



Vedi  
anche  
...

PAG. 171

Documento Intersocietario  
(SIMRI-SiCuPP)  
Società Italiana per le Malattie  
Respiratorie Infantili (SIMRI)  
Società Italiana delle Cure  
Primarie Pediatriche (SiCuPP)

[ TUTTO SU ]

## Follow-up del bambino con displasia broncopolmonare

Il bambino con displasia broncopolmonare richiede un dedicato approccio multidisciplinare per ottimizzare l'outcome respiratorio, la funzionalità cardiovascolare ma anche la crescita globale.

Salvatore Cazzato<sup>1</sup>,  
Marina Picca<sup>2</sup>,  
Vittorio Romagnoli<sup>1</sup>,  
Stefano Mazzoleni<sup>3</sup>,  
Cinzia Buttè<sup>4</sup>,  
Mario Fama<sup>5</sup>,  
Angela Pasinato<sup>6</sup>,  
Elena Priante<sup>7</sup>,  
Renato Cutrera<sup>8</sup>,  
Eugenio Baraldi<sup>7</sup>

<sup>1</sup> UOC Pediatria, Dipartimento Materno-Infantile G. Salesi, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ancona  
<sup>2</sup> Pediatra di Famiglia, Milano SiCuPP  
<sup>3</sup> Pediatra di Famiglia, Padova SiCuPP  
<sup>4</sup> Pediatra di Famiglia, Milano SiCuPP  
<sup>5</sup> Pediatra di Famiglia, Rovigo SiCuPP  
<sup>6</sup> Pediatra di Famiglia, Vicenza SiCuPP  
<sup>7</sup> UOC Patologia Neonatale, Dipartimento Salute Donna e Bambino, Università di Padova-Azienda Ospedaliera  
<sup>8</sup> UOC Broncopneumologia, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

### Premessa

#### PREVALENZA DELLA PREMATURITÀ IN ITALIA

LA PERCENTUALE DI NASCITE PRETERMINE (<37 settimane gestazionali, sg) è aumentata negli ultimi 20 anni in quasi tutti i Paesi presi in esame dall'OMS; la prematurità rappresenta la principale causa di morte dei neonati nel primo mese di vita e la seconda, dopo le pneumopatie, tra i bambini di età inferiore ai 5 anni. Sebbene nel mondo più del 60% delle nascite pretermine avvenga in Africa e nell'Asia del Sud, tale aumentata incidenza

riguarda anche i Paesi del Nord del mondo: negli Stati Uniti il 12% dei neonati nasce prematuro, contro una percentuale media del 9% negli altri Paesi a reddito elevato e del 7% in Italia. Vi è inoltre una significativa differenza nel tasso di sopravvivenza di questi bambini tra i diversi Paesi: la percentuale di bambini nati prima delle 28 sg che non supera i primi giorni di vita è del 90% nei Paesi a basso reddito, mentre è del 10% in quelli ad alto reddito.

L'aumento nell'incidenza di nascite pretermine nei Paesi a reddito elevato risulta associato a diversi fattori, tra cui:

- aumento dell'età materna al parto;
- maggiore ricorso a tecniche di riproduzione assistita con conseguente maggiore frequenza di gravidanze gemellari;
- aumento dei parti cesarei effettuati prima della 39° sg (in alcuni Paesi).

Per l'Italia il rapporto ISTISAN 11/44, pubblicato nel 2011, presenta i dati di attività delle 56 Terapie Intensive Neonatali (TIN) aderenti all'Italian Neonatal Network (INN), e quelli di esito dei neonati ricoverati di peso inferiore ai 1500 grammi o di età gestazionale inferiore alle 30 settimane, relativi all'anno 2008.<sup>1</sup> Il rapporto, nato dalla collaborazione tra Istituto Superiore di Sanità (ISS), INN e Società Italiana di Neonatologia (SIN), rappresenta il primo tentativo di analisi sistematica della situazione dell'assistenza dei neonati pretermine in Italia.

**Il numero di neonati *Very Low Birth Weight* (VLBW), cioè con peso inferiore a 1500 g, in Italia nel 2008 è stato di 1284, pari allo 0,9% del totale dei nati, in linea con i valori medi europei (Epicentro ISS, 31 maggio 2012). L'INN copre quasi completamente il Nord-Italia, mentre al Centro e al Sud la partecipazione non è ancora completa, con conseguente potenziale sottostima della reale dimensione del fenomeno.**

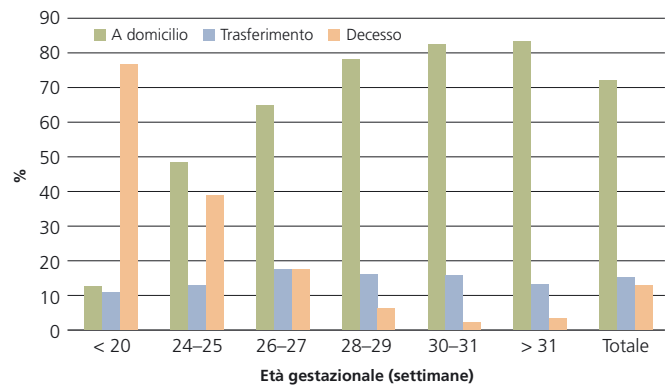
Tuttavia, pur costituendo un potenziale bias di rappresentatività, l'analisi di questi dati induce a ritenere che **in Italia ogni pediatra di famiglia (PdF) potrebbe avere circa 8-10 bambini nati VLBW fra i propri assistiti.** Pertanto, è opportuno occuparsi di tale problematica, non solo per poter predisporre tutto il necessario per garantire la migliore assistenza possibile al piccolo paziente, ma anche per poter essere di aiuto alla famiglia nel lungo percorso e nelle diverse scelte che questa si troverà ad affrontare.

