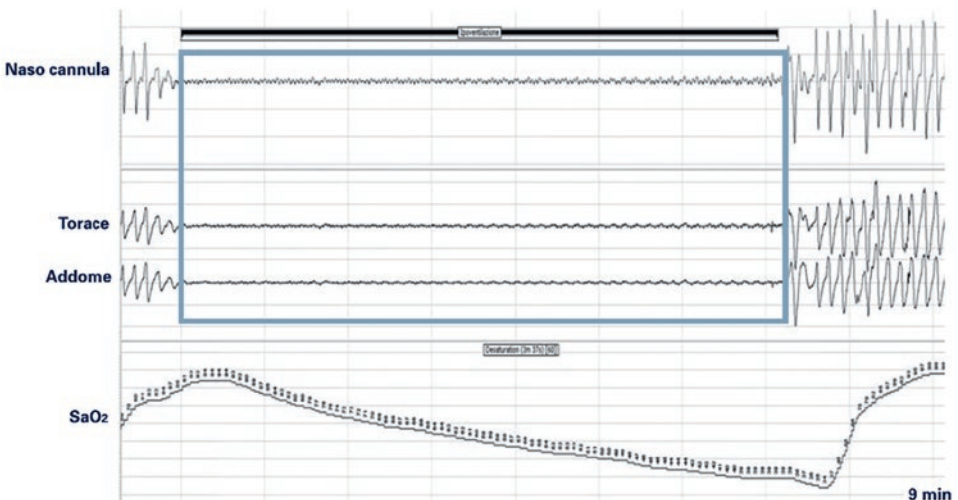


Figura 1. Ipoventilazione (immagine tratta da Insalaco G et al.)²

Eventi ostruttivi: i pazienti con NMD condividono gli stessi fattori di rischio per le apnee ostruttive nel sonno (OSA) con la popolazione generale: alterazioni anatomicofunzionali delle prime vie aeree superiori, obesità, tabagismo, età e sesso.

Tuttavia, altre caratteristiche fisiopatologiche direttamente correlate alle NMD come la macroglossia, volumi polmonari ridotti (distrofie muscolari), l'ipotonia muscolare delle vie aeree superiori (miopatia da *deficit* maltasi acida) e la neuropatia faringea (malattia di Charcot-Marie-Tooth) possono aumentare la suscettibilità al collasso delle vie aeree superiori, aumentando la predisposizione all'OSA.

I pazienti con disfunzione bulbare affetti da sclerosi laterale amiotrofica (SLA),

SMA, sindrome post-polio e sindrome di Guillain-Barré possono essere maggiormente predisposti allo sviluppo di OSA per la correlata perdita accelerata di peso e atrofia della lingua, nonché l'incapacità dei muscoli respiratori di generare lavoro respiratorio negli stadi avanzati della malattia³.

Gli eventi ostruttivi nei pazienti con NMD sono associati a russamento, limitazione del flusso inspiratorio, opposizione di fase toraco-addominale e generalmente terminano con risvegli notturni.

Tali eventi si osservano durante le varie fasi del sonno, sebbene risultino peggiori durante il sonno REM e in posizione supina con un caratteristico profilo di desaturazione a "dente di sega".

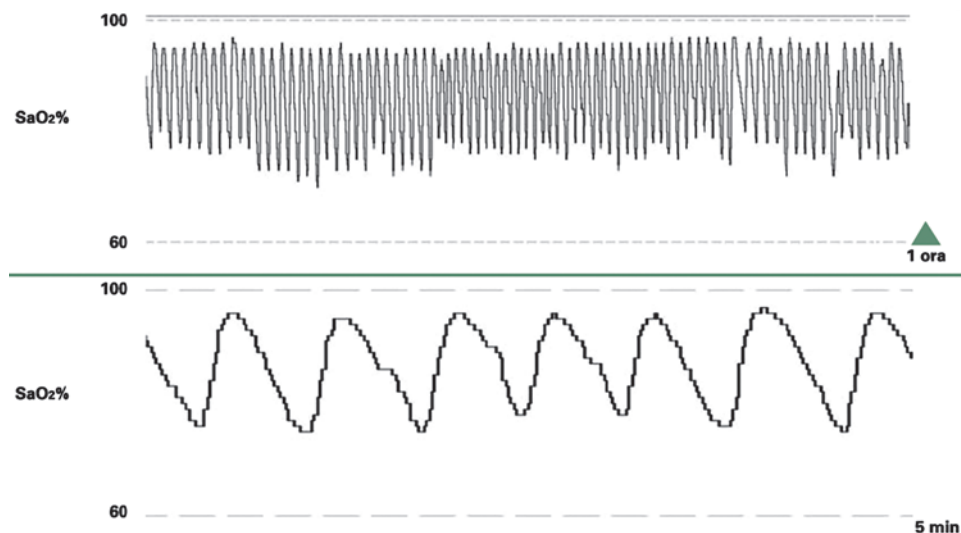


Figura 2. Desaturazione ossiemoglobinica di tipo fasico (immagine tratta da Insalaco G et al.)²

Eventi centrali o periodici: la presenza di eventi centrali o periodici, come il respiro periodico di Cheyne-Stokes (CSR), sono da attribuire prevalentemente alla presenza di cardiomiopatie nei pazienti con distrofie muscolari, mentre in alcune NMD

(lesione del midollo spinale o distrofia miotonica di tipo 1) sono attribuiti alla debolezza muscolare diaframmatica⁴.

Con l'addormentamento si assiste a una fisiologica riduzione di *drive* respiratorio, frequenza respiratoria e volume cor-

rente. Durante il sonno NREM si osserva un incremento dell'attività dei muscoli intercostali e una progressiva riduzione di attività della muscolatura delle alte vie. Viceversa, durante il sonno REM vi è una progressiva riduzione dell'attività musco-

lare (atonìa REM) a eccezione del diaframma, con una riduzione del volume corrente al 19% rispetto al 40% nella veglia e nel sonno tranquillo.

