

## **BPCO, Insufficienza respiratoria, Obesità e Magrezza**

***I primi cinquant'anni della sindrome di Pickwick: tutto merito di un full d'assi al poker?***

**Dr. FRANCESCO SGAMBATO**

Direttore U.O.C. di Medicina Interna  
Ospedale "S. Cuore di Gesù"  
Fatebenefratelli - Benevento

**Dottori Luca Milano, Ester Sgambato,  
Giovanni Leone Piscitelli**

PROLOGO STORICO-LETTERARIO

".....e a cassetta sedeva, in uno stato di profonda sonnolenza, un ragazzo grasso e rubicondo, che un arguto osservatore avrebbe subito riconosciuto pel dispensiere ufficiale del contenuto della canestra..."(Charles Dickens "Pickwick Club", Cap IV, pag 30, 1837) (1).

Questa è la prima descrizione che lo scrittore Charles Dickens (1812-1870) fa del suo simpaticissimo ed indimenticabile personaggio di nome Joe, il ragazzo, "meravigliosamente grasso" o "amabile individuo paffuto", che consuma grandi quantità di cibo e ripetutamente cade addormentato in qualsiasi situazione ed a qualsiasi ora del giorno, finanche durante una cerimonia militare con simulazione di una battaglia con ripetuti colpi d'arma da fuoco: "Tutti erano eccitati, meno il ragazzo grasso, il quale se la dormiva saporitamente come se il tuonar del cannone fosse stata la sua ninna-nanna"..... "Maledetto ragazzo, s'è addormentato di nuovo. Fatemi la finezza di pizzicarlo, signore; alla gamba, sapete; non c'è altro per destarlo; così, grazie" (Capitolo IV, pag. 30) (1).

L'unica vera preoccupazione di Joe



era procurarsi cibo da mettere sotto i denti ma, talvolta, si addormentava anche durante i pasti: "Il ragazzo grasso si scosse, aprì gli occhi, ingoiò il pezzo di pasticcio che teneva in bocca nel punto che s'era addormito, e lentamente eseguì gli ordini del padrone, contemplando con aria cupida e molle i rimasugli del banchetto nel levare i piatti e rimetterli nella canestra. (Capitolo IV, pag. 33) (1).

Egli era fattorino e persona di servizio di Mr Wardle, amico di Samuel Pickwick, protagonista principale e fondatore del Club Pickwick, circolo di gentiluomini, presieduto appunto dal sig. Picwick, il quale andando in giro per l'Inghilterra dell'Ottocento, riportava su di un diario tutti i fatti e le note di costume più interessanti, che lo vedevano testimone diretto.

"I quaderni postumi del Club Pickwick" ("The Posthumous Papers of the Pickwick Club" (più noti come "The Pickwick Papers") furono la prima novella che Charles Dickens pubblicò a

dispense nel 1837, quando aveva 25 anni, prima di raccogliera in un unico volume (Fig. 1, 2) (1).



Fig. 1 Charles Dickens - 1812-1870



Fig. 2 - Frontespizio della prima edizione 1837, con l'autografo di Dickens

Quelle vicende, narrate a puntate in maniera così arguta per l'epoca, ebbero un grandissimo successo di pubblico (fenomeno letterario di quell'anno) e divennero argomento di opere teatrali e della curiosità generale.

I personaggi erano tutti caratterizzati molto bene, in maniera signorilmente umoristica, ed in particolare il giovane Joe divenne subito un "tipo" caricaturale classico, che sicuramente Dickens aveva dovuto personalmente conoscere quale personaggio veramente esistito nella sua vita reale. Per essere riuscito a descriverlo così bene, è molto difficile che Joe fosse solo un parto della immaginazione dell'Autore, ed infatti era stato "modellato" su un ragazzo grasso realmente vissuto, prepotente (bully) che si chiamava James Budden. (2, 3).

Il ragazzo grasso letargico si mostrava paffuto e rubizzo (Fig. 3) e la sua attività di factotum, anche cocchiere della carrozza del padrone, lo esponeva a non pochi pericoli che superava (senza accor-



Fig. 3. Thomas Nast's drawing of the fat boy in "The Pickwick Papers." (Am J Med, Nov 1956, 21:811-818)

Fig. 3

gersene) forse grazie anche alla sua lentezza ed a quella del suo cavallo, il cui ciondolare lento gli conciliava ancor più il sonno:

".....Joe fu scosso e svegliato, e i due amici se n'andarono nella carrozza del signor Wardle, la quale per ragione di umanità

portava dietro un seggiolino chiuso destinato al ragazzo grasso, che se invece avesse dovuto tenersi ritto sopra una predellina sarebbe rotolato giù e morto schiacciato al primo sonno (Capitolo LIV, pag 456) (1).

".....il ragazzo grasso se n'andò sempre dormendo saporitamente nel suo seggiolino, che balzava sulle lastre della via, come se dormisse sopra un soffice materasso. Per un inesplicabile miracolo si destò da sè al fermarsi della carrozza..." (Capitolo LIV, pag 456).

Appena 119 anni dopo il libro di Dickens, il Dr. Burwell ed i suoi Colleghi si rifecero a questo famoso personaggio letterario quando pubblicarono nel 1956 un analogo caso clinico dal titolo: "Extreme obesity Associated With Alveolar Hypoventilation; a Pickwickian Syndrome" (Fig. 4) (4).

La memoria storica più accreditata ci riferisce che, in questa interessante pubblicazione, fu coniata per la prima volta la terminologia "Sindrome di Pickwick", che vide la luce nel 1956 e, quindi, nel 2006 ne sarebbero ricorsi i primi cinquant'anni. (5)

## Case Reports

AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE  
NOVEMBER, 1956

### Extreme Obesity Associated with Alveolar Hypoventilation— A Pickwickian Syndrome\*

C. SIDNEY BURWELL, M.D., EUGENE D. ROBIN, M.D., ROBERT D. WHALEY, M.D. and ALBERT G. BICKELMANN, M.D.†  
Boston, Massachusetts

Fig. 4

In effetti, come vedremo nell'epilogo, le cose non stanno propriamente così ed, in ogni caso, conviene conoscere le ipotesi e le prove scientifiche che confutano tale primogenitura di Burwell e Coll.

#### INTRODUZIONE

L'obesità rappresenta la più comune forma di malnutrizione nei paesi Occidentali ed anche in Italia, negli ultimi anni, si sta assistendo ad un forte incremento del numero di obesi / sovrappeso (fig. 5).

L'obesità non è solo un peso ma è anche un rischio: anzi i rischi associati sono tanti, perchè sia l'obesità che il sovrappeso possono promuovere molte patologie:

	IMC (BMI)
SOTTOPESO MALNUTRIZIONE	< 20 Kg / m <sup>2</sup>
SOGGETTO NORMALE	20 – 24,9 Kg / m <sup>2</sup>
SOVRAPPESO	25 – 29,9 Kg / m <sup>2</sup>
OBESITA'	> 30 Kg / m <sup>2</sup>
OBESITA' MALIGNA	> 40 Kg / m <sup>2</sup>

Fig. 5

- Malattie Cardiovascolari
- Malattie Cerebrovascolari
- Ipertensione arteriosa
- Diabete mellito tipo 2
- Iperlipemie
- Colelitiasi
- Malattie Respiratorie
- Malattie Muscolo-Scheletriche
- Malattie Neurologiche e Psicologiche
- Malattie tumorali

L'obesità, quindi, non deve essere vista solo in termini di quantità dei chilogrammi portati, ma in termini di percentuale di rischi ad essi correlati, che aumentano con l'aumentare del peso corporeo.

La problematica, inoltre, non è solo di tipo estetico, ma soprattutto in termini di salute individuale e di carico sociale generato da tale patologia, con pesanti effetti anche sulla qualità della vita.

Le patologie polmonari sono tra quelle potenzialmente correlate con l'aumento di peso perché l'obesità può compromettere l'efficienza meccanica del torace e può aumentare il lavoro richiesto per le attività quotidiane.

Basti considerare che l'iperalimentazione, già di per sé, può portare a lipogenesi con aumento della produzione della CO<sub>2</sub> e aumento del quoziente respiratorio, il cui valore dipende dal rapporto fra l'anidride carbonica prodotta e l'ossigeno consumato (CO<sub>2</sub> prodotta / O<sub>2</sub> consumato) che corrisponde a 1 per i Carboidrati, a 0,7 per i Grassi ed a 0,8 per le Proteine.

L'obesità-sovrappeso, inoltre, ha effetti importanti sulla funzione respiratoria anche per vari motivi:

- la richiesta metabolica è più alta del normale

- la produzione di CO<sub>2</sub> è aumentata
- il consumo di O<sub>2</sub> è aumentato
- la ventilazione polmonare è aumentata
- il lavoro dei muscoli respiratori è aumentato
- l'ortopnea e la dispnea da sforzo sono frequenti;
- la limitazione al flusso espiratorio è comune anche senza ostruzione bronchiale
- si alterano i volumi polmonari (Fig. 6, 7).

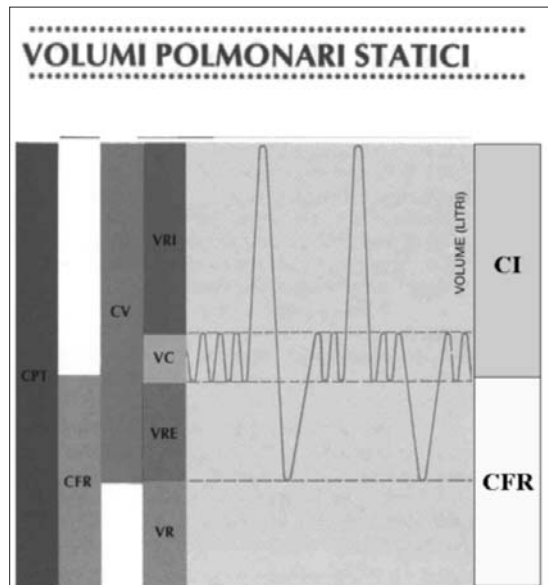


Fig. 6

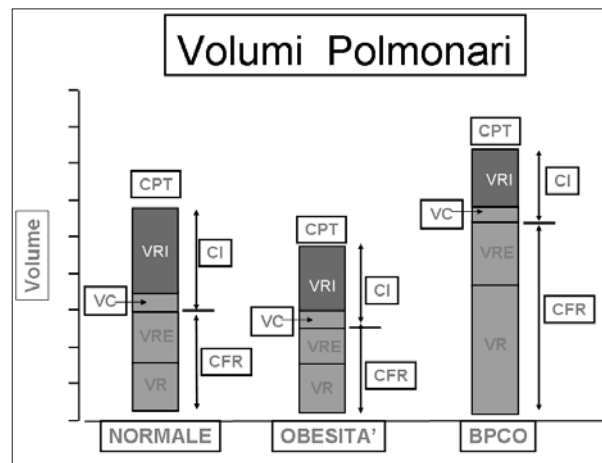


Fig. 7

Negli obesi la più frequente alterazione riscontrabile alla spirometria è la riduzione del Volume di Riserva Espiratoria (< VRE), mentre il Volume Residuo (VR), in genere, non si modifica (a meno che non ci sia anche una patologia ostruttiva).