## PROBLEMATICHE ASSISTENZIALI

### DEI BAMBINI PREMATURI

**L** RAPPORTO ISTISAN DEL 2011 PRENDE IN ESAME diversi aspetti a tal riguardo:

- caratteristiche delle TIN



**Figura 1. Modalità di dimissione per classe di età gestazionale (Rapporto ISTISAN 2012).**

### Box 1. Prematurità e displasia broncopolmonare (BPD)

In Italia il numero di neonati *Very Low Birth Weight* (VLBW), cioè con peso inferiore a 1500 g, è pari allo 0,9% del totale dei nati. Si stima che in Italia ogni pediatra di famiglia potrebbe avere circa 8-10 bambini nati VLBW fra i propri assistiti. Il pediatra di famiglia assume il ruolo di case manager degli esiti alla dimissione. Il 15% dei dimessi dalle Terapie Intensive Neonatali è affetto da displasia broncopolmonare (bronchopulmonary dysplasia, BPD).

- caratteristiche dei nuovi nati
- età gestazionale e peso alla nascita
- cure prenatali e modalità di espletamento del parto
- eventuale rianimazione in sala parto
- analisi delle principali patologie neonatali e delle modalità di assistenza
- esiti alla dimissione

La maggior parte di questi aspetti non è di pertinenza del PdF, ma appare comunque opportuno che essi facciano parte del suo background culturale, mentre per gli esiti alla dimissione (Tabella 1), il PdF assume il ruolo di *case manager*.

Tra i nati trattati nelle TIN dell'INN il 72% viene dimesso a domicilio, il 15,2% viene trasferito in altro reparto o in altro centro non aderente al Network, con un tasso di mortalità intra-ospedaliera del 12,8%. Tali percentuali differiscono notevolmente quando stratificate per classi di età gestazionale, rappresentando quest'ultima il principale fattore influenzante l'outcome (Figura 1).



## → Displasia broncopolmonare

## DEFINIZIONE, EZIOPATOGENESI E INCIDENZA

**L**A DISPLASIA BRONCOPOLMONARE (*BRONCHOPULMONARY dysplasia*, BPD) rappresenta la principale sequela respiratoria cronica dei neonati fortemente pretermine ed è clinicamente definita dalla persistenza di ossigeno-dipendenza oltre il compimento del 28° giorno di vita.

L'aumentata sopravvivenza di bambini nati prematuri alle più basse età gestazionali non si è accompagnata ad una concomitante riduzione della morbilità respiratoria.<sup>2</sup> Dopo l'introduzione degli steroidi prenatali e della terapia con surfactante si è assistito alla comparsa di una nuova forma di patologia polmonare cronica definita *new bronchopulmonary dysplasia* (*new BPD*). A differenza della cosiddetta *old BPD*, secondaria ad un danno strutturale polmonare principalmente correlato alla prolungata necessità di ventilazione meccanica e alla esposizione ad elevate concentrazioni di ossigeno in neonati a termine o quasi a termine, la *new BPD* è caratterizzata da un ritardo od arresto del fisiologico sviluppo delle vie aeree ad uno stadio evolutivo precoce (stadio sacculare). Il pattern di sviluppo polmonare risulta pertanto semplificato, caratterizzato principalmente da una compromissione del processo di settazione alveolare, con conseguente formazione di spazi alveolari più

ampi e numericamente ridotti, e superficie di scambio gassoso complessivamente minore.<sup>3,4</sup> Da un punto di vista istologico, oltre l'interessamento alveolare, anche il letto vascolare presenta una anomala distribuzione con riduzione del numero delle piccole arterie, funzionalmente iperreattive ed ipertoniche, con conseguente possibile ipertensione polmonare ed eventuale ipertrofia ventricolare destra secondaria.<sup>4,5</sup>

Le sequele respiratorie dei nati in condizioni di prematurità media (28-32 sg) sono molto migliorate negli ultimi decenni, in particolare grazie ad un sempre più diffuso approccio "protettivo" al supporto ventilatorio ed al costante sviluppo di nuove modalità di ventilazione non invasiva.<sup>6</sup>

Per i neonati di peso ed età gestazionale estremamente bassi (ELBW < 1000 g), sopravvissuti all'età neonatale, sono tuttora frequenti le complicanze respiratorie a breve e lungo termine, a causa dell'arresto dello sviluppo del polmone alla nascita in stadi evolutivi precoci.

L'incidenza della BPD è inversamente proporzionale all'età gestazionale alla nascita. Uno studio multicentrico condotto su 9575 *extremely preterm infants* (22-28 sg) evidenzia un'incidenza di BPD durante il ricovero dell'85% a 22 sg, con una graduale riduzione all'aumento dell'età gestazionale, fino al 23% a 28 sg.<sup>7</sup>

La BPD colpisce il 15% dei bambini nati prematuri VLBW dimessi dalle terapie intensive neonatali italiane aderenti all'INN (Tabella 1).

Tabella 1. Distribuzione di frequenza dei principali esiti alla dimissione (mod. da Rapporto ISTISAN 2011).

| Esiti neonatali                                 | INN         |                                   |                                  |
|---|-------------|-----------------------------------|----------------------------------|
|   | N. nati     | N. nati con esiti alla dimissione | % nati con esiti alla dimissione |
| Malattia delle membrane ialine                  | 3193        | 2320                              | 72,7                             |
| Pervietà del dotto arterioso                    | 3165        | 1147                              | 36,2                             |
| Sepsi tardiva (Late onset sepsis >72h di vita)  | 2930        | 461                               | 15,7                             |
| <b>Displasia broncopolmonare</b>                | <b>2750</b> | <b>410</b>                        | <b>15,0</b>                      |
| Infezioni nosocomiali                           | 2930        | 390                               | 13,3                             |
| Emorragia intraventricolare grado > II          | 2711        | 230                               | 8,5                              |
| Retinopatia del pretermine grado > II           | 2454        | 134                               | 5,5                              |
| Leucomalacia cistica periventricolare           | 2936        | 153                               | 5,2                              |
| Sepsi precoce (Early onset sepsis <72h di vita) | 3183        | 157                               | 4,9                              |
| Pneumotorace                                    | 3184        | 134                               | 4,2                              |
| Enterocolite necrotizzante                      | 3183        | 115                               | 3,6                              |

## PREVENZIONE

**N**EL CORSO DEGLI ANNI DIVERSI APPROCCI SONO stati studiati, o sono ancora in cerca di conferma, al fine di ridurre gravità ed incidenza della BPD. Tali interventi prevedono diverse strategie per l'uso del surfactante (utilizzo profilattico, *early* o *rescue-treatment*) e modalità

## Box 2. Eziopatogenesi e prevalenza.

**Old BPD**, tipica di neonati a termine o quasi a termine: secondaria ad un danno strutturale polmonare principalmente correlato alla prolungata necessità di ventilazione meccanica ed alla esposizione ad elevate concentrazioni di ossigeno.