Pertanto, l'escursione della parete toracica nel sonno REM dipende principal-

NMD	Genetica	Fisiopatologia	DRS	Fase del sonno
Sclerosi laterale amiotrofica idiopatica ed ereditaria	AD o XD	Debolezza diaframma e muscoli respiratori Ipotonia vie aeree superiori	Apnee e ipopnee ostruttive Ipoventilazione	REM
Distrofia muscolare di Duchenne	Mutazione gene X codificante la distrofina	Debolezza muscolatura respiratoria Deformità scheletriche, macroglossia Cardiomiopatia Alterazione chemio-sensibilità respiratoria	Apnee e ipopnee ostruttive nella prima fase di malattia Ipoventilazione e apnee centrali nella seconda fase di malattia Frammentazione del sonno Disorganizzazione del sonno Ipersonnia diurna	REM
Distrofia miotonica di Steinert	AD	Debolezza e miotonia delle vie aeree superiori e dei muscoli respiratori Degenerazione delle cellule nervose nei nuclei dorsomediali del talamo	Apnee ostruttive Ipoventilazione Ipersonnia diurna	NREM1 REM
Miastenia grave	Forma acquisita	Trasmissione degli impulsi nervosi alla giunzione neuromuscolare assente Debolezza muscoli respiratori	Apnee, Ipoventilazione <i>Restless Legs Syndrome (RLS)</i>	REM
Sindrome di Guillain-Barré	Forma acquisita	Polineuropatia con disabilità sensoriale e motoria	Ipoventilazione notturna Frammentazione del sonno Riduzione della durata del sonno Assenza di atonia Sogni vividi Episodi di vocalizzazione Attività motoria complessa	REM
Malattia di Charcot-Marie-Tooth	AD, AR, XD, XR Mutazione gene della mielina	Disfunzione del nervo frenico Debolezza diaframmatica Neuropatia faringea con debolezza delle corde vocali	Apnee e ipopnee ostruttive Movimenti periodici degli arti nel sonno (PLMS)	REM

Tabella 1. Tipologia di disturbo respiratorio nel sonno per tipo di malattia e meccanismo fisiopatologico.

mente dalla conservata funzione del diaframma. L'impatto dell'atonia REM è più evidente durante il sonno REM fasico, con riscontri di marcata riduzione dell'attività muscolare intercostale e diminuzione dei volumi correnti rispetto a tutti gli altri stadi del sonno, incluso il sonno REM tonico. Questi cambiamenti fisiologici durante il sonno diventano vulnerabilità critiche nel contesto delle NMD⁵.

Meccanismi compensatori: eventuali meccanismi compensativi-protettivi dalle ipoventilazioni notturne includono inizialmente il reclutamento dei muscoli accessori inspiratori. La progressiva disfunzione diaframmatica e mancata compensazione da parte della muscolatura accessoria, presenti nei soggetti affetti da SLA con avanzata disfunzione diaframmatica, possono determinare la riduzione o la completa abolizione della fase REM nel sonno⁶.

Durante la fase di sonno NREM la funzione ventilatoria può essere supportata dall'attivazione dei muscoli genioglossa, intercostali e sternocleidomastoidei, mentre la contrazione dei muscoli addominali spinge cranialmente il diaframma per favorire la sua discesa passiva durante l'inspirazione.

Alterazioni conseguenti al trattamento ventilatorio non invasivo notturno

Le attuali raccomandazioni indicano il trattamento domiciliare con NIV come caposaldo nel supporto respiratorio delle NMD laddove si riscontrino: DRS, alterazione dei test funzionali respiratori o ipercapnia diurna.

A seguito dell'inizio della terapia in NIV, possono manifestarsi alterazioni conseguenti al trattamento ventilatorio. L'utilizzo di elevati valori di pressioni di supporto o la presenza di auto-triggering

possono comportare un'eccessiva riduzione della PCO₂, determinando la comparsa di apnee centrali o respiro periodico nonché la chiusura della glottide.

L'efficacia della NIV e la qualità del sonno in questi pazienti possono essere inoltre inficiate dalla presenza di asincronie. In particolare, il *trigger* inefficace rappresenta una delle maggiori cause di asincronie nei pazienti in trattamento ventilatorio determinando, generalmente, iperinsufflazione e scarso adattamento.

Infine, le possibili perdite dovute a un mal posizionamento dell'interfaccia rappresentano la più comune causa di scarso adattamento alla NIV, comportando insufflazione prolungata, persistente ipercapnia e alterazione della qualità del sonno.

Bibliografia

- 1) VOULGARIS A, ANTONIADOU M, AGRAFIOTIS M, STEIROPOULOS P. *Respiratory involvement in patients with neuromuscular diseases: a narrative review*. Pulm Med 2019;2019:2734054.
- 2) INSALACO G, FANFULLA F, BENASSI F, ET AL. *Raccomandazioni per la diagnosi e cura dei disturbi respiratori nel sonno*. Milano: AIPO Ricerche Edizioni, 2011.
- 3) ABOUSSOUAN LS, MIRELES-CABODEVILA E. *Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease: diagnostic and therapeutic challenges*. Chest 2017;152:880-92.
- 4) BERRY RB, BUDHIRAJA R, GOTTLIEB DJ, ET AL. *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.
- 5) ABOUSSOUAN LS, MIRELES-CABODEVILA E. *Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease*. Am J Respir Crit Care Med 2015;191:979-89.
- 6) 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(3 Pt 1):849-56.