In ogni caso si riduce la Capacità Funzionale Residua (CFR) (somma del Volume di Riserva Espiratoria + il Volume Residuo) la quale è, invece, aumentata in caso di BPCO (Fig. 7).

I meccanismi responsabili della alterata ventilazione negli obesi sono:

- la ridotta espansione del torace,
- l'anomala contrattilità diaframmatica
- la diminuita mobilità addominale,

per impedimento alla discesa del diaframma.

Tutti fenomeni dovuti prevalentemente al marcato accumulo di adipese. La diminuzione dei Volumi di Riserva peggiora con la posizione supina perché il diaframma tende a risalire nel torace e, a causa della posizione e del peso dell'adipese, si riduce o viene ostacolata l'espansione polmonare

Nell'obesità prevale la compromissione della componente restrittiva per il maggior carico adiposo (diminuzione della CFR),

ma l'aumento di peso (es. 10 Kg) può comportare anche la diminuzione del VEMS (volume espiratorio massimo in un secondo, espressione della componente ostruttiva) di 100 ml nei maschi e di 50 ml nelle donne (6, 7, 8, 9).

Cruciale, in questi pazienti, è il valore della capacità funzionale residua (CFR), che rappresenta l'aria residua nel polmone alla fine di una normale

espirazione non forzata (punto di equilibrio e di bilanciamento tra forze retraenti e forze espansive). Praticamente la CFR racchiude in sé la somma del Volume Residuo + il Volume di Riserva Espiratoria (Fig. 6) ed è molto importante perché La sua alterazione ha un impatto significativo su:

- ossigenazione
  - compliance polmonare
  - resistenze vascolari polmonari
- sia in caso di un suo aumento che in caso di una sua diminuzione.

Il tutto dipende dal fatto che la normale Capacità Funzionale Residua coincide con le più basse Resistenze Vascolari Polmonari, come si evince bene dal grafico della Fig. 8 di Kandra e Rosenthal. (10).

L'analisi di tale curva tipica ad U evidenzia chiaramente che le Resistenze Vascolari possono elevarsi sia con una diminuzione della CFR (come avviene nei casi di ipoventilazione alveolare, anche negli obesi) sia con un aumento della CFR (come avviene nei casi di sovradistensione alveolare, nella BPCO per es.).

Negli obesi, l'ipoventilazione alveolare determina aumento delle resistenze vascolari secondariamente alla ipossiemia che l'ipoventilazione stessa determina.

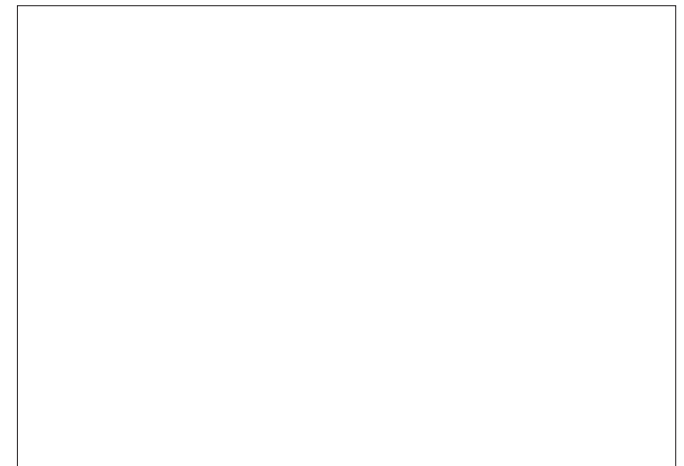


Fig. 8 - La normale capacità funzionale residua coincide con le più basse resistenze vascolari polmonari



Queste variazioni delle resistenze vascolari rispetto alla norma, comportano un'alterazione dei normali rapporti esistenti tra la funzione ventilatoria e quella perfusoria e tutti sappiamo quanto conti, nella funzione polmonare, questo cruciale rapporto ventilazione/perfusione, che, non a caso, viene definito il "fortilizio da difendere".

Sappiamo bene che l'obesità di per sé comporta naturali conseguenze sul rapporto ventilazione/perfusione in quanto il paziente obeso ipoventila e, nei soggetti di peso tra 95 e 140 kg, la Ventilazione predomina nelle zone polmonari superiori, mentre la Perfusione aumenta alle basi.

Questa anomala distribuzione già può spiegare la più frequente comparsa di ipercapnia ed ipossiemia, ma i meccanismi patogenetici responsabili della alterata Ventilazione/Perfusione in queste forme sono gli stessi già indicati per la diminuzione della CFR, cioè la diminuita espansione toracica, la anomala contrattilità diaframmatica e la scarsa mobilità addominale.

A completamento del discorso generale, non bisogna dimenticare l'ulteriore elemento aggravante che il tessuto adiposo viscerale influenza le concentrazioni circolanti di IL6, TNF-alfa, leptina e adipectina. Queste citochine possono dar luogo ad una flogosi che influisce negativamente sulla funzionalità polmonare" e, quindi, coe-

siste una componente infiammatoria cronica sistemica da non sottovalutare, oltre alla ben nota componente meccanica. (11, 12, 13, 14, 15).

#### METODI DI MISURAZIONE

L'indice di massa corporea (IMC) [in inglese BMI (body mass index)] detto anche indice di Adolphe Quetelet, è comunemente utilizzato negli studi clinici per la sua praticità e viene calcolato come peso in chilogrammi diviso dal quadrato dell'altezza in metri (Fig. 9, 10).

In effetti, però, esso non dà alcuna indicazione sulla reale distribuzione corporea dei grassi e, in particolare, non distingue fra massa grassa e massa magra.

Comunemente esistono due modi diversi di distribuirsi del grasso corporeo. Classicamente, infatti, vengono riconosciuti due modelli nettamente distinti,

$$\text{BMI} = \frac{\text{peso (Kg)}}{\text{altezza}^2 (\text{m}^2)} \quad \text{Fig. 9}$$

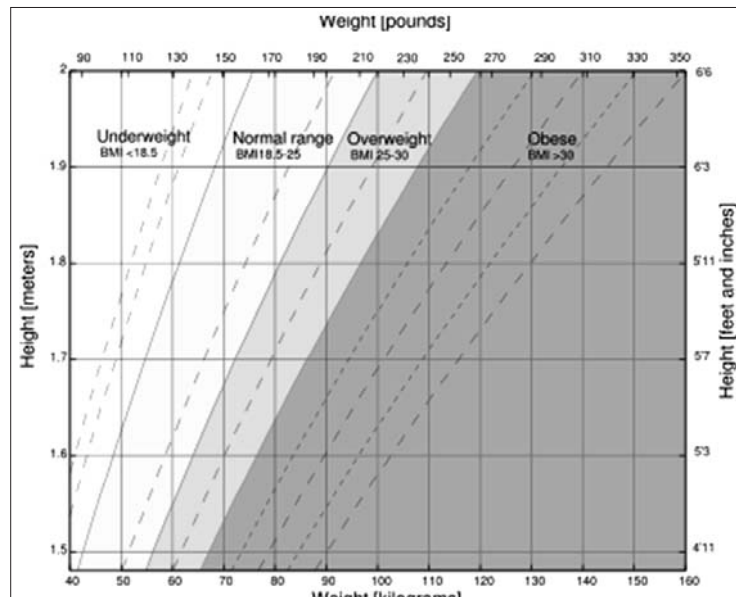


Fig. 10

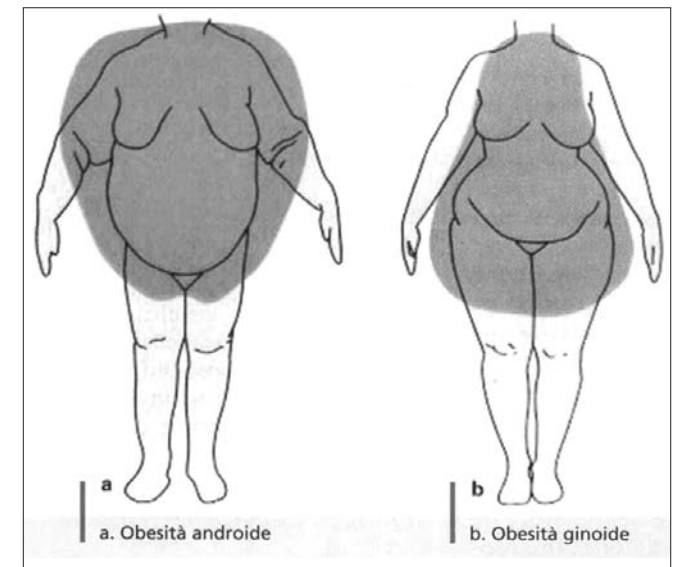
che vanno sotto il nome di "adiposità androide" e di "adiposità ginoide" (Fig. 11). Essi sono catalogati in base al pattern di distribuzione del grasso corporeo, dislocato in maniera tale da richiamare l'immagine di una mela, "obesità a mela" o quella di una pera, "obesità a pera", come descritto per la prima volta, con una felicissima intuizione, da Vague nel 1947 (16, 17).

La dislocazione addominale adiposa a forma di mela che esprime la presenza di depositi lipidici prevalentemente in sede centrale, addominale, ("pattern centrale"), è più pericolosa e più predisponente alle malattie metaboliche ed è più comune nell'uomo, mentre la forma a pera è metabolicamente protettiva ed è più comune nelle donne, con depositi adiposi prevalenti in sede periferica ("pattern periferico"). (Fig. 12).

Il grasso viscerale, che si accumula all'interno della parete addominale, rappresenta un rischio più elevato rispetto al grasso depositatosi nel tessuto sottocutaneo, ai fianchi e nelle sedi glutee o alle cosce.

Si parla di obesità viscerale quando la circonferenza addominale, misurata alla vita, è superiore a 102 cm. negli uomini e 88 cm. nelle donne.

La misurazione è molto semplice utilizzando un banale metro a nastro flessibile da sartò. In piedi, ad addome scoperto e dopo



aver slacciato la cintura dei pantaloni, si. posiziona il metro ai fianchi, al di sopra della cresta iliaca ed al di sotto dell'ultima costa (in una zona intermedia tra i due estremi), parallelamente al pavimento, e si prende la misura solo con l'addome rilassato e alla fine della espirazione.