**New BPD**, colpisce i prematuri alle più basse età gestazionali: caratterizzata da un ritardo od arresto del fisiologico sviluppo delle vie aeree ad uno stadio evolutivo precoce (stadio sacculare) con una compromissione del processo di settazione alveolare, con conseguente formazione di spazi alveolari più ampi e numericamente ridotti e superficie di scambio gassoso complessivamente minore.

La BPD rappresenta la principale sequela respiratoria dei neonati fortemente pretermine, con un'incidenza inversamente proporzionale all'età gestazionale alla nascita. La sua prevalenza è di 1-5/10.000 nuovi nati/anno.

## La displasia broncopolmonare rappresenta la principale sequela respiratoria cronica dei neonati fortemente pretermine e si definisce come persistenza di ossigeno-dipendenza oltre il compimento del 28° giorno di vita.

di somministrazione mini-invasive (tecniche INSURE o LISA); strategie di ventilazione atte a minimizzare volu e baro-trauma (limitazione del *tidal-volume*, utilizzo di ventilazioni non invasive, *permissive hypercapnia*); terapia steroidea post-natale (idrocortisone) per prevenire, moderare o trattare la BPD. Attualmente l'unico farmaco dimostrato essere in grado di ridurre l'incidenza della BPD è la vitamina A ad alte dosi; altre opzioni terapeutiche, comunque frequentemente in uso come farmaci *off-label*, sono ancora oggetto di studio e di validazione, come ad esempio l'utilizzo dell'ossido nitrico inalatorio, di diuretici, della caffeina, del sildenafil o bosentan in caso di ipertensione polmonare.<sup>8</sup>

### DIAGNOSI E STADIAZIONE

**L**A DIAGNOSI DI BPD VIENE POSTA A 36 SETTIMANE di età post-mestruale (post menstrual age, PMA) per i nati prima delle 32 settimane, oppure a 40 settimane PMA per quelli nati dopo le 32 settimane. Il criterio diagnostico è la necessità di supplementazione di ossigeno per un periodo maggiore di 28 giorni. Al momento della diagnosi viene anche definita la gravità della malattia, sulla base del tipo di supporto ventilatorio necessario (Tabella 2).

| Esiti neonatali             | Età gestazionale  |  |
|-----------------------------|---|--|
|                             | <32 sg  | >32 sg   |
| <b>Epoca della diagnosi</b> | 36 sett. PMA o alla dimissione  | Da 28 a 56 giorni di vita o alla dimissione  |
| <b>Diagnosi BPD</b>         | Necessità O <sub>2</sub> >28 giorni*  |  |
| BPD lieve                   | In A.A. a 36 sett. PMA o alla dimissione  | In A.A. entro 56 giorni di vita o alla dimissione  |
| BPD moderata                | FiO <sub>2</sub> < 0,30 a 36 sett. PMA o alla dimissione                          | FiO <sub>2</sub> < 0,30 entro 56 giorni di vita o alla dimissione                          |
| BPD severa                  | FiO <sub>2</sub> ≥ 0,30 e/o necessità CPAP o PPV a 36 sett. PMA o alla dimissione | FiO <sub>2</sub> ≥ 0,30 e/o necessità CPAP o PPV entro 56 giorni di vita o alla dimissione |

\*Per raggiungere una SpO<sub>2</sub> tra 90% e 96%  
**Sg** = settimane di gestazione; **PMA** = post menstrual age; **BPD**: displasia broncopolmonare; **A.A.** = aria ambiente; **CPAP** = continuous positive airway pressure; **PPV** = positive pressure ventilation; **SpO<sub>2</sub>** = Saturazione periferica di ossigeno.

Per ovviare ai limiti della definizione clinica, è stata proposta una procedura per una definizione fisiologica di BPD basata su un *challenge test* in aria ambiente.<sup>9,10</sup> A 36 settimane PMA, i bambini trattati con ventilazione meccanica o CPAP o supplementati con concentrazioni di ossigeno ≥30%, e che mantengono una saturazione periferica d'ossigeno (SpO<sub>2</sub>) tra 90% e 96%, vengono diagnosticati come affetti da BPD sulla base dei soli criteri clinici.

Al contrario, i bambini che a 36 settimane PMA sono sottoposti ad ossigeno-terapia con concentrazioni <30% o che sono supplementati con O<sub>2</sub> >30% mantenendo SpO<sub>2</sub>>96%, vengono sottoposti ad un test di svezzamento dall'ossigeno (si riduce la concentrazione di O<sub>2</sub> del 2% ogni 10 minuti fino alla concentrazione del 21%). Il test si considera superato se, dopo lo svezzamento dall'ossigeno, sono mantenute SpO<sub>2</sub> ≥ 96% per 15 minuti (criteri rapidi) o comprese tra 90% e 95% per 60 minuti (completo periodo di monitoraggio). Tale test può essere eseguito all'interno di una finestra temporale di 36 ± 1 settimane PMA, evitando così di eseguirlo in corso di eventuali fasi di deterioramento acuto della funzione polmonare.

Qualora il test non venga superato, esso permette comunque di identificare in maniera accurata e ripetibile il reale fabbisogno di ossigeno del paziente.

### DIMISSIONE E FOLLOW-UP

**L** NEONATO ED IL LATTANTE CON BPD DI QUALSIASI grado (lieve, moderata o grave), spesso, presentano, proprio a causa della prematurità e del peculiare decorso neonatale, numerose possibili complicanze a carico di vari organi ed apparati, tali da influenzarsi l'un l'altra secondo una complessa rete di interazioni reciproche. Per questo i pazienti con BPD necessitano, anche dopo la dimissione dalla TIN, di attenti controlli clinico-strumentali per monitorare innanzi tutto la funzionalità respiratoria e l'attività cardiovascolare, ma anche la crescita globale, comprendente lo stato di nutrizione, lo sviluppo neuro-motorio e psico-comportamentale.



