

Valutazione della funzionalità respiratoria nell'ambito di un *follow up* respiratorio di neonati prematuri: la nostra esperienza

Assessment of pulmonary function in a follow-up of premature infants: our experience

F. Ciuffini,¹ O. Marijke,¹ A. Lavizzari,¹ B. Ghirardi,¹ S. Musumeci,¹ E. Dusi,¹ M. Colnaghi,¹ F. Mosca¹

Key words: *polmonary function tests, preterm infant, bronchopulmonary dysplasia*

Abstract

Respiratory diseases are a major cause of morbidity in neonates, especially preterm infants; a long term complication of prematurity such as bronchopulmonary dysplasia (BPD) is particularly relevant today. The exact role of the Pulmonary Function Test (PFT) in this area is not yet well defined; the PFT in newborns and infants - in contrast to what happens in uncooperative children and adults - are routinely used only in a few centers. The assessment of pulmonary function in newborns and infants, however, is nowadays possible with the same reliability that in cooperative patients with the possibility to extend the assessment of pulmonary function from bench to bed. The assessment of pulmonary function must be carried out with non invasive and safe methods, at the bedside, with the possibility of continuous monitoring and providing adequate calculation and management of data.

The ability to assess lung function helps to define the mechanisms of respiratory failure, improving the treatment and its effects and is therefore a useful tool in the follow-up of newborn and infant with pulmonary disease.

Riassunto

Le malattie respiratorie rappresentano un'importante causa di morbidità nel neonato, in particolare il pretermine; particolare rilevanza assume oggi giorno una complicanza a lungo termine della pre-

matùrità come la broncodisplasia polmonare (BPD). L'esatto ruolo dei Test di Funzionalità Respiratoria (TFR) in quest'ambito non è ancora ben definito; i TFR nel neonato e nel lattante - a differenza di quello che avviene nei bambini collaboranti e negli adulti - sono utilizzati routinariamente solo in pochi centri. La valutazione della funzionalità respiratoria anche in neonati, lattanti e nella prima infanzia è però oggi giorno possibile con la stessa affidabilità che si ha nei pazienti collaboranti; ciò ha consentito di estendere la valutazione della funzione respiratoria dal campo della ricerca a quello assistenziale. La valutazione della funzione respiratoria deve poter essere effettuata con metodiche che abbiano caratteristiche di non invasività e di sicurezza e di applicabilità al letto del paziente, che siano dotate della possibilità di monitoraggio continuo e adeguato supporto per il calcolo e la gestione dei dati. La possibilità di valutare la funzionalità respiratoria aiuta a definire i meccanismi dell'insufficienza respiratoria, ad ottimizzare il trattamento valutandone gli effetti e rappresenta pertanto un utile strumento nel follow-up del neonato, lattante e bambino con patologia polmonare.

Introduzione

Negli ultimi decenni si è assistito all'aumentata sopravvivenza di neonati pretermine nelle terapie intensive neonatali con conseguente aumento nell'incidenza della principale complicazione della prematurità, la broncodisplasia polmonare (BPD).

In particolare negli ultimi anni le caratteristiche cliniche e la storia naturale dei bambini affetti da BPD si sono modificate. La presentazione della "vecchia" forma di BPD è stata sostituita da una forma clinica più lieve, senza o con lieve sindrome da distress respiratorio nei primi giorni di vita, che risponde rapidamente alla terapia con surfattante ma richiede in genere un prolungato supporto respiratorio.^{1,2}

Studi di follow up hanno dimostrato come la prematurità e la BPD si accompagnano ad una condizione di ostruzione delle vie aeree, sebbene la nascita prematura può determinare un grado più lieve di ostruzione delle vie aeree in età pediatrica rispetto ai neonati pre-

¹ NICU, Department of Clinical Sciences and Community Health, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano

Indirizzo per la corrispondenza (Corresponding author):

Dott. Mariarosa Colnaghi

NICU, Department of Clinical Sciences and Community Health, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano

Phone/Fax: +390255032311/2217

Email: mariarosa.colnaghi@mangiagalli.it

maturi che hanno sviluppato BPD.³ Più del 50% dei neonati con BPD necessitano di un ricovero ospedaliero nel primo anno di vita per patologie delle basse vie aeree. Valutazioni a lungo termine della funzionalità respiratoria in soggetti affetti da BPD mostrano una normalizzazione della funzione polmonare ed in particolare di alcuni volumi polmonari nel tempo probabilmente a causa della crescita e dello sviluppo dell'apparato respiratorio in toto, sebbene persistono anomalie delle piccole vie aeree.⁴

Le misurazioni della funzionalità polmonare giocano un ruolo importante nella gestione delle malattie polmonari croniche dell'infanzia e sono utili nella valutazione dell'entità, della progressione della malattia e della risposta agli interventi terapeutici.⁵⁻⁶ In particolare nei nati prematuri è importante la valutazione della funzione polmonare fin dall'immediato periodo postnatale, essendo questo il periodo di più rapida crescita e sviluppo polmonare.

Vi è pertanto un interesse crescente per la valutazione della funzione polmonare nei lattanti e nei bambini, in particolare se nati prematuri.⁶ Durante l'ultimo decennio sono stati compiuti notevoli progressi nel campo dei test di funzionalità polmonare, con la possibilità di effettuare misurazioni una volta impensabili in bambini di età inferiore ai 5-6 anni che vengono invece ora eseguite regolarmente in bambini di età inferiore a 3 anni. Attualmente sono disponibili apparecchiature e raccomandazioni internazionali per effettuare routinariamente i test di funzionalità polmonare infantili.^{6,7} Le tecniche di valutazione della funzionalità respiratoria disponibili sono numerose ma la maggior parte di queste è dipendente però dalla cooperazione del paziente.⁸

Il principale problema nell'intraprendere le prove di funzionalità respiratoria nei primi due anni di vita è correlato allo stato di sonno, alla sedazione, alla postura, e alla necessità di adattare la strumentazione per le misurazioni nei piccoli soggetti che non possono cooperare attivamente. Le misurazioni nei lattanti sono limitate ai periodi di sonno in modo che il paziente possa tollerare manovre come il posizionamento della maschera facciale.⁹ Pertanto, le valutazioni nei neonati e nei lattanti sono più frequentemente limitate ad ambiti di ricerca clinica a causa della mancanza di attrezzature adeguate e della complessità di esecuzione di tali misurazioni.⁷ I bambini in età prescolare sono troppo grandi per essere sedati, e potrebbero non avere la necessaria coordinazione o concentrazione per eseguire le manovre richieste. Tali soggetti hanno un breve periodo di attenzione e si distraggono facilmente, pertanto necessitano di essere sollecitati dall'operatore per partecipare al test.^{10,11,12} I bambini di età superiore ai 7-8 anni sono in grado invece di eseguire l'intera gamma dei test disponibili per i soggetti adulti.

Metodi di valutazione della funzionalità polmonare nei lattanti e nei bambini

Durante l'infanzia, oltre il periodo neonatale, le alterazioni della funzione polmonare sono generalmente di natura ostruttiva, in genere ad interessamento delle vie aeree intrapolmonari. Pertanto la misurazione della pervietà delle vie aeree come il flusso espiratorio

massimo, la spirometria, le misurazioni delle resistenze, sono le più rilevanti per questi pazienti.

Allo stesso modo, test disegnati per valutare le malattie polmonari parenchimali quali la valutazione di compliance polmonare e volumi polmonari sono particolarmente utili nei soggetti nati prematuramente e/o che presentano distress respiratorio o malattia polmonare cronica dell'infanzia.¹⁰

Misura del respiro corrente

Il respiro corrente fornisce parametri quantitativi dello sviluppo del pattern respiratorio nell'infanzia.¹³ La misurazione del respiro cor-