Fatta questa semplice manovra, è facile rispondere alla domanda cruciale: SONO UNA MELA O SONO UNA PERA?



Fig. 12

Nel pattern centrale la circonferenza della vita (e/o il suo rapporto con la circonferenza ai grandi trocanteri) è **inversamente proporzionale ai volumi polmonari statici**, cosa che non si verifica con il pattern periferico.

Lo studio IDEA (Intern Day Evaluat Abdominal Obesity, Circulation) conferma che elevati valori di giro vita si correlano strettamente con le patologie cardiovascolari e con il diabete, e sono indipendenti dall'indice di massa corporea (BMI o IMC) e dall'età (18).

“Gli indici di adiposità addominale (circonferenza della vita, rapporto vita-fianchi e altezza addominale misurata in posizione supina) sembrano, quindi, rappresentare il miglior indice di predizione della funzionalità polmonare, anche rispetto al peso corporeo e all'indice di massa corporea (IMC), che sono ritenuti indici di adiposità totale”.

“L'altezza addominale, tra gli altri parametri, viene considerata, da alcuni Autori, il miglior indice di grasso viscerale (il deposito di grasso metabolicamente attivo) e, pertanto, essa risulta essere il miglior marker tra quelli della adiposità addominale”, che sono inversamente correlati con la funzionalità polmonare (FEV1 e FVC)”. (6)

L'adiposità addominale, infatti, può ostacolare la discesa del diaframma e limitare la espansione polmonare, a differenza della adiposità totale, che può essere distribuita anche in altre sedi (glutei, cosce, etc..) e che, solo in alcuni casi, può interferire con la funzione della parete toracica.

Anche l'indice di massa magra (fat-free body mass index - FFMI) fornisce informazioni aggiuntive rispetto al BMI in quanto riflette meglio la massa della muscolatura scheletrica, che è cruciale per mantenere una buona capacità d'e-

sercizio fisico e una buona tolleranza allo sforzo, capaci di limitare la inattività del paziente. Inattività che tanto contribuisce alla progressiva ipotrofia muscolare, alla depressione ed al peggioramento della qualità di vita.

I metodi per la misurazione dell'FFMI sono:

- la plicometria cutanea
- la risonanza magnetica
- la diluizione del deuterio
- l'impedenziometria (impedenza bioelettrica)

La impedenziometria misura la differente capacità di conduzione di una corrente alternata quando essa attraversa i tessuti grassi, rispetto a quelli magri.

#### RISCHI “RESPIRATORI” ASSOCIATI ALL'OBESITÀ E QUADRI CLINICI CORRELATI

I rischi di patologia respiratoria associati all'obesità sono frequenti e variegati e l'obesità/sovrappeso è notoriamente abbinata ad un rischio relativo fortemente aumentato (> 3) per:

- insufficienza respiratoria
- apnee ostruttive durante il sonno
- ipoventilazione notturna
- ipoventilazione anche da sveglia

Naturalmente, quindi, ci si aspetta che l'obesità sia abitualmente associata ad una mortalità aumentata per malattie respiratorie, come mediamente avviene nell'incrementato rischio cardio-vascolare.

#### CENNI SULL'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA

Il segreto di una normale respirazione e di una corretta ossigenazione consiste nel mantenimento di una buona ventilazione e di un giusto rapporto tra ventilazione e perfusione (V/P).

L'obiettivo principale è reclutare tutti gli alveoli chiusi e ventilarli rispettando la perfusione.

Quando parliamo di ventilazione intendiamo, ovviamente, la ventilazione alveolare la cui diminuzione determina insufficienza respiratoria per deficit “ventilatorio” e provoca classicamente ipossiemia ed ipercapnia.

Un paziente normale che respiri con una frequenza (RR) di 16 atti respiratori al minuto e un volume corrente (VC) di 500 cc, avrà 8 Litri di aria mobilizzata in un minuto (ventilazione minuto), di cui, però, solo 5600 esprimono la ventilazione alveolare effettiva o efficace ( $\dot{V}_A$ ) ed i restanti 2400 cc sono rappresentati dallo spazio morto ( $\dot{V}_D$ ) (valore ottenibile moltiplicando i 150 cc di spazio morto di ogni singolo atto respiratorio, per i 16 atti respiratori al minuto). Questo spazio morto ventilatorio, detto “anatomico”, è rappresentato dalle prime vie aeree di conduzione dell'aria (trachea e grossi bronchi) che non hanno alveoli e che comunque non partecipano agli scambi gassosi (fig. 13).

Al contrario, un paziente obeso (con obesità centrale o addominale) respira intuitivamente con atti respiratori meno profondi, più corti e superficiali, anche se più frequenti. Ne avrà di conseguenza che anche se effettua, per es., 24 atti respiratori al minuto (ma con un volume corrente più piccolo, per es. 350 cc) egli, mobilizzerà una maggiore quantità di aria (8400 cc) ma avrà una ventilazione alveolare ridotta (4800 cc) ed un incremento della quota “spazio morto” (3600 cc) che non partecipa agli scambi gassosi e, quindi,

inutile dal punto di vista della ossigenazione. Il tutto, anche, con un maggiore dispendio di energia (Fig. 13).

Inoltre la ossigenazione peggiora se esiste anche una condizione di alterato rapporto ventilazione / perfusione. In questi casi aumenta quello spazio morto che viene definito “fisiologico”, con il quale si intendono quelle aree di parenchima polmonare che sono ventilate in assenza di perfusione. Ne conseguono scambi gassosi inefficaci e, in definitiva, insufficienza respiratoria cronica.

E' importante, quindi, ai fini di una ottimale ventilazione far aumentare ai pazienti la profondità del respiro e non il numero degli atti respiratori (ovviamente non oltre un certo limite). Infatti, sempre analizzando la figura 8, si vede chiaramente che anche una sovradistensione alveolare eccessiva, con un aumento della CFR, comporta l'aumento delle resistenze vascolari polmonari con peggioramento del quadro clinico.

L'alveolo iper-insufflato determina

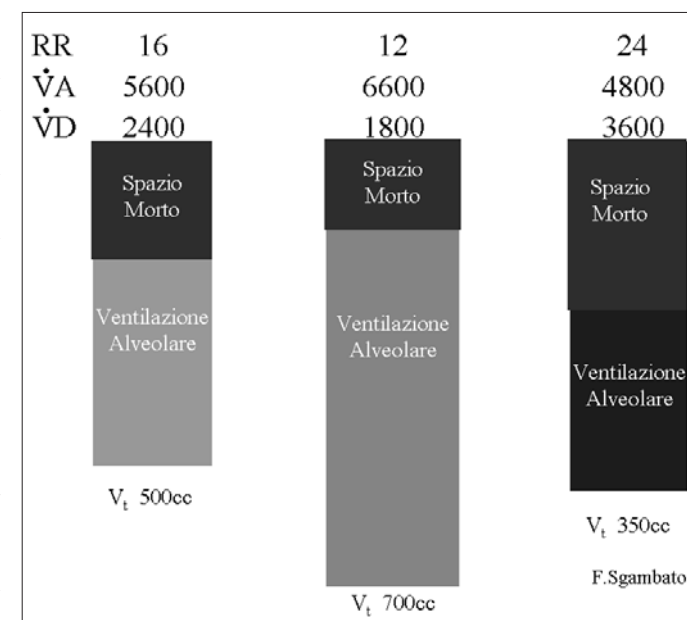


Fig. 13

compressione sul capillare peri-alveolare e genera ipo-perfusione, come avviene nella BPCO. In questi casi la limitazione cronica al flusso aereo e la sovradistensione alveolare determinano una ventilazione disomogenea. Si possono avere zone alveolari ventilate ma scarsamente per fuse oppure perfuse ma scarsamente ventilate, per cui in definitiva si realizza una alterazione del rapporto ventilazione - perfusione.

Questo rapporto ottimale, invece, è il "fortilizio da difendere" ed il segreto è nel saper mantenere o ripristinare un giusto equilibrio tra queste due funzioni.

**Si intuisce, quindi, quanto si possa essere inefficaci sia insufflando troppo che insufflando poco.**

La ventilazione, pertanto, è un'arte sottile e necessita di continuo monitoraggio, che oggi può essere attuato con maggiore facilità grazie all'utilizzo dei saturimetri e dell'emo-gasanalisi, i quali ci confermano se le manovre effettuate siano state realmente efficaci. È opportuno sottoporre ad emogasanalisi i pazienti con una saturazione ( $SpO_2$ ) < 92%, misurata con il pulsossimetro.

Quando la  $PaO_2$  diminuisce, inizialmente la  $PCO_2$  non aumenta come ci si aspetterebbe, anzi si abbassa al di sotto dei valori normali per effetto della iperventilazione (Fig. 14). Peggiorando

la situazione clinica, la curva della  $PCO_2$  tende all'inversione e torna ai valori normali, trasmettendo una ingannevole impressione di miglioramento. Questo è un momento clinico molto critico che non va sottovalutato perché può essere l'anticamera del peggioramento rapido (Fig. 14).

In questi casi, la stella polare di riferimento è rappresentata dalla saturazione dell'emoglobina e dalla pressione dell'ossigeno arterioso, che possono continuare ad abbassarsi e fanno intuire il peggioramento clinico.

La cosa più importante, infatti, è correggere l'ipossiemia, ma è buono ricordare che non è l'ipossiemia il parametro più affidabile.

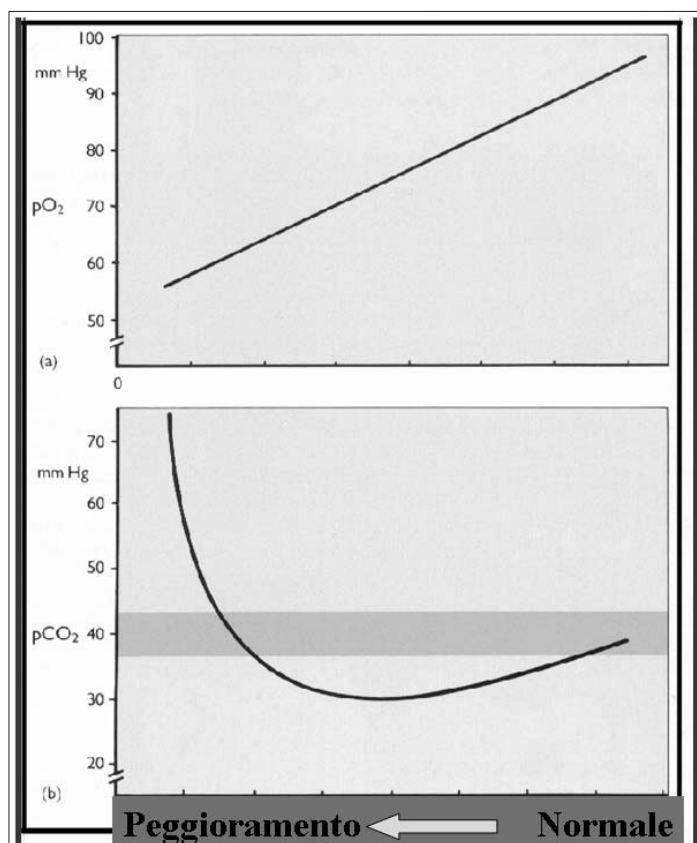


Fig. 14

Quello che conta è la saturazione dell'emoglobina, che non deve scendere sotto il 90%. Talvolta il 90% si raggiunge anche con una  $PaO_2$  inferiore al 50%.