Tutto su  Follow-up del bambino con displasia broncopolmonare

→ È pertanto necessario un approccio multidisciplinare, integrato da programmi di sostegno e informazione delle famiglie. Nel corso del follow-up del neonato-lattante con BPD appaiono cruciali alcuni momenti, in particolar modo: la dimissione e il follow-up, la valutazione delle problematiche respiratorie, cardio-vascolari, nutrizionali e neurologiche.

### Dimissione

Rappresenta il primo punto critico nella gestione del neonato con diagnosi di BPD. È un momento impegnativo, che deve avvenire solo dopo la stabilizzazione del piccolo paziente e soprattutto con il coinvolgimento dei familiari, del pediatra curante e delle strutture sanitarie del territorio. Sarebbe quindi importante organizzare un incontro in ospedale prima della dimissione coinvolgendo il neonatologo, il pediatra di famiglia e i genitori per esaminare insieme il caso così che tutto il percorso possa essere modulato in base alle realtà socio-assistenziali locali.

In generale la dimissione può essere presa in considerazione al raggiungimento dei seguenti criteri clinici:

- stabilità clinica, con risoluzione delle patologie acute;
- valido e costante accrescimento ponderale;
- valida coordinazione tra suzione, deglutizione e respirazione (ad eccezione dei casi più gravi che possono richiedere la domiciliatura con nutrizione parenterale o enterale tramite gastrostomia percutanea);
- $SpO_2 > 92\%$  in aria ambiente o con  $O_2$  a flusso libero  $< 0,5-1$  l/min da almeno due settimane (eventuale necessità di domiciliatura con ossigenoterapia domiciliare a lungo termine, eccezionalmente con tracheostomia e supporto ventilatorio invasivo);
- assenza di episodi di bradicardia ed apnea significativi da almeno due settimane;
- stabilità del programma terapeutico da almeno una settimana, con semplificazione dello stesso e utilizzo di vie di somministrazione consone all'ambiente domiciliare.

Inoltre, dovrebbero essere soddisfatti anche i seguenti ulteriori criteri:

- relazione positiva tra i genitori e il bambino;
- giudizio positivo sull'intero contesto familiare e sulla capacità dei genitori di prendersi cura del bambino;
- addestramento specifico della madre o di chi si prende cura del bambino (caregivers) sulle manovre

e procedure assistenziali necessarie per la gestione del bambino a domicilio;

- coinvolgimento del PdF e dei servizi territoriali di assistenza.

### Follow-up

#### *Problematiche respiratorie*

Il problema polmonare è complesso e prolungato nel tempo, funzionalmente caratterizzato da aumentata resistenza respiratoria totale, riduzione della compliance e della capacità funzionale residua.

La somministrazione di ossigeno è utile sia per prevenire gli episodi d'ipossia (responsabili della comparsa di vasocostrizione polmonare, ipertensione polmonare e conseguente cuore-polmonare cronico) sia per ridurre il lavoro respiratorio e preservare la spesa energetica. Una buona ossigenazione è inoltre un elemento indispensabile per garantire un adeguato sviluppo globale. Nelle forme di BPD più gravi, caratterizzate da un marcato aumento delle resistenze polmonari e della reattività delle vie aeree, può essere necessario proseguire l'ossigenoterapia anche dopo la dimissione. L'intervallo di saturazione ottimale a circa un mese di vita è compreso tra il 92% e il 94%.<sup>11</sup>

**MORBILITÀ RESPIRATORIA.** Le caratteristiche fisiopatologiche della BPD si associano invariabilmente ad una aumentata morbilità respiratoria, spesso tale da prolungarsi fino all'età scolare.<sup>12</sup>

Le infezioni respiratorie sono più frequenti e più gravi con necessità di riospedalizzazioni (40-60%) soprattutto nei primi due anni di vita. La più frequente causa di riospedalizzazione in questi bambini è dovuta alle infezioni, di cui il virus respiratorio sinciziale (VRS) rappresenta il principale patogeno. Più frequenti risultano anche gli episodi di otite media e le infezioni respiratorie sostenute da altri patogeni, che richiedono frequentemente trattamenti con antibiotici, steroidi inalatori e broncodilatatori.<sup>12</sup>

Le infezioni delle basse vie respiratorie da VRS, oltre ad associarsi ad un elevato tasso di ospedalizzazione nel neonato ex pretermine, costituiscono un importante fattore di rischio per il successivo sviluppo di *wheezing* ricorrente.<sup>13</sup>

La prescrizione di palivizumab (anticorpo monoclonale umanizzato contro l'epitopo antigenico A della proteina F del VRS) è a carico del SSN nei bambini affetti da BPD di età inferiore a 1 anno con età gestazionale inferiore a 32 settimane. È inoltre indicata fino a 2 anni nei bambini affetti

**Box 3. Prevenzione con palivizumab nei bambini con BPD.**

La prescrizione di palivizumab (anticorpo monoclonale umanizzato contro l'epitopo antigenico A della proteina F del VRS) è a carico del SSN nei bambini affetti da BPD di età inferiore a 1 anno con età gestazionale inferiore a 32 settimane. È inoltre indicata fino a 2 anni nei bambini affetti da BPD che negli ultimi 6 mesi abbiano ricevuto terapia medica (ossigeno, corticosteroidi, broncodilatatori o diuretici) nei 6 mesi precedenti l'inizio della stagione epidemica.

da BPD che negli ultimi 6 mesi abbiano ricevuto terapia medica (ossigeno, corticosteroidi, broncodilatatori o diuretici) nei 6 mesi precedenti l'inizio della stagione epidemica.