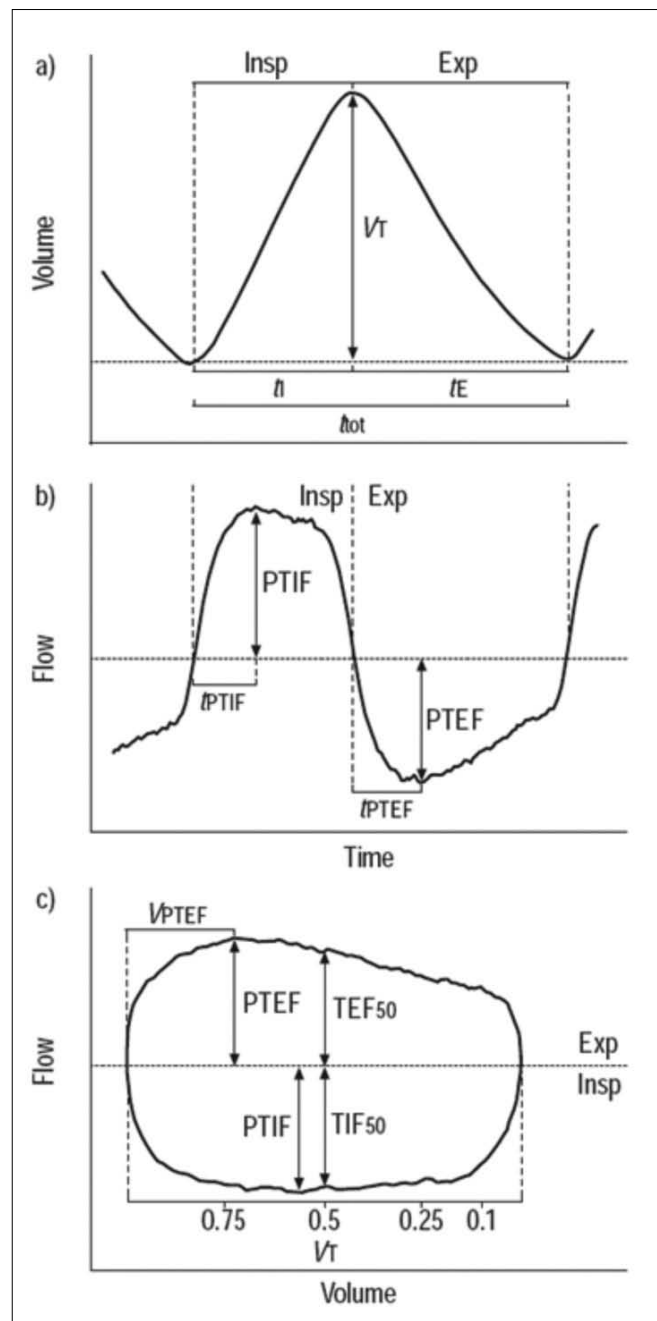


Figura 1.

Parametri derivati dall'analisi del respiro corrente

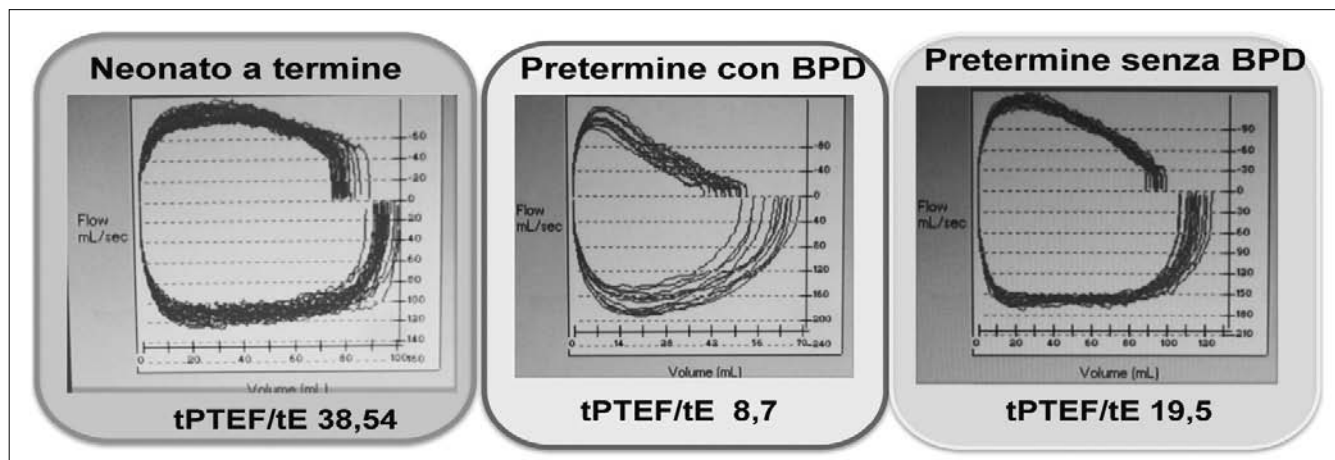


Figura 2.