#### APNEE OSTRUTTIVE DURANTE IL SONNO E IPOVENTILAZIONE

La nomenclatura, nell'ambito di queste patologie, è troppo affollata e si possono annoverare molteplici dizioni diverse:

- sindrome delle apnee ostruttive nel sonno
- sindrome delle apnee notturne
- sindrome delle apnee nel sonno
- apnee morfeiche
- roncopatia
- malattia dei russatori
- sleep apnea syndrome
- osas
- osa
- Sas
- sindrome ipoventilazione notturna
- sleep hypoventilation syndrome (shvs)
- sindrome di Pickwick
- sindrome obesità - ipoventilazione
- obesity - hypoventilation syndrome (ohs)

Esse sembrano tante patologie, nominalmente diverse, ma, in pratica, sono riconducibili a tre soli quadri clinici, che proveremo a delineare brevemente nelle loro caratteristiche essenziali:

- 1) La Sindrome dell'apnea notturna (obstructive sleep apnea - OSAS)
- 2) La Sindrome da ipoventilazione alveolare notturna
- 3) La Sindrome da ipoventilazione alveolare anche diurna, meglio definita "Sindrome obesità - ipoventilazione"

#### 1) Sindrome dell'apnea notturna (obstructive sleep apnea syndrome - OSAS)

Tale quadro clinico si caratterizza sinteticamente per:

- Accumulo di tessuto adiposo nelle regioni laterali del collo
- Scivolamento posteriore della lingua
- Ostruzione delle **vie aeree superiori** a livello del faringe
- Peggioramento del flusso aereo
- Desaturazione ossi - emoglobinica
- Risveglio improvviso
- Anomalie del ritmo cardiaco

Anche l'obesità, spesso, si associa ad una condizione ostruttiva delle **vie aeree superiori** ed è, quindi, capace di determinare la "sindrome dell'apnea notturna". Infatti gli obesi comunemente presentano:

- russamento abituale
  - macroglossia
  - palato ogivale
  - circonferenza del collo aumentata (>40 cm.)
  - iperglobulia (aumento dell'ematocrito)
  - ipertensione arteriosa
- ma non è obbligatorio essere obesi o sofferenti di BPCO per avere tale sindrome.

Nell'immaginario generale, poi, l'OSAS viene spesso associata all'idea di ostruzione bronchiale cronica e/o all'insufficienza respiratoria ma, al contrario, essa raramente è causa di insufficienza respiratoria (solo nel 15 % dei casi in alcune statistiche) mentre può essere correlata ad altre patologie (insufficienza cardiaca, ictus, sindrome metabolica, etc.) oltre alla ben nota associazione con l'alta incidenza di incidenti automobilistici. [19], [20], [21],



## 2) **Sindrome da ipoventilazione alveolare notturna.**

Questa forma patologica si caratterizza essenzialmente per:

- Alterazioni della funzionalità diaframmatica
- Alterazioni della funzione respiratoria
- Ipercapnia notturna
- **Cefalea al risveglio**
- Sonnolenza diurna
- Ridotta vigilanza
- Ipertensione polmonare
- Cuore polmonare cronico
- Riduzione gittata cardiaca
- Acidosi respiratoria
- Alcalosi metabolica

## 3) **Sindrome da ipoventilazione alveolare cronica, anche diurna. Sindrome Obesità-ipoventilazione (OHS)**

Il combinarsi delle sottostanti modifiche funzionali respiratorie comporta l'emergere clinico della cosiddetta Sindrome da ipoventilazione alveolare cronica:

- Ridotta espansione polmonare
- Ridotto volume respiratorio diminuita capacità polmonare totale diminuita capacità vitale forzata diminuito VEMS
- Aumentato lavoro dei muscoli respiratori
- Ipoventilazione alveolare cronica
- Ridotto rapporto Ventilazione / Perfu-sione
- Aumentato shunt veno / arterioso
- Ipercapnia cronica
- Ipossiemia cronica

Quando si realizzano queste condizioni concordanti, associate anche con l'obesità, si verifica la Sindrome completa che va sotto il nome di "Sindrome obesità - ipoventilazione" (OHS), individuabile facilmente in base ai seguenti CRITERI DIAGNOSTICI riconosciuti:

- Obesità - Indice di massa corporea (BMI)  $\geq 30$  Kg / m<sup>2</sup>

- Ipercapnia: PaCO<sub>2</sub> > 45 mm Hg cronica diurna (da svegli)
- Disordini del respiro correlati al sonno
- Russamento rumoroso
- Cefalea mattutina
- Assenza di altre cause note di ipoventilazione (per es., una severa BPCO)
- Ipossiemia cronica
- Ipersonnolenza anche diurna

Nelle fasi più avanzate della malattia possono comparire: policitemia, cianosi, insufficienza ventricolare destra e cuore polmonare cronico.

Solo pochi obesi [classificati in base al solo indice di massa corporea (BMI)] hanno ipoventilazione cronica e non tutti i soggetti obesi hanno apnee notturne, come pure pochi obesi hanno ipercapnia diurna (da svegli) e solo una minoranza di essi sviluppa la Sindrome obesità-ipoventilazione (OHS).

L'incidenza di questa forma clinica aumenta in quegli obesi che hanno una circonferenza addominale aumentata, espressione di presenza di adiposità "viscerale". [22], [23], [24]

### LA SINDROME DI PICKWICK

Una forma particolare di ipoventilazione alveolare cronica è la Sindrome di Pickwick (riferita a Joe, il ragazzo grasso del romanzo di Dickens) nella quale esiste l'incapacità dei centri respiratori di rispondere adeguatamente ad un aumento di concentrazione della CO<sub>2</sub> (forse per lesione dei chemorecettori bulbari?).

Tale Sindrome si caratterizza per:

- Obesità (ma non obbligatoria)
- Sonnolenza diurna
- Ipoventilazione
- Respiro frequente e superficiale (talvolta periodico)
- Cianosi (faccia pletorica)
- Cuore polmonare

La sindrome di Pickwick è stata una delle

prime forme di apnea da sonno ad essere descritta, ma è sempre bene precisare che tale Sindrome rappresenta una patologia profondamente diversa dall'OSAS.

La patologia, cosiddetta di Pickwick, invece, è inquadrabile, dal punto di vista clinico, tra le varie forme della meno famosa "Sindrome obesità-ipoventilazione" con ipercapnia anche diurna (OHS).

L'ipoventilazione è indipendente dal "fenomeno apnee" e comunque non è correggibile. Questa condizione è alla base della "vera" sindrome di Pickwick

Essa, infatti, comunemente viene considerata correlata ad una incapacità dei centri respiratori di rispondere adeguatamente ad un aumento di concentrazione della CO<sub>2</sub> e può essere connessa a lesioni organiche di varia natura del troncoencefalo e dell'ipotalamo, in cui si possono riscontrare fame, aumento di peso e sete eccessiva.

### Orientamenti fisiopatologici più attuali

Questa problematica della eccessiva sonnolenza è argomento frequente negli ultimi congressi ed è diventato uno dei campi di interesse maggiore tra i Pneumologi, gli Internisti ed i Neurologi, che sempre più si occupano di "sindrome dell'apnea ostruttiva del sonno" (OSAS), di polisonnografia e di patologie correlate o assimilabili..

Recentemente, la patogenesi della forma comune di Sindrome obesità-ipoventilazione (OHS) viene considerata ascrivibile ad una alterazione del **sistema leptina/adiponectina** (uno dei tanti delicati equilibri, abbastanza misconosciuti, e di cui si parla poco o quasi mai).

**Le leptine, (dalla radice greca leptos che significa magro, sottile, minuto)** scoperte nel 1994 da Jeffrey M Friedman [25], [26], sono ormoni prodotti dagli

adipociti circolanti e il loro aumento negli obesi stimola i recettori dell'ipotalamo per sopprimere l'appetito, limitare l'assunzione di cibo ed aumentare il dispendio energetico dell'organismo.

A livello del sistema nervoso centrale la leptina agisce causando nell'animale un senso di sazietà ed, infatti, essa si ritrova legata specificatamente alle membrane delle cellule dell'ipotalamo, in cui risiede appunto il cosiddetto centro della sazietà.

Nello stesso momento, però, la leptina agisce anche sui centri respiratori centrali per stimolare la ventilazione, per cui una sua deficienza è stata associata alla ipoventilazione cronica ed esiste qualche evidenza che l'ipossia induca la promozione del gene della leptina).

Praticamente negli obesi (in cui l'aumentata adiposità addominale riduce meccanicamente le escursioni diaframmatiche e la ventilazione alveolare) **la leptina svolge un provvidenziale ruolo difensivo**, stimolando la ventilazione centrale e mantenendo un suo adeguato livello in rapporto al grado di obesità

Questa condizione fisica di obesità viscerale, infatti, è associata con livelli elevati di leptina, il che spiega il sistema con il quale viene mantenuta la eucapnia nella maggior parte degli individui in soprappeso-obesi, ma che ancora conservano i sistemi di feedback e controllo neuro-endocrino.

In caso di deficit di sintesi della leptina, oppure di resistenza recettoriale alla leptina stessa, si creano le condizioni per una ridotta ventilazione e si spiega il suo coinvolgimento nella patogenesi della Sindrome Obesità Ipoventilazione (OHS - Obesity Hypoventilation Syndrome). [27], [28], [29], [30]

La leptina circolante aumenta in correlazione con la insulino-resistenza, non

solo in caso di obesità viscerale ma anche indipendentemente dal grado di adiposità totale, mentre i livelli di un altro piccolo ormone, **la adiponectina**, si riducono in condizioni di insulino-resistenza, a ulteriore conferma di un suo antagonismo funzionale in un equilibrio dettato dalle condizioni metaboliche.

