

# Complicanze respiratorie di pazienti pediatriche affette da acondroplasia

*Respiratory complications in children with achondroplasia*

Veronica Fasoli<sup>\*1</sup>, Mara Lelii<sup>&2</sup>, Lucia Cerrato<sup>1</sup>, Marta Piotto<sup>1</sup>, Agata Capodiferro<sup>1</sup>, Adriano La Vecchia<sup>1</sup>, Eleonora Cirilli<sup>1</sup>, Barbara Madini<sup>1</sup>, Antonella Gambadauro<sup>1</sup>, Beatrice Andrenacci<sup>4</sup>, Francesca Maria Bedeschi<sup>3</sup>, Alessia Rocchi<sup>2</sup>, Paola Marchisio<sup>2</sup>, Maria Francesca Patria<sup>&2</sup>

<sup>1</sup>Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano

<sup>2</sup>Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, SC Pediatria Pneumoinfettivologia, Milano

<sup>3</sup>Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, SSD Genetica Medica, Milano

<sup>4</sup>IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia

\*primo autore; &autore senior

**Corrispondenza:** Veronica Fasoli **e-mail:** veronica.fasoli@unimi.it

**Riassunto:** Nei bambini acondroplasi le complicanze respiratorie sono molto frequenti e rilevanti in termini di morbilità e mortalità. Si vuole, quindi, sottolineare l'importanza del follow-up pneumologico, comprendente lo studio del sonno, per identificare precocemente presenza e gravità di apnee ostruttive e/o centrali, e monitorare nel tempo l'efficacia degli interventi terapeutici.

**Parole chiave:** Acondroplasia, Bambini, Disturbi respiratori del sonno (DRS), Complicanze respiratorie

**Abstract:** *Respiratory complications are frequent in children with achondroplasia. We want to emphasize the importance of a regular pneumological follow-up, including sleep study, in order to early identify the presence and severity of obstructive and/or central apneas, and to monitor the effectiveness of therapies.*

**Keywords:** *Achondroplasia, Children, Sleep-disordered breathing (SDB), Respiratory symptoms*

## INTRODUZIONE

L'acondroplasia è una condizione genetica rara causata da una mutazione nel gene codificante per il fattore fibroblastico di crescita 3 (FGFR3), la cui incidenza è stimata intorno a 1 su 10,000-30,000 nati vivi (1). Tra le manifestazioni extra-scheletriche è frequente un coinvolgimento respiratorio, con infezioni ricorrenti delle alte vie aeree, sindrome restrittiva polmonare, tracheo-bronco-laringomalacia e ipertensione polmonare. Si stima, inoltre, che un'elevata percentuale di pazienti acondroplasi (10% -93%) sia affetta da Disturbi Respiratori del Sonno (DRS), i quali costituiscono una delle principali cause di mortalità e morbilità (2). Le apnee di tipo ostruttivo (OSAS) sono determinate principalmente dall'ipoplasia del medio facciale, dall'appiattimento del profilo nasale con riduzione del calibro rino-oro-faringeo, dalla retrusione del mento, dall'ipertrofia adeno-tonsillare, dalla macroglossia relativa e dall'ipotonia dei muscoli delle vie aeree. La stenosi del forame dell'ipoglosso comporta inoltre una disfunzione motoria a carico delle alte vie aeree, che si aggiunge all'ipotonia globale e contribuisce alla compromissione respiratoria e all'insorgenza di OSAS. Il principale determinante delle apnee di tipo centrale sembra, invece, essere la stenosi del forame magno, che comporta compressione del midollo allungato in corrispondenza dei centri del respiro (3), correlandosi ad un aumentato rischio di morte improvvisa. La stenosi del forame occipitale è anche fattore di rischio per idrocefalo, che può, a sua volta, determinare apnee centrali per compromissione del drenaggio vascolare encefalico. Se non riconosciuti e trattati, i DRS portano a ipertensione polmonare, disordini neurocognitivi e squilibri metabolici, che complicano ulteriormente un quadro sindromico multisistemico. Secondo l'American Academy of Pediatrics (AAP) il *gold standard* per la diagnosi di OSAS è rappresentato dalla polisonnografia (PSG) (4), indagine complessa, poco diffusa sul territorio, che necessita di degenza ospedaliera. Stante questi oggettivi limiti, la poligrafia respiratoria (PG) domiciliare con monitoraggio dei soli parametri cardiorespiratori, senza valutazione dell'attività elettroencefalografica (EEG), viene considerata una metodica di screening valida e affidabile, sensibile e specifica nel sospetto di OSAS (rispettivamente 91% e 94%) (5). La prima opzione terapeutica in caso di riscontro di apnee correlate ad ipertrofia adeno-tonsillare consiste nell'intervento di adenotonsillectomia. Tuttavia, in alcuni casi possono persistere apnee ostruttive residue, che richiedono l'introduzione di supporti ventilatori non invasivi (CPAP, *Continuous Positive Airway Pressure*) in grado di mantenere la pervietà delle vie aeree superiori. Stante la complessità del quadro clinico, negli ultimi anni si è andata delineando la necessità di definire un protocollo operativo di follow-up che contempli le numerose criticità dei bambini acondroplasi, incluso l'aspetto respiratorio e lo studio dei DRS (6). Presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico) vige dal 2016