Morfologia della curva flusso/volume in condizioni di normalità (neonato a termine), nel pretermine con BPD e nel pretermine senza BPD

rente include analisi del flusso, volume e tempo durante un regolare respiro corrente.

La misura del respiro corrente è una valutazione della funzione polmonare che può essere eseguita con facilità anche nei neonati e nei bambini non collaboranti e che presenta una variabilità accettabile. Il respiro corrente è un fenomeno complesso¹⁴: il pattern respiratorio di un bambino durante un respiro corrente contiene informazioni fisiologiche correlate al controllo respiratorio e alla funzione polmonare meccanica.¹⁵

I parametri fondamentali contenuti nei segnali di flusso e volume sono: volume corrente (VT), frequenza respiratoria (FR), tempo inspiratorio (tI) ed espiratorio (tE).¹⁶ Tali parametri sono utilizzati durante la registrazione del respiro corrente, insieme alle curve di flusso/tempo e di volume/tempo, dalle quali vengono calcolati gli indici caratteristici del respiro corrente stesso (Figura 1):

- misurazioni correlate al tempo di picco di flusso espiratorio corrente quali:
 - tPTEF : tempo di picco di flusso espiratorio
 - tE :tempo espiratorio totale
 - tPTEF/tE
 - vPTEF: volume al picco di flusso espiratorio corrente
 - vE: volume espiratorio corrente
 - vPTEF/vE
- misurazioni correlate alla forma della curva flusso-volume dopo il picco di flusso:
 - TEF 50/PTEF: flusso al 50% del volume corrente/picco di flusso espiratorio corrente
 - TEF 25/PTEF flusso al 25% del volume corrente/picco di flusso espiratorio corrente.

In particolare si è dimostrato che il parametro tPTEF/tE costituisce un indicatore di outcome utile negli studi epidemiologici per approfondire lo studio dei determinanti precoci della funzione polmonare.^{17,18,19} Il parametro tPTEF/tE sembra essere infatti una misura complessa della funzione polmonare, che include il calibro delle vie aeree, le caratteristiche meccaniche del polmone e del torace e il controllo centrale della respirazione.^{5,20}

Il valore del tPTEF/tE può essere ridotto in alcune circostanze come nei prematuri, in prematuri con BPD (rispetto a nati a termine), in patologie ostruttive. L'alterazione della funzione polmonare a pochi giorni di vita e in bambini che hanno sviluppato BPD può avere conseguenze a lungo termine, come un rischio aumentato di circa il doppio rispetto alla popolazione generale di soffrire d'asma a 10 anni.²⁰

Il tPTEF/tE potrebbe essere pertanto un utile e semplice strumento non invasivo per studiare la funzione polmonare nei bambini.²¹ La limitazione di tale parametro è rappresentata dall'assenza di valori di riferimento per le diverse fasce di età pediatrica, essendo al momento disponibili dalla letteratura solo studi che ne riportano il valore fino a 8 settimane di età (età media 5 settimane) e per la fascia di età dai 3 ai 6 anni (età media 4.8 ± 1.2 anni).^{22,23}

La nostra esperienza

Nell'ambito del follow-up pneumologico di neonati prematuri della UO di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale della Fondazione IRCCS "Cà Granda", Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, vengono effettuati test di valutazione della funzione polmonare in associazione a periodiche visite pneumologiche come parte del programma di follow-up di questa categoria di soggetti.