La dose raccomandata è di 15 mg per kg di peso corporeo, da somministrare per via intramuscolare una volta al mese durante i periodi in cui si prevede rischio di VRS nella comunità; il periodo di maggior rischio è compreso tra ottobre e aprile. Quando possibile, la prima dose deve essere somministrata prima dell'inizio della stagione epidemica. Dosi successive devono essere somministrate una volta al mese durante il periodo di rischio.<sup>14</sup>

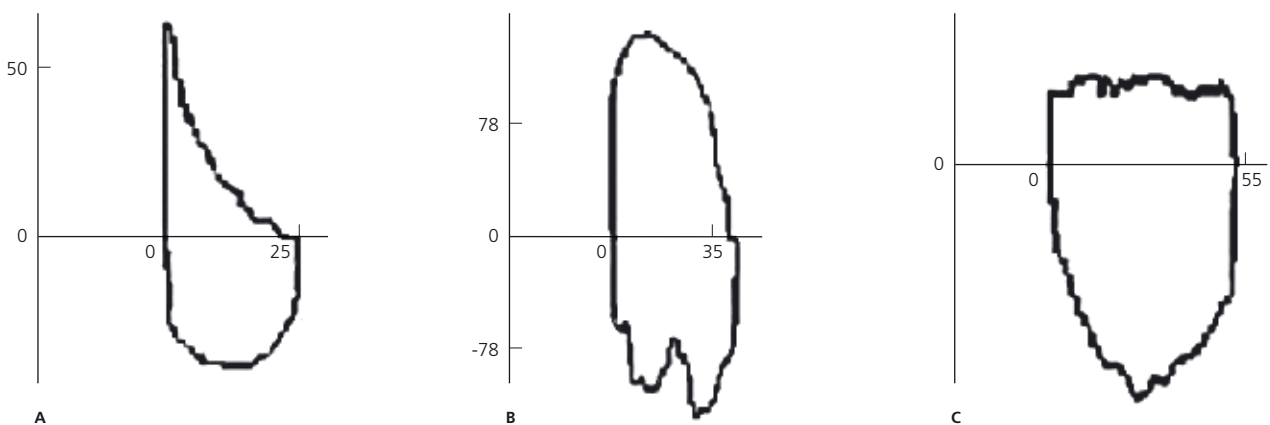
Una complicanza respiratoria, relativamente frequente del neonato ex-pretermine, e tale da rendere più difficoltoso il controllo clinico della sintomatologia respiratoria, è la **tracheobroncomalacia**. La ragione alla base della facile collassabilità delle vie aeree è verosimilmente da ricercarsi nell'ambito di una combinazione di fattori che agiscono sull'imaturità delle strutture cartilaginee delle vie aeree quali la ventilazione meccanica prolungata, traumi da intubazione ed aspirazioni frequenti. Le manifestazioni cliniche comprendono il respiro rumoroso tipo *wheezing* caratteristicamente monofonico e dal tono basso (*low pitched*), la tosse tipicamente metallica ed episodi di dispnea. Il sibilo è udibile sia a riposo che sotto sforzo (ad esempio durante il pasto o il pianto) ed è scarsamente responsivo all'ina-

lazione di beta2-adrenergici, che al contrario possono peggiorare il quadro clinico. Nei casi più gravi possono verificarsi crisi di dispnea acuta, soprattutto in corso di episodi infettivi a carico delle vie aeree o durante il pianto, fino all'apnea con cianosi (*cyanotic spells*).<sup>15-17</sup> La cianosi si verifica rapidamente, probabilmente per la limitata riserva respiratoria, e generalmente si associa a bradicardia secondaria a ipossia o a stimolazione vagale. La tracheobroncomalacia predispone ad episodi infettivi ricorrenti a carico dell'apparato respiratorio in seguito all'alterata clearance delle secrezioni da parte delle vie aeree "*malaciche*". Va ricordato infine che i lattanti con BPD hanno un rischio sei volte maggiore di SIDS.<sup>18</sup>

**STRUMENTI DIAGNOSTICI.** La diagnosi di ostruzione delle vie aeree centrali richiede l'esecuzione di accertamenti specifici. **L'analisi delle curve flusso-volume del respiro a volume corrente**, eseguibile in neonati e lattanti durante il sonno spontaneo, può rappresentare un possibile test di screening utile per un iniziale inquadramento diagnostico (Figura 2).

La figura 2 dimostra tre differenti morfologie (A-C) della curva flusso-volume: (A) normale fase inspiratoria e fase espiratoria caratterizzata da un precoce picco di flusso e concavità verso l'alto compatibile con ostruzione a carico delle vie aeree intratoraciche di calibro minore (es. asma, BPD o bronchiolite acuta); (B) normale profilo espiratorio, ma aspetto irregolare della porzione inspiratoria per rapide e ripetute interruzioni del flusso, suggestivo di laringomalacia isolata; (C) normale profilo inspiratorio a fronte di una costante riduzione del flusso aereo →

**Figura 2. Modalità di dimissione per classe di età gestazionale (Rapporto ISTISAN 2012).** A: ostruzione delle vie aeree intratoraciche di calibro minore (es. asma, BPD o bronchiolite acuta); B: laringomalacia isolata; C: ostruzione dinamica o fissa delle vie aeree centrali (es. stenosi tracheali, tracheomalacia, anello vascolare) [modif. da 19].



## *Nel paziente con BPD è necessario un approccio multidisciplinare, integrato da programmi di sostegno e informazione delle famiglie.*

→ espiratorio con appiattimento della porzione superiore della curva; ciò pone indicazione ad approfondimento broncoscopico essendo suggestivo di ostruzione fissa o dinamica delle vie aeree centrali (es. stenosi tracheali, tracheomalacia, anello vascolare).

Il *gold standard* per la diagnosi e la procedura più frequentemente utilizzata è la **broncoscopia**, che permette di valutare la riduzione dinamica del calibro delle vie aeree durante la respirazione spontanea. Inoltre, l'indicazione alla broncoscopia è sostenuta dall'elevata frequenza di lesioni ostruttive fisse post-intubazione a carico della regione sottoglottica e della trachea in questa popolazione di neonati.