un Protocollo Diagnostico Terapeutico (PDTA) finalizzato alla standardizzazione del follow-up del bambino con acondroplasia e alla presa in carico da parte di diverse figure specialistiche, tra cui il pediatra pneumologo con competenze sui Disturbi Respiratori del Sonno.

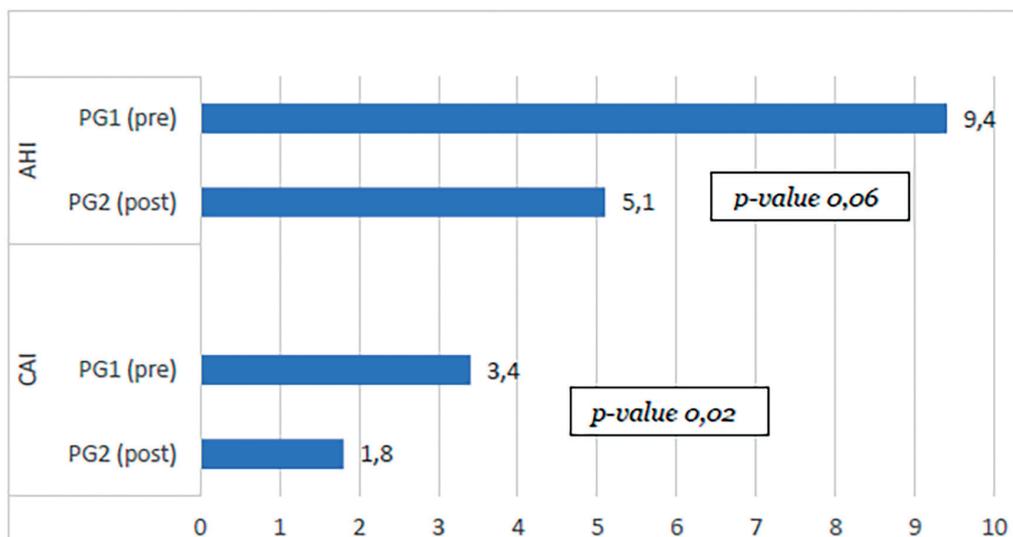
## MATERIALI E METODI

**Disegno dello studio.** Nello studio *Acondroresp2022* sono stati analizzati retrospettivamente i dati del follow-up pneumologico di 34 pazienti acondroplastici, seguiti presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano dal 2016 e indagati con almeno una PG al 30 aprile 2022. Sono stati analizzati i dati riguardanti l'aspetto respiratorio con particolare attenzione ai seguenti parametri poligrafici: indice di apnea/ipoapnea (AHI, *Apnea-Hypopnea Index*); indice di apnea/ipoapnea ostruttivo/mista (MOAHI, *Mixed Obstructive Apnea Hypopnea Index*), indice di apnea centrale (CAI, *Central Apnea Index*), SpO<sub>2</sub> media, SpO<sub>2</sub> minima.

**Analisi statistica.** Sono state condotte analisi descrittive del campione attraverso tabelle, con distribuzione di frequenza (numeri e percentuali) per le variabili categoriali e con valori medi e mediana per le variabili continue. Per il confronto dei parametri polisonnografici pre e post-intervento è stato usato il test di McNemar. Sono stati considerati significativi valori di *p-value* < 0,05.