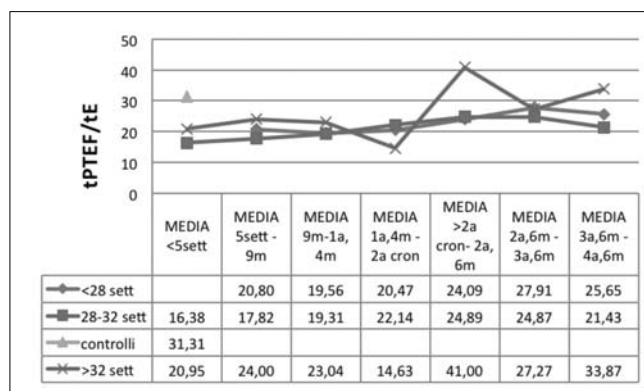


Figura 3.

tPTEF/tE in relazione all'età gestazionale alla nascita

La valutazione della funzione polmonare viene eseguita utilizzando lo strumento EXHALIZER® D di ECO MEDICS, un sistema per la misurazione continua, simultanea di diversi parametri della funzione polmonare anche in neonati prematuri non cooperanti e in soggetti pediatrici.

La funzione polmonare è misurata seguendo gli standard stabiliti dal ERS/ATS (European Respiratory Society/American Thoracic Society) per le prove di funzionalità polmonare¹⁴. Il flusso viene misurato utilizzando un flussimetro ad ultrasuoni (Spiroson 1; Ecomedics AG, Duernetten, Svizzera).

I lattanti e bambini di età inferiore a 2 anni vengono sottoposti alle prove di funzionalità respiratoria durante un periodo di sonno spontaneo, tranquillo, non REM. Ai bambini di età superiore ai 2 anni viene richiesta una maggiore collaborazione, chiedendo loro di respirare tranquillamente attraverso una mascherina, con una difficoltà in questo caso maggiore. Alcune situazioni possono contribuire a rendere l'ambiente circostante più confortevole e familiare al bambino: è possibile proporre la visione di DVD, l'ascolto di musica o la narrazione di favole. Tutte queste attività non devono però provocare un'alterazione delle emozioni del bambino tale da interferire con la dinamica respiratoria di base e tranquilla. Una raccomandazione importante è quella di iniziare la registrazione dopo qualche secondo di adattamento allo strumento di misurazione⁵: almeno 30 secondi di respiro corrente devono essere registrati per ottenere almeno 10 respiri stabili¹⁴. Una nuova registrazione viene ripetuta dopo qualche minuto. Gli studi della letteratura internazionale riportano l'uso di un minimo di 4 ed un massimo di 50 cicli respiratori, ma in base alla nostra esperienza la selezione di 10 cicli sembra rappresentare un numero adeguato per ottenere valori realistici e significativi. Dopo la registrazione delle curve di flusso-volume del respiro corrente si procede all'analisi dei dati ottenuti: come già raccomandato in altri studi⁷, devono essere esclusi dalla valutazione i respiri che sono molto diversi nella forma o nella misura dai respiri vicini (es: singhiozzo), i respiri in cui ci sono diversi punti di flusso zero (es: pause tra inspirazione ed espirazione) o quelli in cui c'è più di un picco di flusso espiratorio.

Il numero di atti respiratori registrati in totale e il numero selezionato per l'analisi viene riportato nel referto del test di funzione pol-

monare. Viene anche valutata la morfologia delle curve flusso/volume corrente per l'interpretazione del test, in particolare nei pazienti con ostruzione delle vie aeree (es: BPD, asmatici) in cui la forma della curva flusso/volume non è più circolare-convessa ma piuttosto con tendenza alla concavità dopo il raggiungimento del PTEF (Figura 2).

Per tutti i soggetti sottoposti al test vengono registrati i dati utili all'analisi e alla classificazione dei parametri registrati, viene monitorata la saturazione arteriosa di ossigeno (SpO₂) durante lo svolgimento del test, viene registrata la posizione mantenuta dal bambino (supino, prono, semi-sdraiato) durante l'esame, i dati antropometrici, l'orario di inizio e fine esame, l'orario dell'ultimo pasto, l'eventuale uso di farmaci.