**EVOLUZIONE DELLA FUNZIONE POLMONARE.** Durante la prima infanzia il sistema respiratorio evolve verso una fisiologica maturazione e, salvo rare eccezioni che interessano bambini con forme severe di BPD, la maggior parte dei piccoli pazienti non è più ossigeno-dipendente entro i primi due anni.

Nonostante questo, nei primi anni di vita sono di comune riscontro alterazioni funzionali principalmente caratterizzate da significativa limitazione dei flussi espiratori.<sup>20</sup> Tali anomalie funzionali tendono a persistere nelle età successive, come documentato dalla spirometria in soggetti con BDP sia in età scolare<sup>21,22</sup> che in età adulta.<sup>23,24</sup>

Le alterazioni funzionali documentate in età scolare sono frequentemente di tipo ostruttivo di gravità variabile, caratterizzate da persistente riduzione della capacità vitale forzata (FVC), del volume espirato al 1° secondo (FEV<sub>1</sub>), associate ad iperinflazione polmonare e a riduzione della capacità di diffusione alveolare.<sup>22,25,26</sup>

La persistenza del quadro disventilatorio ostruttivo, riscontrabile in età scolare ed adolescenziale nel gruppo di bambini nati pretermine e con BDP, è spiegabile da modificazioni strutturali a carico delle vie aeree.<sup>24,27</sup> Non dimeno, a causa della limitazione al flusso aereo, i bambini con BPD sono spesso trattati con farmaci antiasmatici. La ridotta o assente risposta al test di broncodilatazione e la normalità della frazione di ossido nitrico esalato e-

scludono l'iperreattività bronchiale e l'infiammazione eosinofilica, classicamente riscontrabili nei soggetti asmatici, quale causa responsabile del quadro clinico-funzionale,<sup>28</sup> che è invece dovuto ad alterazioni strutturali connesse alla prematurità.

La maggior parte degli ex-pretermine partecipa alle attività fisiche senza manifestare sintomi di rilievo, tuttavia è spesso presente una limitata riserva respiratoria come suggerito dai minori valori di ventilazione massimale ottenuti dai bambini con BDP.<sup>29</sup>

Caratteristico degli ex-prematuri, è il pattern della risposta ventilatoria indotto dall'esercizio fisico, che si differenzia dai controlli nati a termine per un incremento della frequenza respiratoria piuttosto che del volume corrente; ciò è ritenuto secondario a disfunzione dei meccanismi di regolazione del respiro e/o alla ridotta forza dei muscoli inspiratori, osservata in questa particolare popolazione di bambini in età scolare.<sup>30,31</sup>

È da considerare che i risultati apparentemente incoraggianti sulla funzione polmonare e sulla tolleranza all'esercizio fisico sono verosimilmente sovrastimati in quanto risentono dell'esclusione dei soggetti maggiormente compromessi, a causa di comorbidità di tipo motorio e deficit neurocognitivi che limitano la loro partecipazione all'esecuzione dei test di funzionalità polmonare.

Studi prospettici condotti su una coorte di ex-prematuri, indipendentemente dall'aver sviluppato BPD, hanno dimostrato una forte correlazione tra la funzione polmonare nelle prime epoche della vita e quella in età adolescente-adulta. Ciò comporta che alcuni di questi bambini non raggiungeranno il massimo della funzionalità respiratoria verso i 22-24 anni ma si fermeranno a valori più bassi. È oggi noto che non raggiungere il picco di funzionalità respiratoria in giovane età adulta è un fattore di rischio per lo sviluppo della pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).<sup>24</sup>

Pertanto, in questa particolare popolazione è opportuno prevenire l'esposizione a fattori ambientali, quali ad esempio il fumo di sigaretta, in grado di accelerare

il fisiologico declino della funzionalità polmonare fino alla soglia di insorgenza dei sintomi, attraverso la pianificazione di adeguati programmi di follow-up con l'intento di identificare i soggetti a maggior rischio, verificarne l'evoluzione nel tempo ed instaurare adeguati interventi per prevenire e trattare precocemente le complicazioni.

#### *Problematiche cardio-vascolari*

La principale morbilità cardiovascolare in pazienti con diagnosi di BPD è l'**ipertensione polmonare**, che può presentarsi in una percentuale di pazienti variabile dal 18 al 43%.<sup>32</sup> Ipotesi patogenetiche riconoscono un ruolo dell'ipossiemia cronica, ma anche delle anomalie strutturali e funzionali del letto vascolare polmonare. Si possono riconoscere due componenti alla base di tale patologia: una funzionale, reversibile, ed una anatomica, in parte legata all'ipertrofia muscolare arteriosa. L'**ipertrofia ventricolare destra** secondaria è una frequente comorbilità. Lo scompenso cardiaco va pertanto sempre considerato in caso di difficoltà di alimentazione, di tachipnea, di aumentata richiesta di O<sub>2</sub> supplementare e soprattutto di scarsa crescita ponderale. L'insorgenza di ipertensione polmonare si verifica solitamente intorno ai due mesi di vita, spesso cioè dopo la dimissione. Sono pertanto indicati controlli seriati dell'ECG e dell'ecocardiografia al fine di valutare l'entità dell'ipertensione polmonare e la sua risposta alla supplementazione con O<sub>2</sub> od alla terapia farmacologica specifica.<sup>33,34</sup>

L'**ipertensione arteriosa** è un'ulteriore frequente complicanza nei bambini con BPD, la cui patogenesi non è ad oggi ancora ben nota, anche se si ritiene che il trattamento prolungato con steroidi possa giocare un ruolo importante. Solitamente l'insorgenza si ha tra i due e i quattro mesi dopo la dimissione ospedaliera, frequentemente con forme lievi e che rispondono adeguatamente alla terapia farmacologica. Per tale motivo la misurazione della pressione arteriosa deve essere effettuata in occasione di ogni controllo clinico.<sup>35</sup>

#### *Problematiche nutrizionali*

Il **fabbisogno energetico** dei bambini con BPD è indicativamente di un terzo superiore a quello dei loro coetanei, ma allo stesso tempo un sovraccarico di fluidi andrebbe evitato. Per andare incontro a tali esigenze, unitamente al diverso fabbisogno di calcio, fosforo e vitamina D per prevenire l'osteopenia della prematurità, appare frequentemente opportuno utilizzare le cosiddette *post-discharge formulas*, in grado di garantire un