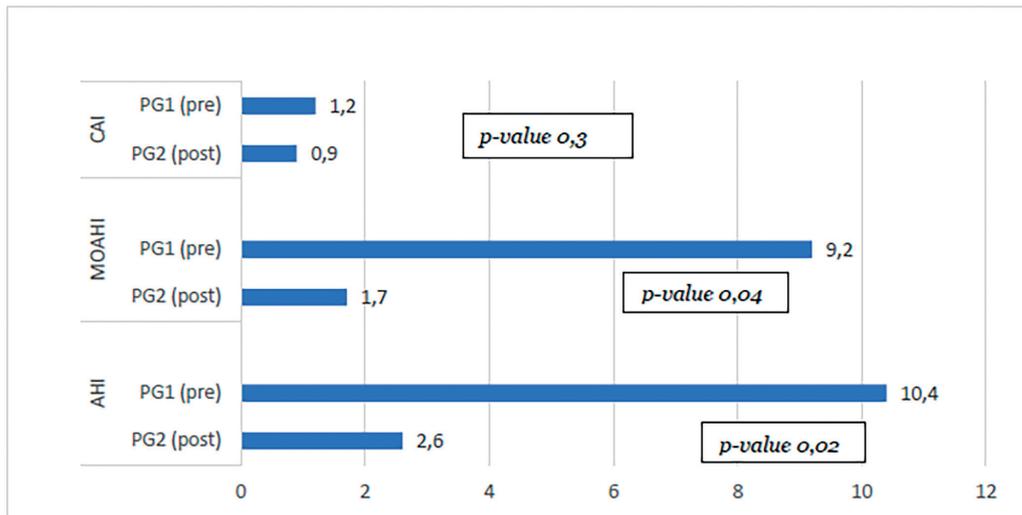
## RISULTATI

Sono stati analizzati retrospettivamente i dati di 34 pazienti acondroplastici. Quindici bambini (44%) avevano, al momento dell'inserimento nello studio, un'età compresa tra i 0-5 anni, 15 (44%) tra i 6-10 anni, 3 (9%) tra i 11 e 15 anni e un caso (3%) tra i 16 e 17 anni (16 anni e 4 mesi). Dai dati anamnestici è emerso che 10/24 bambini (29,4%) presentavano una storia di infezioni respiratorie ricorrenti o wheezing e 3/34 pazienti (8,8%) avevano una diagnosi di sensibilizzazione allergica. Nove pazienti (26,5%) erano stati sottoposti nel corso della vita a prove di funzionalità respiratoria e 6 (17,6%) avevano necessitato di ventilazione non invasiva (CPAP). Analizzando i dati della prima poligrafia effettuata, emergeva che solo 2/34 bambini (6%) presentavano un AHI inferiore a 1, mentre 15/34 (46%) avevano un AHI compreso tra 1 e 4,9; 7/34 (21%) mostravano un AHI compreso tra 5 e 9,9 e i rimanenti 9 bambini (27%) presentavano AHI >10. Si è evidenziata una progressiva riduzione dell'età media all'esecuzione del primo studio poligrafico: nel 2016 l'età media di esecuzione dell'esame è stata di 7,8 anni, mentre nel 2022 i pazienti hanno eseguito la prima poligrafia ad un'età media di 1,5 anni. Nel campione analizzato, 16/34 bambini sono stati sottoposti a intervento di decompressione del forame magno, con un'età media di 20,9 mesi e una mediana di 13 mesi. Diciotto dei 34 bambini sono stati sottoposti a intervento di adenotonsillectomia, con un'età media di 50,8 mesi e una mediana di 36 mesi. Complessivamente nove bambini sono stati sottoposti unicamente ad intervento neurochirurgico, 11 unicamente a intervento otorinolaringoiatrico e 7 ad entrambi. Analizzando le poligrafie pre e post-operatorie dei pazienti sottoposti ad intervento neurochirurgico, si è registrato un valore medio di CAI pre-intervento di 3,4 eventi/h e post-intervento pari a 1,8 eventi/h (*p-value* 0,02) (Figura 1).



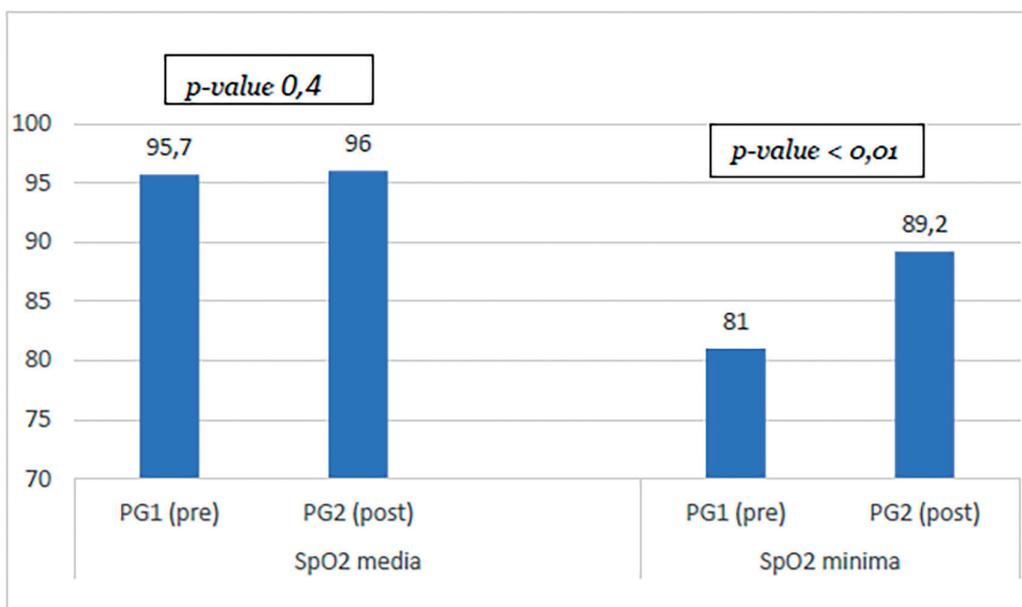
**Fig. 1:** Modifica dei valori di AHI e CAI pre e post-intervento NCH(9 pazienti).  
*Modification of AHI and CAI before and after neurosurgery (9 patients).*