**L'adiponectina, infatti**, è un peptide di recente scoperta prodotto esclusivamente dal tessuto adiposo e sembra avere attività opposte ed in equilibrio con quelle della leptina. Esso, infatti, viene abbondantemente secreto nel torrente circolatorio in caso di diminuzione del grasso viscerale ed i suoi livelli circolanti risultano inversamente proporzionali al grado di adiposità. [31] [32]

Non è fantascientifico, quindi, ipotizzare una relazione tra insulino-resistenza e iperleptinemia, così come tra insulino-resistenza e ipo-adiponectinemia in una bilancia complessa integrata con gli altri fattori del metabolismo.

Infatti, la **OBESITÀ CENTRALE** (ovvero splancnica-viscerale o androide) è noto che sia correlata ad alcune alterazioni metaboliche:

- ridotta tolleranza al glucosio
- insulino-resistenza
- iperinsulinemia
- ipertrigliceridemia
- ipertensione arteriosa

che costituiscono la ben nota "sindrome plurimetabolica" o sindrome X, in cui si va ad intrecciare anche l'equilibrio leptina / adiponectina rendendo tutto ancora più complesso.

Da quanto riferito fin'ora è facile dedurre che il tessuto adiposo, ed **in particolare quello viscerale che è tributario diretto della vena porta**, rappresenta un vero e proprio organo endocrino. [31] ed è interconnesso anche con il sistema immunitario. Basti pensare che

esso, oltre a produrre adipochine, secerne anche numerose citochine e chimo-chine, mentre i livelli circolanti di leptina correlano strettamente con la Proteina C Reattiva e con il Tumor Necrosing Factor. Secondo alcuni Autori la Leptina stessa sarebbe anche una citochina attiva nelle malattie auto-immunitarie e nelle allergie, e sicuramente implicata in azioni integrate con il sistema immunitario. [33]

Passando alle questioni terapeutiche, un aspetto particolare della sindrome Obesità-Ipoventilazione è rappresentato dal drammatico miglioramento della sintomatologia con il solo calo ponderale, come già era stato messo in evidenza da Burwell: "many aspects of this syndrome could be reversed by a sufficient loss of body weight" ("molti aspetti di questa sindrome potrebbero diventare reversibili con una sufficiente riduzione del peso corporeo"). [4]

Nello stesso tempo, bisogna sottolineare il fatto che alcuni di questi pazienti vengono trattati in modo inappropriato, utilizzando il solo supplemento di ossigeno, senza badare a correggere la ipoventilazione e la obesità che sono alla base della ipercapnia e della successiva ipossiemia.

In molti casi è richiesto, tra l'altro, anche il supporto ventilatorio [34], [35], [36], [37]

I provvedimenti sequenziali vanno dal calo di peso dietetico e post-esercizio fisico, alla CPAP, alla BiPap, al calo di peso mediante chirurgia, fino alla tracheostomia con ventilazione assistita.

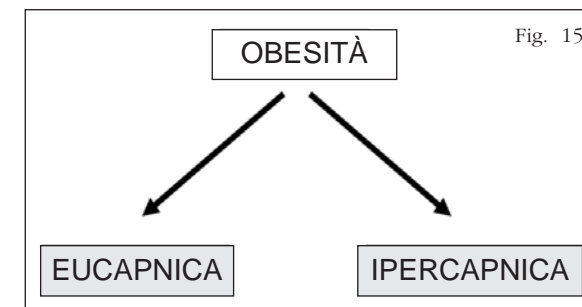
Un altro aspetto importante da sottolineare è che non sempre la sola obesità è causa della ipoventilazione, per cui vanno sempre escluse le altre patologie croniche che ne possono essere responsabili, o che possono agire quali concause insieme all'obesità, e che non devono

essere mai sottovalutate ma trattate in contemporanea (per es., una sottostante malattia polmonare, le cifoscoliosi, le miopatie, numerose condizioni neuropatiche, l'anormalità del controllo centrale del respiro, accidenti cerebrovascolari, paralisi diaframmatiche, ipotiroidismo, etc...).

#### CONCLUSIONI SINTETICHE

Volendo fare una sintesi definitiva nella confusione terminologica attuale, con troppe sigle e troppe definizioni, per esprimere le stesse patologie o forme cliniche apparentemente simili [quali per es., sindrome delle apnee ostruttive nel sonno, sindrome delle apnee notturne, sindrome delle apnee nel sonno, apnee morfeiche, roncopatia, malattia dei russatori, sleep apnea syndrome, osas - osa - sas, sindrome ipoventilazione notturna, sleep hypoventilation syndrome (shvs), sindrome di Pickwick, sindrome obesità -

ipoventilazione, obesity - hypoventilation syndrome (ohs)] è opportuno fare innanzitutto distinzione tra un tipo di obesità con normocapnia ed una obesità con ipercapnia. (Fig. 15)



Le OSAS presentano, quasi tutte, valori normali della PaCO<sub>2</sub>, le forme di "obesità-ipoventilazione - OHS presentano sempre ipercapnia, mentre le cosiddette forme di "Overlap syndrome" (associazione tra OSAS e COPD) possono presentarsi sia con normocapnia che con ipocapnia o ipercapnia (Fig. 16) [38].

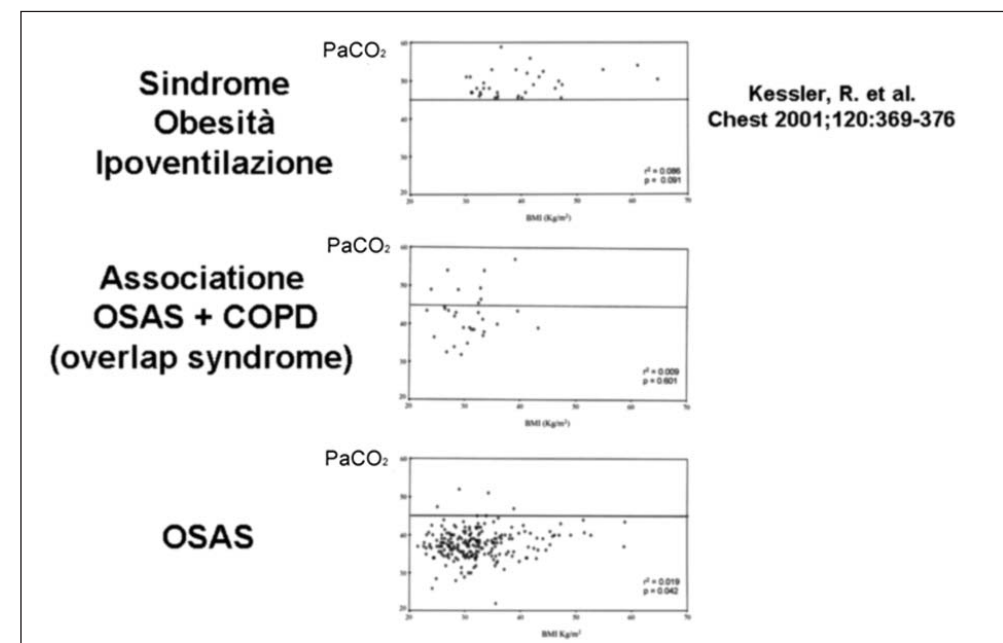


Fig. 16 - Relazione tra BMI e PaCO<sub>2</sub>. - La linea orizzontale indica il livello di PaCO<sub>2</sub> (45 mm Hg) oltre il quale il paziente è ipercapnico



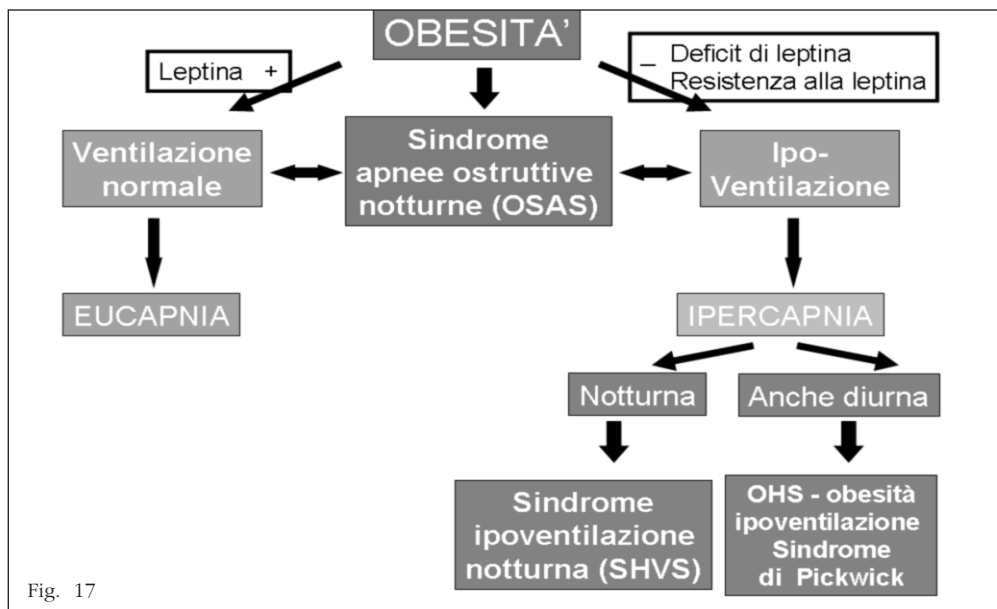


Fig. 17

La Fig. 17, poi, è un tentativo di sintetizzare le diverse entità cliniche attualmente riconosciute essenziali in questo ambito, con le diverse spiegazioni patogenetiche in base alla sintesi o meno della leptina ed in base alla efficacia della sua azione recettoriale.

#### LA MAGREZZA NELLE MALATTIE RESPIRATORIE

Il calo di peso non spiegabile nei pazienti con BPCO e/o con enfisema polmonare può essere attribuito a molteplici anomalie nutrizionali:

- alterazioni dell'introito calorico,
- alterazioni del metabolismo basale,
- alterazioni della composizione corporea, ma, in particolare, esso si caratterizza, innanzitutto, per la perdita della massa muscolare magra.

Spesso si tratta di vera e propria cachessia, piuttosto che di malnutrizione, e le spiegazioni possibili sono molteplici.

L'aumentato metabolismo basale (cui non segue un aumentato introito calorico, con

conseguente calo ponderale finale) viene spiegato con l'aumentato consumo di ossigeno dei muscoli respiratori, il che determina un indebolimento dei muscoli stessi e il conseguente alterato scambio dei gas.

L'ipossia tissutale, a sua volta, può apportare il suo contributo, conoscendo bene che lo stress ossidativo causa fatica muscolare e facilita la proteolisi.

Inoltre è sempre più documentato che l'infiammazione sistemica può giocare un ruolo significativo nell'economia generale.