#### Box 4. Evoluzione della funzione polmonare.

Studi prospettici condotti su una coorte di ex-prematuri, indipendentemente dall'aver sviluppato BPD, hanno dimostrato una forte correlazione tra la funzione polmonare nelle prime epoche della vita e quella in età adolescente-adulta con una riduzione del picco di funzione respiratoria al termine dello sviluppo polmonare, che predispone ad una broncopneumopatia cronica ostruttiva in seguito ad un più rapido declino della funzionalità polmonare nell'età adulta.

maggior apporto calorico senza un eccessivo incremento dell'apporto di fluidi. Nel caso in cui l'allattamento al seno materno sia possibile, questo andrebbe ovviamente mantenuto utilizzando, se ritenuto opportuno, queste formule in aggiunta, in modo da non precludere al bimbo gli indiscussi vantaggi dell'allattamento al seno. L'indicazione per la supplementazione vitaminica e/o di micronutrienti (es: vitamina D, calcio, fosforo, ecc.) andrebbe sempre presa in considerazione.<sup>36</sup>

Il **reflusso gastro-esofageo (RGE)** è una nota e frequente complicanza in bambini con BPD. Il RGE può comportare una scarsa crescita ponderale od aggravare la morbilità respiratoria a causa del verificarsi di micro-aspirazioni, polmoniti od apnee. Di fronte al sospetto clinico di RGE, una volta messe in atto tutte le norme comportamentali e posizionali, potrebbe risultare utile un approccio farmacologico. In caso di fallimento si dovrebbero prendere in considerazione approfondimenti strumentali per verificare l'eventuale indicazione ad un trattamento chirurgico tramite *fundoplicatio sec Nissen*. L'eventuale ricorso al posizionamento di una gastrostomia percutanea andrebbe considerato una volta falliti tentativi terapeutici non invasivi con persistenza di scarsa/mancata crescita ponderale e/o in presenza di concomitanti anomalie della suzione-deglutizione.<sup>37</sup>

#### *Problematiche neurologiche*

Alterazioni dello sviluppo neuro e psico-motorio sono più frequenti in bambini con BPD se confrontati con i loro coetanei, anche di simile età gestazionale alla nascita. Fattori prognostici negativi a tale riguardo sono: la pregressa necessità di una ventilazione meccanica prolungata, emorragie intraventricolari di III o IV grado, utilizzo di steroidi sistemici post-natali, dimissione ospedaliera oltre le 43 settimane PMA. Tali alterazioni possono riguardare la vista, l'udito, il linguaggio, la memoria, la capacità di apprendimento e le funzioni motorie. Anche i disordini dell'attenzione e da iperattività sono stati dimostrati essere più frequenti nei bambini con BPD.<sup>38</sup>





Tutto su  Follow-up del bambino con displasia broncopolmonare

### Box 5. Ossigenoterapia domiciliare.

L'ossigenoterapia domiciliare a lungo termine è indicata in caso di  $SpO_2 \leq 92\%$ .

Da considerare se  $SpO_2$  tra 93% e 96% in caso di BPD associata ad inadeguata crescita ponderale nonostante una nutrizione adeguata od associata ad ipertensione polmonare.

**Modalità di somministrazione:** basso flusso di ossigeno (0,5-1 l/min), somministrato tramite cannule nasali.

**Criteri per la sospensione:** stabilità respiratoria;  $SpO_2$  stabilmente  $\geq 92\%$  in aria ambiente, adeguato accrescimento staturale-ponderale; dimostrazione ecocardiografica di risoluzione di una eventuale ipertensione polmonare.

### Box 6. Fisioterapia respiratoria in età pediatrica.

La fisioterapia respiratoria mira a prevenire o ridurre il ristagno di secrezioni a livello delle vie aeree, diminuendo così il rischio di complicanze correlate quali iperinflazione polmonare, atelettasie, alterazione del rapporto ventilazione/perfusione e aumento del lavoro respiratorio.

Si avvale di diverse procedure fisioterapiche (posizionamento, percussioni, vibrazioni, espirazione forzata/tosse assistita) o di tecniche a pressione positiva. Queste ultime consistono nel fornire una resistenza pressoria all'espirazione, in grado di favorire l'espansione alveolare e la progressione delle secrezioni dalle vie aeree periferiche a quelle centrali.

**PEEP** (Positive End Expiratory Pressure): mantenimento di una presettata pressione positiva, maggiore di quella ambientale, alla fine dell'espirazione.

**EPAP o PEP** (Expiratory Positive Airway pressure o Positive Expiratory Pressure): pressione positiva applicata al paziente in respiro spontaneo solo durante tutta la fase espiratoria. La **PEP mask** è la PEP applicata con maschera e valvola unidirezionale su cui inserire delle resistenze espiratorie di vario calibro. Il corretto valore della pressione positiva è ottenuto attraverso un manometro inserito tra la maschera e la valvola.

- Una completa valutazione specialistica neurologica pediatrica andrebbe effettuata al momento della dimissione dall'ospedale in modo da pianificare il successivo follow-up ed eventuali interventi di riabilitazione.<sup>39</sup>

### Aspetti peculiari nel follow-up del paziente con BPD

Il neonato che ha ricevuto diagnosi di BPD necessita di tutte le accortezze previste nel follow-up del neonato ex pretermine, a cui vengono ad affiancarsi alcuni aspetti più tipici e caratteristici dovuti al peculiare quadro respiratorio. Essendo una patologia con una gravità ed una evoluzione significativamente eterogenee tra diversi pazienti, le strategie preventive e terapeutiche andranno personalizzate alla luce delle caratteristiche di ogni singolo paziente.