Anche in termini di AHI si è osservato un miglioramento a seguito dell'intervento NCH, con valore medio pre-operatorio di 9,4 eventi/h e post-operatorio di 5,1 eventi/h ( $p\text{-value}=0,06$ ). Analizzando i dati poligrafici dei bambini sottoposti a intervento ORL riportati nel Figura 2, si è evidenziato un miglioramento significativo di MOAHI con valore medio pre-intervento pari a 9,2 eventi/h e un valore medio post-intervento di 1,7 eventi/h ( $p\text{-value}=0,04$ ). Anche l'indice AHI ha subito una importante riduzione in seguito all'intervento ORL, con valore medio pre-operatorio di 10,4 eventi/h vs il valore medio post-operatorio di 2,6 eventi/h ( $p\text{-value}=0,02$ ). L'indice CAI pre-operatorio è risultato pari a 1,2 eventi/h mentre il CAI post operatorio di 0,9 eventi/h.



**Fig. 2:** Modifica dei valori di CAI, MOAHI e AHI pre e post-intervento ORL (11 pazienti).  
Modification of CAI, MOAHI and AHI before and after adenotonsillectomy (11 patients).

In termini di SpO<sub>2</sub> (Figura 3) si è passati da un valore minimo di SpO<sub>2</sub> preoperatoria di 81% a un netto incremento a seguito dell'intervento ORL con SpO<sub>2</sub> minima post-operatoria pari a 89,2% ( $p\text{ value} < 0,01$ ). La SpO<sub>2</sub> media pre-operatoria è risultata pari a 95,7%, con un leggero incremento in seguito all'intervento ORL (SpO<sub>2</sub> 96%).



**Fig. 3:** Modifica dei valori di SpO<sub>2</sub> minima e media pre e post intervento ORL (11 pazienti).  
Modification of average and minimum SpO<sub>2</sub> before and after adenotonsillectomy (11 patients).

## DISCUSSIONE

Nei 6 anni di follow-up pneumologico di 34 pazienti pediatriche acondroplasiche sono emersi alcuni risultati degni di considerazione. Alla prima poligrafia il 94% dei pazienti risultava avere un AHI patologico ( $>1$ ), dato in linea con i valori più alti riportati dalla letteratura che riporta un AHI patologico compreso tra il 22% e il 93% (7). Effettuare la prima poligrafia entro il primo anno di età, anche nei quadri asintomatici, si conferma essere un passaggio cruciale nel percorso di cura di questi bambini. Nel nostro campione l'età media alla prima poligrafia variava tra i 7 anni (nel 2016) e i 18 mesi (nel 2022), con l'evidente tendenza ad una maggiore precocità di indagine in linea con un'aumentata diffusione della metodica. Gli approcci chirurgici si sono riconfermati fondamentali nel management del bambino acondroplastico; nel nostro campione il 47,1% dei pazienti era stato sottoposto a intervento NCH, dato leggermente più alto rispetto alla percentuale riportata in letteratura (25-40%). L'intervento è stato effettuato a un'età media di 20,9 mesi, inferiore rispetto alle raccomandazioni della letteratura (entro i 10 anni di vita), ma superiore rispetto a studi che riportano un'età media all'intervento di 13 mesi (8). Nella nostra casistica il 52,9% dei bambini aveva eseguito un intervento ORL, in accordo con la letteratura (30-47%) (8), ad una età media di 50,8 mesi.