La fisiopatologia della malnutrizione probabilmente non è legata solo al deficit nutrizionale ma anche ad altri fattori, tra cui sempre più spesso si segnala l'azione sistemica di markers flogistici indotti dalle citochine, che inducono a ritenere significativo il ruolo dell'infiammazione cronica sistemica. [12], [13], [14], [15]

Viene dato oggi per acclarato che nella BPCO è insita una componente sistemica che facilita quadri di indebolimento muscolare e di malnutrizione fino alla cachessia (auto-cannibalismo). La malnu-

trizione, quindi, può divenire "malattia nella malattia ed, infatti, diventa sempre più documentato che vi è una complessa interazione tra infiammazione, leptina e sistema nervoso autonomico, nel mediare cachessia e wasting muscolare scheletrico nei pazienti BPCO.

Notoriamente siamo stati edotti nel corso del tempo, per tradizione scolastica, a ritenere che l'obesità sia abitualmente associata ad una mortalità aumentata, che mediamente deriva da un incrementato rischio cardio-vascolare.

Invece, già nelle forme *lievi e moderate* di BPCO la migliore prognosi si ha nei soggetti di peso normale o in quelli in sovrappeso, mentre il rischio di mortalità aumenta nei pazienti magri.

Nelle forme severe di BPCO, ancora di più, ed in particolare in quelle enfisematose, contrariamente a quanto è comunemente immaginato, la migliore prognosi si osserva proprio nei pazienti in sovrappeso e negli obesi, i quali presentano una migliore sopravvivenza. Questi dati, apparentemente sorprendenti sono stati riportati da numerosi Autori in diverse parti del mondo. [39], [40], [41], [42], [43]

Le spiegazioni parzialmente plausibili, per giustificare questi dati, sono molte, ed anche contraddittorie:

a) gli obesi con BPCO sarebbero meglio protetti dalla diminuzione della massa corporea cellulare, durante i periodi di acuzie della malattia, per merito delle riserve energetiche più alte;

In effetti, quindi, è l'essere sottopeso o il calo di peso (per deplezione nutrizionale o per malnutrizione) a rappresentare un fattore di rischio indipendente per mortalità nei pazienti con BPCO.

Questo fatto è legato prevalentemente alla carenza di massa magra ed alla scarsa quota di muscolatura scheletrica ancora efficace, specie nei pazienti enfisema-

tosi avanzati. L'assenza o la evidente ipotrofia della muscolatura toracica in questi pazienti cronici gravi, così facilmente evidenziabile già al semplice esame obiettivo (Fig. 18) rende conto intuitivamente del maggiore rischio *quoad vitam*



Fig. 18

Il Body-Mass Index (BMI) esprime le conseguenze sistemiche della BPCO ed è un predittore indipendente del rischio di morte, cosicché valori di BMI inferiori a 21 sono associati con una aumentata mortalità (Fig. 19) [39], come è messo in evidenza chiaramente anche nel BODE INDEX di Celli et Al. [40]

L'indice della massa magra (fat-free body mass index - FFMI), come già abbiamo accennato precedentemente, ci può dare delle informazioni aggiuntive rispetto al semplice BMI. Infatti sia il BMI che l' FFMI sono ben correlati con il rischio di mortalità ma, in caso di BPCO, un basso FFMI è correlato ad una mortalità aumentata anche se il BMI è normale.

b) Secondo qualche altro Autore, questi pazienti vengono classificati con un grado di BPCO più severo della realtà

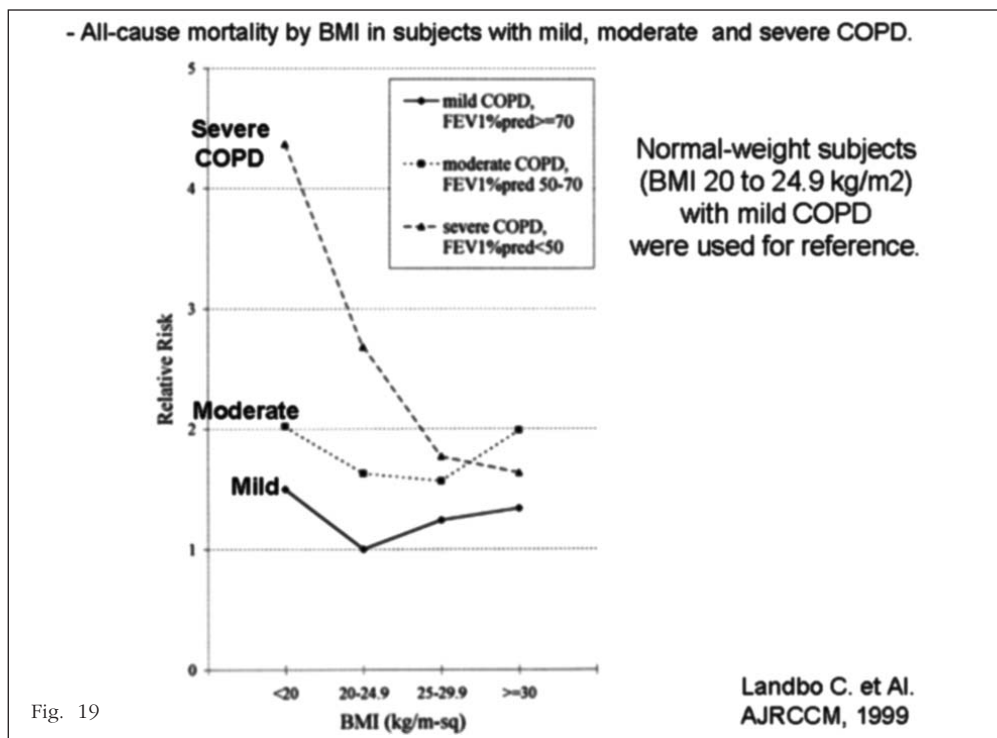


Fig. 19

effettiva ed invece hanno una minore ostruzione bronchiale ed una migliore sopravvivenza, per cui le differenze evidenziate sarebbero falsate da una classificazione (in gruppi di rischio in base al VEMS di partenza) che non tiene conto di questo aspetto cruciale.

c) l'obesità "di per sé" contribuisce ad un più basso VEMS, per cui la catalogazione in gruppi omogenei diventa difficile e questo può inficiare le valutazioni e le risultanze successive;

Altri Autori ancora arrivano a conclusioni diverse, partendo dal segnalare che le carenze nutrizionali non migliorano se si incrementa l'introito calorico. In particolare, nella BPCO non si segnala miglioramento dei parametri antropometrici, della funzione polmonare e della capacità di esercizio dopo un supplemento nutrizionale. [44]

Negli ultimi anni i dati statistici più recenti, provenienti dal mondo pneumologico, tendono a valorizzare la pericolosità della Magrezza, piuttosto che dell'Obesità, nei pazienti BPCO ed anzi, oggi, in Pneumologia la parola d'ordine più attuale è: **"Grasso è bello"**.

Noi siamo portati ad essere più prudenti nel far circolare tali messaggi che, se male interpretati o assorbiti con fretolosità, possono ingenerare comportamenti alimentari controproducenti o finanche dannosi.

In una visione globale "internistica", invece, che non può dimenticare gli effetti deleteri dell'obesità su tutti gli altri apparati, questo messaggio finale convince poco, mentre può essere più accettato, sempre in ambito di Malattie respiratorie", il seguente slogan: **"Magro è brutto" o meglio "Magro è rischioso"**,

mentre l'ideale da tenere come obiettivo ottimale è il peso normale, che rimane sempre quello con il più basso indice di mortalità.

Anche in questi casi l'andamento delle curve statistiche assume il caratteristico profilo ad "U", ove il peso normale, rappresentato dal punto più basso della curva, coincide con la migliore sopravvivenza, che tende a peggiorare sia con il calo del peso (Magrezza) che con il suo aumento (Sovrappeso - Obesità). (Fig. 19, 20) [45]

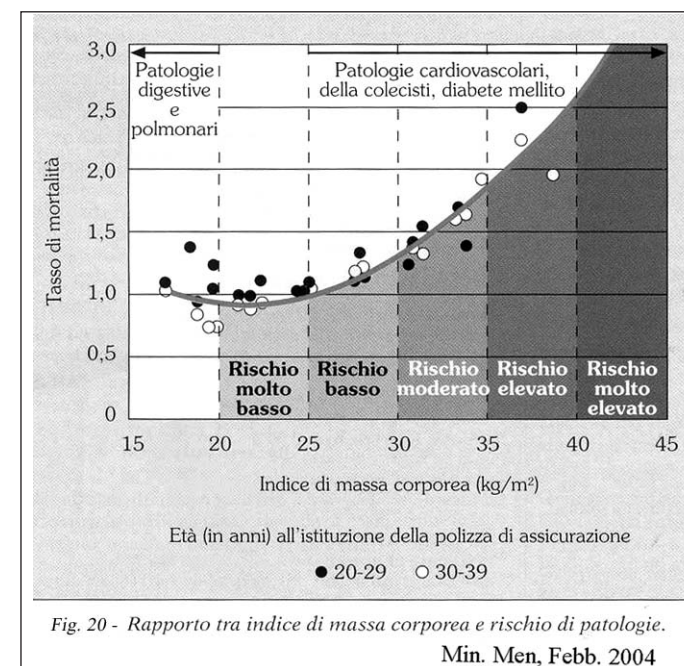


Fig. 20 - Rapporto tra indice di massa corporea e rischio di patologie.

Min. Men, Febb. 2004

Ovviamente, senza dimenticare mai la genetica, che è molto spesso alla base degli stati ponderali e dei comportamenti alimentari, e senza trascurare gli aspetti psicologici che in molti pazienti assumono posizioni predominanti nella strategia della cura.

Conviene sempre ricordare, infatti, che esistono, per tali motivi genetici, "MAGRI SENZA MERITO" e "GRASSI SENZA DEMERITO"

## CONCLUSIONI

Queste analisi e queste incertezze fisiopatogenetiche, apparentemente contraddittorie, ci confermano nella convinzione che dedichiamo troppo poco tempo allo studio degli aspetti nutrizionali: "La malnutrizione (n.d.r.: "o la iper-nutrizione") è scarsamente curata nei reparti sia medici che chirurgici e ciò riflette probabilmente un deficit nel curriculum formativo, considerando atto medico solo l'azione farmacologica o chirurgica, senza prestare pari attenzione

agli aspetti nutrizionali" (R. Antonelli Incalzi, 1995).

Invece appare sempre più chiaro che dobbiamo tutti porre più attenzione ai problemi nutrizionali in eccesso e in difetto.

**"Homo est quod est"** ("l'uomo è ciò che mangia").

Le prospettive nel breve futuro fanno porre molta attenzione alla crescente obesità, ma contemporaneamente richiamano ad un'attenzione anche verso la magrezza, tanto più nel sesso femminile, ove l'associazione tra il

calo ponderale (per diete incongrue) e l'abitudine crescente al fumo può diventare o diventerà di sicuro (o forse è già diventata) una miscela esplosiva nelle nuove generazioni femminili.