Negli anni 2011- 2012 sono stati eseguiti in totale 261 studi di funzionalità del respiro corrente, di cui 185 in sonno spontaneo. In particolare nell'anno 2012 sono stati studiati:

- 53 bambini prematuri con età gestazionale (EG) alla nascita <32 settimane
- 68 bambini prematuri con EG alla nascita <32 settimane e broncodisplasici
- 17 bambini con EG alla nascita ≥32 settimane
- 14 bambini nati a termine, sani, utilizzati come controllo

I soggetti studiati sono stati suddivisi nei seguenti gruppi:

- prematuri con EG < 32 settimane, per i quali si è presa in considerazione l'eventuale presenza e il grado di BPD
- età gestazionale (<28 sett., 28-32 sett. ; >32 sett.)
- peso alla nascita [ELBW (extremely low birth weight): < 1000 g, VLBW (very low birth weight): < 1500 g].

Per ogni gruppo sono stati valutati diversi parametri quali: ventilazione minuto, frequenza respiratoria, volume tidal, tPTEF e tPTEF/tE; vengono riportati in particolare i dati relativi al parametro tPTEF/tE proprio per la sua potenziale utilità nello studio della funzionalità polmonare.

I dati ottenuti sono stati raggruppati in base all'età cronologica del singolo paziente al momento dell'esecuzione del test (< 5 settimane; 5 sett.-9 mesi; 9 mesi-1 anno/4 mesi; 1 anno /4 mesi-2 anni; 2 anni-2anni/6 mesi; 2 anni /6 mesi-3 anni /6 mesi; 3 anni/6 mesi-4 anni /6 mesi) e per ogni gruppo è stata calcolato il valore medio (Figura 3,4,5).

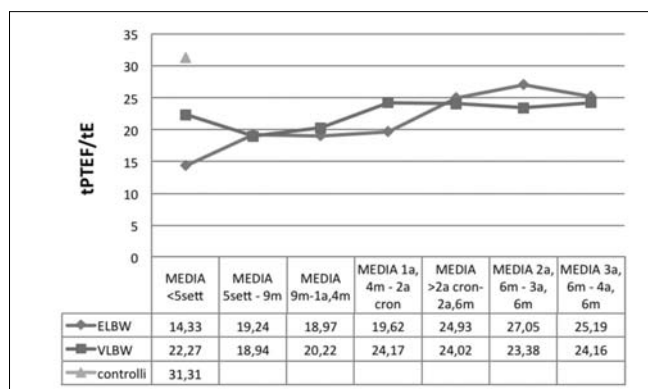


Figura 4.

tPTEF/tE in relazione al peso alla nascita alla nascita

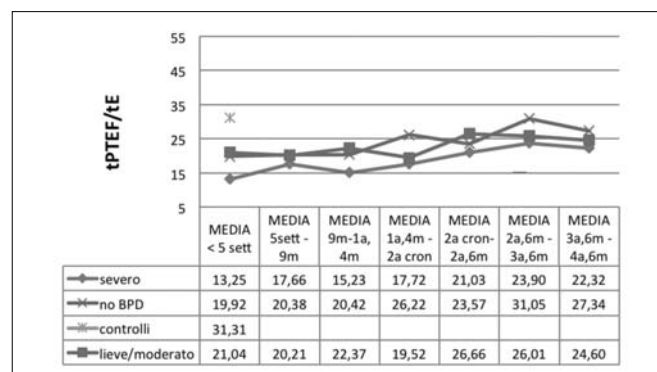


Figura 5.

tPTEF/tE in relazione alla presenza e grado di BPD nei soggetti con EG < 32 settimane alla nascita

Dall'analisi dei dati il parametro che influenza maggiormente la funzione polmonare nella nostra popolazione è lo sviluppo di BPD; data la dimensione ancora limitata del campione, tale riscontro necessita di una conferma su un campione più numeroso.

E' altresì necessario ampliare il campione relativo ai soggetti a termine sani, senza patologia respiratoria, per poter disporre nella nostra popolazione di "valori di normalità" come riferimento per il parametro tPTEF/tE per le diverse età pediatriche.