I bambini sottoposti ad intervento NCH avevano indici AHI e CAI, dopo l'intervento, migliori rispetto al periodo preoperatorio e nei bambini sottoposti a intervento ORL si osservava un miglioramento importante di AHI e MOAHI, nonché un netto incremento della saturazione di ossigeno periferica minima. Questo dato dimostra la validità di tali interventi, fortemente sostenuti dagli studi in letteratura. Tuttavia, rimane necessario mantenere un costante follow-up, comprensivo di studi del sonno, perché un certo grado di malattia residua può persistere anche dopo l'intervento (nella nostra casistica il 45% dei bambini presentavano MOHAI  $>1$  dopo l'adenotonsillectomia). Questo si correla probabilmente con la crescita ossea anomala tipica, l'ipoplasia facciale e l'ostruzione respiratoria tipica dell'acondroplasia (13). Come seconda linea di trattamento per OSAS, 6 pazienti dei 34 in studio sono stati posti in ventilazione non invasiva (modalità CPAP). Tale percentuale si conferma superiore (17,6%) rispetto all'utilizzo di CPAP riportato in letteratura (2,9%), ed è probabilmente riconducibile ad un intervento ORL eseguito nella nostra casistica ad un'età media superiore, e che ha richiesto l'utilizzo di una CPAP "a ponte" in attesa dell'intervento. Tre dei 18 bambini, sottoposti ad intervento ORL, hanno necessitato di ventilazione non invasiva anche dopo l'operazione; tuttavia, la compliance del bambino ha rappresentato il limite più rilevante nell'utilizzo della CPAP e per questo motivo tale supporto va considerato come seconda linea di trattamento dopo la chirurgia, in caso di OSAS residua o, transitoriamente, in attesa dell'intervento. Come riportato in letteratura, le infezioni respiratorie sono una delle principali complicanze pneumologiche dei pazienti acondroplastici; nel nostro campione è emerso che 10 dei 24 bambini (29,4%) avevano una storia di infezioni respiratorie ricorrenti delle alte vie aeree o di wheezing. In merito al quadro di sensibilizzazione allergica, solamente 3 dei 34 pazienti (8,8%) sono risultati positivi ai test allergologici.

Il nostro studio presenta alcuni limiti. Il disegno è di tipo retrospettivo, non tutti i pazienti sono stati sottoposti ad uno studio del sonno pre e post-intervento e il timing delle indagini può essere stato differente. Inoltre, alcuni pazienti hanno effettuato poligrafie presso altri centri e questo potrebbe aver prodotto, almeno in parte, discordanze nelle valutazioni dei dati. Infine, il campione studiato è numericamente limitato (34 pazienti) e si rendono quindi necessari studi prospettici più ampi per meglio comprendere la compromissione respiratoria e il ruolo dello studio del sonno nel follow up di questi pazienti.

## CONCLUSIONI

Da questo lavoro si conferma per i bambini acondroplastici l'importanza dell'aspetto respiratorio, che includa una corretta valutazione e gestione dei DRS. I DRS in questi pazienti si inseriscono in un quadro multisistemico complesso, e l'intervento chirurgico nella maggior parte dei casi è migliorativo, ma non risolutivo della condizione. Diventa, quindi fondamentale un follow-up pneumologico a lungo termine, la stesura di protocolli standardizzati per uniformare i timing di esecuzione degli accertamenti, nell'ottica di garantire il miglior outcome respiratorio possibile ed evitare future complicanze.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Kubota T., et al. *Clinical Practice Guidelines for Achondroplasia*. Clin. Pediatr. Endocrinol. 2020;29(1):25-42.
- (2) Piotto, M., et al. *Pediatric Sleep Respiratory Disorders: A Narrative Review of Epidemiology and Risk Factors*. Children. 2023, 10, 955.
- (3) Fremion A.S., et al. *Apnea as the sole manifestation of cord compression in achondroplasia*. J. Pediatr. 1984;104:398-401. 19.
- (4) Trotter T.T., et al. *Health supervision for children with achondroplasia*. Pediatrics. 2005;116(3):771-783.
- (5) Alonso-Álvarez M.L., et al. *Reliability of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea in children*. Chest. 2015;147:1020-1028.
- (6) White K.K., et al. *Best practices in the evaluation and treatment of foramen magnum stenosis in achondroplasia during infancy*. Am. J. Med. Genet. A. 2016;170A: 42–51.
- (7) Sisk E.A., et al. *Obstructive sleep apnea in children with achondroplasia: surgical and anesthetic considerations*. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1999;120(2):248-254.
- (8) Wright M.J., et al. *Clinical management of achondroplasia*. Arch. Dis. Child. 2012;97(2):129-134.