Un obiettivo razionale è senz'altro quello di evitare le condizioni di obesità da un lato e tenere sotto controllo le condizioni di malnutrizione (iper o ipo) che meritano ugualmente di essere corrette, badando a non incrementare trop-

po il lavoro respiratorio e minimizzando la produzione di anidride carbonica.

Nello stesso tempo, però, nelle fasi acute di malattia è importante non far mancare l'introito calorico, indispensabile ai fini energetici. In queste condizioni acute non valgono molto quelle precedenti raccomandazioni che impedivano carichi nutrizionali in breve lasso di tempo, per evitare la iperproduzione di CO<sub>2</sub> che aumenterebbe la domanda ventilatoria dissipando il vantaggio nutrizionale.

Come sempre dobbiamo concludere che "in equilibrio stat virtus".

## EPILOGO STORICO

**Tutto colpa di un full d'assi al poker? L'importanza e la curiosità della storia.**

Nel 1956, come già abbiamo detto nel prologo, Burwell et Al. pubblicarono, su American Journal of Medicine, un caso clinico caratterizzato da estrema obesità associata ad ipoventilazione alveolare (come indicato già nello stesso titolo) e coniarono il nome della Sindrome. [4]

Dopo aver citato la descrizione del ragazzo grasso fatta da Dickens, gli Autori procedono a descrivere il loro paziente, un dirigente commerciale di 51 anni, alto 5 piedi e 5 pollici (165 cm) e del peso di 263 libbre (118 kg) (BMI = 43 = obesità maligna), ematocrito 65.

Le sue note anamnestiche riferiscono che era entrato in Ospedale a causa dell'obesità, del senso di stanchezza e della sonnolenza...; egli era abituato a mangiare bene ma non era aumentato progressivamente di peso fino a circa 1 anno prima del ricovero.

Appena aveva cominciato a guadagnare peso, però, i suoi sintomi erano apparsi ed erano diventati sempre più ingravescenti; spesso era sprofondato nel sonno mentre continuava la sua routine

quotidiana e in diverse occasioni aveva avuto finanche brevi episodi sincopali.

Si erano sviluppati persistenti edemi alle caviglie ma, alla fine, fu solo una particolare esperienza di vita, che lo convinse della evidente severità della sua disabilità e lo indusse a ricorrere alle cure ospedaliere.

Il paziente era abituato a giocare a poker una volta a settimana e in quella cruciale occasione gli era capitata una mano di tre assi e due re (un full d'assi); però, essendosi gradualmente addormentato con le carte in mano, non aveva potuto approfittare della favorevole opportunità di gioco e questa disavventura imperdonabile lo aveva convinto a ricoverarsi in ospedale, pochi giorni dopo.

Diversamente dalla consuetudine adottata nelle malattie eponimiche, questa Sindrome non è stata definita con il nome del medico che per primo l'ha descritta, bensì è stata così denominata in ricordo del personaggio inventato (o meglio descritto) da Charles Dickens, che si caratterizzava per la seguente combinazione di segni e sintomi: **obesità, sonnolenza, ipoventilazione, faccia pletorica.**[2]

Forse proprio per questa scelta semantica insolita, che aveva prediletto la notorietà del nome "Pickwick", tale sindrome è diventata tra le più note. Il personaggio, descritto nel libro di Dickens, può a buon titolo essere l'emblema paradigmatico di questa patologia, che si presenta non solo perché il paziente è in sovrappeso (condizione frequentemente presente ma non esclusiva per etichettare il quadro clinico), ma soprattutto perché la sua funzionalità respiratoria è compromessa, causando una progressiva ipercapnia con conseguente sonnolenza improvvisa, anche nel mezzo di una conversazione o finanche durante i pasti o nel bel mezzo di una rappresentazione musicale.

**Non tutti, però, sono d'accordo sull'attribuzione a Burwell [4] della primogenitura nell'inventare il termine di "Sindrome di Pickwick".**

In effetti, Guilleminault C. [46] è di parere diverso sulla prima paternità nella descrizione dei sintomi caratteristici della Sindrome ed attribuisce al grande William Osler il merito di aver coniato per primo il termine "Pickwickian", in relazione all'obesità associata a disturbi respiratori, nel suo libro: Osler William – The Principles and Practice of Medicine, ottava edizione, 1918. [47]

Un altro autore, Tjorstad [48] riferisce che lo stesso William Osler, già nel 1906, in una precedente edizione, avrebbe scritto testualmente: **"A remarkable phenomenon associated with excessive fat in young persons is an uncontrollable tendency to sleep - like the**

**fat boy in Pickwick.... I have seen one instance of it".**

("Un fenomeno da sottolineare, associato con eccesso di grasso in persone giovani, è una incontrollabile tendenza al sonno, come il ragazzo grasso in Pickwick... Io ne ho visto un caso clinico"). [49]

Di questa citazione non abbiamo la prova diretta, mentre siamo riusciti a procurarci la documentazione originale della IV Edizione del libro di Osler del 1901, dove nel Capitolo VIII dedicato all'obesità Egli scrive testualmente: **"An extraordinary phenomenon seen occasionally in excessively fat young persons is an uncontrollable tendency to sleep". (Fig. 21) [50]**

("Uno straordinario fenomeno visto occasionalmente in persone giovani eccessivamente grasse è una incontrollabile tendenza al sonno"), ma ancora non

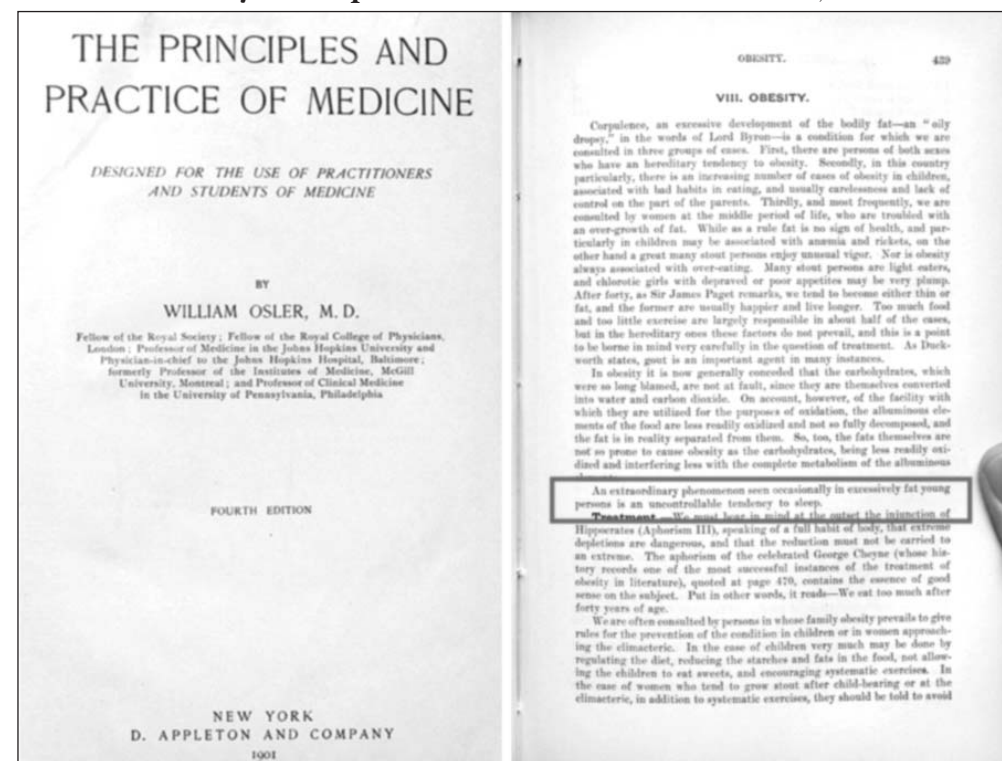


Fig. 21



si fa riferimento a Pickwick, che, a detta di Tjorstad, verrebbe nominato specificamente nella ottava edizione del 1906 (ma non ne abbiamo una prova diretta).

Di parere ancora diverso è l'autore Bray G.A. [2] il quale è convinto che si debba anticipare di molti anni, rispetto ad Osler, la data della creazione della terminologia della Sindrome. Egli dice: "L'introduzione nella letteratura medica del nome Pickwick e la sua associazione con la sindrome dell'obesità e della sonnolenza diurna, può essere fatta risalire ad un commento verbale espresso sul caso clinico presentato da Caton R., nel 1889, alla Società Clinica di Londra. [51]

Il Professor Christopher Heath, Presidente della Società, durante la discussione in aula, alluse al caso classico del ragazzo grasso descritto nel "The Pickwick Papers" e, quindi, a questo Autore viene attribuito il merito di avere fatto, per primo, l'associazione mentale.

Lo stesso Bray dice anche che: "Bramwell B. [52], oltre venti anni più tardi nel 1910, pubblicò un caso clinico di un ragazzo grasso di 17 anni e scrisse: "Egli presenta in grado minore una condizione simile al Ragazzo Grasso in Pickwick - tutte le volte che si siede sembra andare a dormire. Egli è un fattorino e mentre guida spesso cade nel sonno a cassetta".

Anche l'autore Lavie P. [53] concorda che "The coining of the term "pickwickian" ("Il conio del termine "di Pickwick") è avvenuto, nel 1889, con il caso clinico presentato da Caton in due occasioni [51], [54]. Egli stesso riferisce pure che "Mitchell S. W. nel 1890 [55] definì uno specifico disordine del sonno, quello dovuto a "failure of the chest and diaphragmatic movements" ("insufficienza dei movimenti della parete toracica e

del diaframma"), praticamente indicando alcune caratteristiche della fisiopatologia della Sindrome.