Conclusioni

La valutazione preliminare dei nostri dati ottenuti finora nell'ambito del follow up pneumologico del neonato pretermine indicano che l'analisi del respiro corrente in questi pazienti, sia che abbiano sviluppato o meno broncodisplasia polmonare, rappresenta un metodo non invasivo e riproducibile di studio della funzionalità respiratoria che dovrebbe essere implementato nello studio del follow-up respiratorio di questa categoria di neonati. In particolare il rapporto tPTEF/tE sembra utile nel monitorare nel tempo, ai fini prognostici, l'ostruzione bronchiale dei neonati prematuri.

Bibliografia

- 1 Mosca F, Colnaghi M, Fumagalli M. BPD: old and new problems. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011 Oct; 24 Suppl 1:80-2
- 2 Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999; 46:641-643.
- 3 Parat S, Moriette G, Delaperche MF, et al. "Long term pulmonary outcome of bronchopulmonary dysplasia and premature birth. *Pediatr Pulmonol* 1995 Nov; 20 (5):289-96.
- 4 Bandhari A, Panitch HB. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006 Aug; 30; (4): 219-26
- 5 American Thoracic Society/European Respiratory Society. Respiratory Function Measurements in Infants: Measurement Conditions. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 2058-2064
- 6 Crapo R.O. Pulmonary-function testing. *N Engl J Med* 1994; 331:25-30.
- 7 Frey U, Stocks J, Coates A, Sly P, Bates J. Specifications for equipment used for infant pulmonary function testing. *Eur Respir J* 2000; 16: 731-740
- 8 Stocks J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ. *Infant Respiratory Function Testing*. 1st Edn. New York, John Wiley & Sons, Inc., 1996.
- 9 Lodrup KC, Mowinckel P, Carlsen KH. Lung function measurement in awake compared to sleeping newborn infants. *Pediatr Pulmonol* 1992; 12: 99-104
- 10 Stocks J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ. *Infant Respiratory Function Testing*. 1st Edn. New York, John Wiley & Sons, Inc., 1996.
- 11 American Thoracic Society Documents. Pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1304-1345
- 12 Carlsen KH. Lung function during infancy and preschool age. *Breathe* 2010; 6: 220-226
- 13 Lodrup KC, Mowinckel P, Carlsen KH. Lung function measurement in awake compared to sleeping newborn infants. *Pediatr Pulmonol* 1992; 12: 99-104
- 14 Bates JHT, Schmalisch G, Filbrun D, Stocks J, on behalf of the ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing et al. Tidal breath analysis for infant pulmonary function testing. *Eur Respir J* 2000; 16: 1180-1192
- 15 Lodrup Carlsen KC, Magnus P, Carlsen KH. Lung function by tidal breathing in awake healthy newborn infants. *Eur Respir J* 1994, 7, 1660-1668
- 16 Frey U, Silverman M, Suki B. Analysis of the harmonic content of the tidal flow waveforms in infants. *J Appl Physiol* 2001; 91: 1687-1693.
- 17 Stocks J, Dezateux CA, Jackson EA et al. Analysis of tidal breathing parameters in infancy: how variable is tPTEF/tE? *Am J Respir Care Med* 1994; 150: 1347-135
- 18 Baldwin DN, Pillow JJ, Stocks J, Frey U. Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease: tidal breathing and respiratory control. *Pediatric Pulmonol* 2006; 41: 391-419
- 19 Merkus PJFM, de Jongste JC, Stocks J. Respiratory function measurement in infants and children. *Eur Respir Mon* 2005; 31:166-194
- 20 van der Ent CK, Brackel HJI, van der Laag J, Bogaard JM. Tidal Breathing Analysis as a Measure of Airway Obstruction in Children Three Years of Age and Older. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 15:125-8.
- 21 Greenough A, Zhang XY. Assessment of prematurely born children at follow up using a tidal breathing parameter. *Physiol Meas* 1998; 19: 111-116
- 22 Fuchs O, Laztin P, Thamrin C et al. Normative data for lung function and exhaled nitric oxide in unsedated healthy infants. *Eur Respir J* 2011;37(5):1208-16
- 23 van der Ent CK, Brackel HJ et al. Improvement of tidal breathing pattern analysis in children with asthma by on-line automatic data processing. *Eur Respir J* 1996;9(6):1306-13