Sempre nello stesso anno 1889, Morison A. presentò un caso di "Sonnolenza con cianosi curata con massaggio" [56]

Qualche autore più recente, Kryger M. H. [57] ricorda che, prima del ragazzo Joe di Pickwick, altri personaggi, anche mitologici, hanno sofferto di una patologia analoga in tempi remoti, come, per esempio, egli cita: "Dionisio (nato nel 360 a. C. - morto?), tiranno di Eracleia in Pontus nell'era di Alessandro il Grande, era così grasso che aveva difficoltà a respirare. Si addormentava durante le udienze del popolo e lo svegliavano mediante l'ausilio di aghi affilati che infilzavano nella sua pelle" [58], [59] [60] oppure come "Magas, Re di Cirene (morto nel 258 a. C.), che aveva masse mostruose di grasso che lo portarono alla morte per soffocamento". [59]

Rimanendo in tema storico, ma questa volta riferito alla sleep apnea, Lavie P. [53] attribuisce la prima descrizione, di quello che noi chiamiamo sleep apnea, ad un lavoro di Broadbent del 1887 su The Lancet [61] oppure a Mitchell nel 1890. [55]

Senza dimenticare, però, come brillantemente ci ricordano Enzi G. et Al. [62], che già l'italiano Giovanni Battista Morgagni nel suo "De Sedis et Causis Morborum per Anatomen Indagata" del 1765, cioè oltre 240 anni fa, fu capace di identificare un accumulo di grasso intra-addominale e mediastinico negli obesi androidi. Egli "descrisse chiaramente la associazione tra obesità viscerale, ipertensione, iperuricemia, aterosclerosi e **sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno**, molto prima del riconoscimento moderno di questa Sindrome" [60] [63]

#### BIBLIOGRAFIA CONSIGLIATA

[1] Dickens C. - The Posthumous Papers of the Pickwick Club. Ed. Chapman, London, 1837.

[2] Bray G. A. - What's in a Name? Mr. Dickens' "Pickwickian" Fat Boy Syndrome. Obesity Research Vol. 2, 4, 380 - 383, 1994.

[3] Waugh A. - The fat boy. In: A Pickwick Portrait Gallery. Ed. Charles Scribner's Sons, New York, 188 - 202, 1936.

[4] Burwell C. S., Robin E. D., Whaley R. D., Bickelmann A. G. - Extreme obesity Associated With Alveolar Hypoventilation; a Pickwickian Sindrome. Am J Med, 21 (5): 811-818, 1956; reprinted in Obesity Research Vol. 2, 4, 390 - 397, 1994.

[5] Sgambato F. - I primi cinquant'anni della Sindrome di Pickwick: tutto merito di un full d'assi al poker". Pneumorama, 2, 62-66, 2007.

[6] Carey IM, Cook DG, Strachan DP. The effects of adiposity and weight change on forced expiratory volume (FEV) decline in a longitudinal study of adults. Int J Obes; 23, 979-985, 1999.

[7] Sin D. D., Jones R L., Man S. F. P - Obesity Is a Risk Factor for Dyspnea but Not for Airflow Obstruction, Arch Intern Med. 162: 1477-1481, 2002.

[8] Ochs-Balcon H.M., Grant B.J.B., Muti P., Sempos C. T., Freudenheim J. L., Trevisan M., Cassano P. A., Iacoviello L. - Funzionalità polmonare e adiposità addominale nella popolazione generale. Chest Ediz. It., 2, 18-27, 2006.

[9] Chiovato L. - Obesity and respiratory function. Monaldi Arch Chest Dis., 65: 2, 67-68, 2006.

[10] Kandra TG, Rosenthal M. - The pathophysiology of respiratory failure. Review. Int Anesthesiol Clin., 31(2):119-47, 1993.

[11] Gross NJ. - Extrapulmonary ef-

fects of COPD. Curr Opin Pulm Med, 7, 84-92, 2001;

[12] Wouters EFM. - Systemic effect of COPD. Thorax 57, 1067-1070, 2002

[13] Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. - Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J, 21: 347-360, 2003.

[14] Leonardo M Fabbri, Klaus F Rabe - From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome ? Lancet 370, 797-99, 2007.

[15] The Lancet Editorial - Beyond the lungs-a new view of COPD. The Lancet, 370, 713, 2007

[16] Vague J - La differenciation sexuelle, facteur determinant des formes de l'obesite'. La Presse Medicale 30, 339-340, 1947.

[17] Vague J - The degree of masculine differentiation of obesity: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. American Journal of Clinical Nutrition 4, 20-34, 1956.

[18] Balkau B.; Deanfield J. E., Després J. P. et Al. - International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA.) *Circulation*. 116: 1942-1951, 2007.

[19] Atwood C. W. - Sleep-Related Hypoventilation. Chest, 128: 1079-1081, 2005.

[20] Mutlu G. M. et Al. - The Saga of Obstructive Sleep Apnea Sindrome and Daytime Hypercapnia. Chest, 127: 698-699, 2005.

[21] Rapoport D. M. - Hypercapnia in the obstructive sleep apnea syndrome. A reevaluation of the "Pickwickian syndrome". Chest, 89: 627-635, 1986.

[22] Teichtahl H. et Al. - The Obesity-Hypoventilation Syndrome Revisited. Chest, 120: 336-339, 2001.

[23] Deane S. et Al. - Obesity and the pulmonologist. Archives of Disease in Childhood, 91:188-191, 2006.

[24] Jubber A. S. - Respiratory complications of obesity. *Int J Clin Pract*, 58(6), 573-80, 2004.

[25] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372, 425-432, 1994.

[26] Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395, 763-70, 1998.

[27] O'Donnell C. P. et Al. - Leptin Prevents Respiratory Depression in Obesity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159, 1477-1484, 1999.

[28] Shimura R. et Al. - Fat Accumulation, Leptin, and Hypercapnia in Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Chest*, 127, 543-549, 2005.

[29] Phipps P.R. et Al. - Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax*, 57, 75-76, 2002.

[30] Olson A. L. et Al. - The obesity hypoventilation syndrome. *The American Journal of Medicine*, 118(9), 948-956, 2005.

[31] Gaillard S., Gaillard R-C. - Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity and Metabolism*, 3, 191-205, 2007.

[32] Bittolo Bon G. - Obesità addominale, rischio cardiometabolico e sistema degli endocannabinoidi. *Italian Journ Medicine*, (1) 3, 49-55, 2007

[33] Procaccini C., Matarese G. - Leptina: ormone e citochina nell'autoimmunità. *Review. It J Allergy Clin Immunol*, 16, 51-56, 2006.

[34] Poulain M. - The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ*, 174(9), 2006.

[35] Aaron S. D. et Al. - Effetti del calo ponderale sulla funzionalità respiratoria e sulla reattività delle vie aeree nelle donne obese. *Chest*, 125: 2046-2052, 2004.

[36] El-Gamal H. et Al. - Relazioni esi-

stenti tra la dispnea, il controllo della respirazione ed i test di funzionalità respiratoria in pazienti obesi prima e dopo la perdita di peso. *Chest*, 1:22-26, 2006.

[37] Ruser C. B. et Al. - Come combattere obesità e sovrappeso. *Minuti*, 15-25, 2006.

[38] Kessler R, Chaouat A, Schinckel P, et al. The obesity-hypoventilation syndrome revisited. *Chest*, 120, 369-376, 2001.

[39] Landbo C., Prescott E., Lange P., Vestbo J., Almdal T. P. - Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 160, 6, 1856-1861, 1999.

[40] Celli B. R., Cote C. G., Marin J. M., Casanova C., Montes de Oca M., Mendez R. A., Plata V. P., Cabral H. J. - The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N E J M*, 350, 10, 1005-1012, 2004.

[41] Drigo R., Coin A., Fontana M., Enzo E., Ferrareso A., Zambotto F. - Partial flow/volume curves and airway resistances in obese subjects: new tools for investigating flow limitation? *Monaldi Arch Chest Dis.*, 65: 2, 118-122, 2006.

[42] Chailleux E., Laaban J-P., Veale D. (ANTADIR Observatory) - Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy. *Chest*, 123, 1460-1466, 2003

[43] Curtis J.P., J G. Selter, et Al. - The Obesity Paradox Body Mass Index and Outcomes in Patients With Heart Failure. *Arch Intern Med*. 2005; 165:55-61.

[44] *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2002

[45] Bray G. A. - Valutazione dell'obesità. Chi sono gli obesi? *Minuti Menarini*, 17-28, Febbraio 2004

[46] Guilleminault C., Tilkian A., Dement W. C. - The sleep apnea syndromes. *Ann. Rev. Med.* 27, 465 - 484, 1976.

[47] Osler W. - *The Principles and Practice of Medicine*, ottava edizione, 1918.

[48] Tjorstad K. - Pickwick - syndromet. *Tidsskr Nor Loegeforen* 30, 115, 3768 - 3772, 1995.

[49] Osler W. - *The Principles and Practice of Medicine*, 1906. (citato da Tjorstad)

[50] Osler W. - *The Principles and Practice of Medicine*, quarta edizione D. Appleton and Company, New York, Cap. VIII, pag. 439, 1901.

[51] Caton R. - Minutes from the Clinical society of London. *Narcolepsy*. B. M. J., 358 - 359, Feb. 16, 1889. [citato da Bray (33) e da Lavie (41)]

[52] Bramwell B. - *Clinical Studies*. A quarterly journal of clinical medicine. Edinburgh: R&R Clark, Ltd; 276 - 277, 1910. [citato da Bray (33)]

[53] Lavie P. - Nothing New Under the Moon. *Historical Accounts of Sleep Apnea Syndrome*. *Arch. Intern. Med.* Vol 144, 2025 - 2028, Oct 1984.

[54] Caton R. - Case of narcolepsy. *Clin. Soc. Trans.* 22, 133 - 137, 1889. [citato da Lavie (41)]

[55] Mitchell S. W. - Some disorders of sleep. *Am. J. Med. Sci.*, 100, 110 - 127, 1890.

[56] Morison A. - Somnolence with cyanosis cured by massage. *Practitioner*, 42, 277 - 281, 1889.

[57] Kryger M. H. - Sleep Apnea. From the Needles of Dionysius to Continuous Positive Airway Pressure. *Arch. Intern. Med.*, 143, 2301 - 2303, 1983.

[58] Aelianus C. - *Various History*: Book IX. Ed. Thomas Dung, chap 13, p. 177, 1666. (citato da Kryger)

[59] Athenaeus - *The Deipnosophists*, Gulick CB (trans). Mass, Harvard University Press, Cambridge, vol. 5, pp. 491 - 497, 1863. (citato da Kryger)

[60] Haslam D. - Obesity: a medical history. *Obesity reviews*, 8 (Suppl 1), 31-36, 2007.

[61] Broadbent W. H. - Cheyne - Stokes' respiration in cerebral haemorrhage. *Lancet*, 307 - 309, 1877.

[62] Enzi G., Busetto L., Inelmen E. M., Coin A., Sergi G. - Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity in Joannes Baptista Morgagni's "De Sedis et Causis Morborum per Anatomem Indagata". *Intern Journ Obesity*, 27, 534-535, 2003.

[63] Morgagni JB. *De Sedibus et Causis Morborum per Anatomem indagata*, Tomus primus editio secunda, Sumptibus Remondinianis, Patavii: MDCCLXV. (The seats and causes of diseases investigated by anatomy, Vol. I, 2nd edn., Remondini: Padova, 1765.)

\* \* \*

*Dio è morto. Firmato Nietzsche.  
No, è sicuro che Nietzsche è morto.  
Firmato Dio.*

ANONIMO