### Ossigeno-terapia domiciliare a lungo termine

Dopo la dimissione a domicilio, quindi superato il rischio di retinopatia della prematurità, l'ossigeno-terapia domiciliare a lungo termine è indicata in caso di  $SpO_2 \leq 92\%$ . Potrebbe essere presa in considerazione se  $SpO_2$  tra 93% e 96% in caso di BPD associata ad inadeguata crescita ponderale nonostante una nutrizione adeguata od associata ad ipertensione polmonare.<sup>40,41</sup>

Solitamente viene consigliato l'utilizzo di bombole di ossigeno liquido, mentre concentratori di ossigeno possono rappresentare un'alternativa in caso di fabbisogno minimo ma a lungo termine. Il paziente con BPD tipicamente necessita di un basso flusso di ossigeno (0,5-1 l/min), somministrato tramite cannule nasali; a tali bassi flussi l'umidificazione può non essere necessaria, ad eccezione che in pazienti portatori di tracheostomia. Il monitoraggio saturimetrico domiciliare permette di titolare il fabbisogno di ossigeno in base ai reali fabbisogni del paziente e può costituire per i *caregiver* un adeguato strumento di monitoraggio e/o di allarme in caso di episodi intercorrenti di deterioramento respiratorio. Permette inoltre di evidenziare il miglioramento del paziente e la possibilità di svezzamento dall'ossigenoterapia. I criteri per sospendere l'ossigenoterapia sono: stabilità respiratoria; adeguato accrescimento staturale-ponderale;  $SpO_2$  stabilmente  $\geq 92\%$  in aria ambiente, sia di giorno che di notte; dimostrazione ecocardiografica di risoluzione di una eventuale ipertensione polmonare.<sup>11,40</sup>

### Fisioterapia respiratoria

Esercizi di fisioterapia respiratoria, come ad esempio l'uso di vibrazioni, pressione/percussione su torace e/o addome e tosse forzata, insieme alle variazioni posturali, sono utili nel mobilizzare secrezioni in bambini con atelettasie persistenti, secrezioni dense o in ventilazione meccanica. Qualora avviate ed apprese dai caregivers durante la degenza ospedaliera, questi provvedimenti andrebbero proseguiti al domicilio in pazienti con le forme più severe, in quanto ne sono stati evidenziati potenziali effetti benefici a medio e lungo termine.<sup>42,43</sup>

### Immunoprofilassi

**PASSIVA.** La profilassi con palivizumab nei confronti del VRS è stata dimostrata efficace nel ridurre l'incidenza di infezioni respiratorie da tale agente patogeno, il tasso di ospedalizzazione e la durata della degenza.<sup>44,45</sup> Appare pertanto raccomandabile attenersi alle già esposte linee guida italiane del 2015 (vedi Box 3).

## La prescrizione di palivizumab è a carico del SSN nei bambini affetti da BPD di età inferiore a 1 anno con età gestazionale inferiore a 32 settimane.

**ATTIVA.** I bambini con diagnosi di BPD devono ricevere regolarmente le vaccinazioni previste dal calendario vaccinale per l'età, secondo l'età anagrafica. Poiché le infezioni invasive da pneumococco sono particolarmente frequenti nei pazienti con prematurità grave, particolarmente importante appare la vaccinazione anti-pneumococcica 13valente. Inoltre i bambini con BPD dovrebbero ricevere anche la vaccinazione anti-influenzale a partire dai sei mesi di vita.

In letteratura viene sempre più frequentemente riportata l'importanza della vaccinazione anti-influenzale ed anti-pertussica anche dei conviventi con pazienti affetti da BPD, almeno due settimane prima del contatto. Per i famigliari del paziente con BPD la vaccinazione anti-influenzale è raccomandata particolarmente nei primi due anni di vita. Per i prematuri con BPD è comunque da valutare con cautela e caso per caso l'inserimento in comunità nei primi anni di vita.<sup>40,46</sup>

### Terapia farmacologica

**AGGRAVAMENTO RESPIRATORIO PER EPISODIO INTERCORRENTE.** Di fondamentale importanza sono le misure per prevenire eventuali episodi di deterioramento respiratorio e per una loro precoce identificazione. Adeguate misure igieniche atte a prevenire possibili contagi con virus respiratori e l'astensione dal frequentare luoghi a rischio come ambienti sovraffollati, utilizzare precauzioni particolari nei controlli presso ambulatori medici ed ambienti ospedalieri sono norme uniformemente accettate. Segni di allarme che impongono una pronta valutazione medica pediatrica sono l'insorgenza di rifiuto dell'alimentazione, l'affaticamento durante il pasto, una aumentata frequenza respiratoria e comparsa di segni di distress respiratorio.

Una eventuale terapia farmacologica andrebbe presa in considerazione in base alle peculiarità di ogni singolo paziente basandosi sulle manifestazioni respiratorie, la necessità di supplementazione di ossigeno e l'accrescimento ponderale.

I broncodilatatori inalatori andrebbero utilizzati solo in caso di un episodio broncostruttivo acuto, con una buona risposta ad un iniziale trial terapeutico. I beta2 agonisti a breve durata di azione andrebbero usati seguendo le linee guida per il *wheezing* della prima infanzia. Una risposta paradossa a tale terapia inalatoria potrebbe essere indice di una tracheobroncomalacia, frequente in pazienti con BPD. Gli anti-colinergici (ipratropio bromuro) sono deboli broncodilatatori e, sebbene il loro uso non sia raccomandato in caso di BPD, potrebbero essere presi in considerazione in caso di broncospasmo moderato-severo.<sup>47</sup>

In letteratura non ci sono evidenze adeguate in merito agli steroidi inalatori e al loro effetto nello sviluppo polmonare e nella gestione di quadri ostruttivi. Potrebbero risultare utili nella prevenzione di episodi ricorrenti di *wheezing*, ma andrebbero prescritti con cautela.<sup>48,49</sup> →

#### Box 7. Terapia farmacologica.

**Broncodilatatori.** I beta2 agonisti andrebbero utilizzati solo in caso di un episodio broncostruttivo acuto, dopo una buona risposta ad un iniziale trial terapeutico. Una risposta paradossa a tale terapia inalatoria potrebbe essere indice di una tracheobroncomalacia, frequente in pazienti con BPD.

Gli anti-colinergici (ipratropio bromuro) sono deboli broncodilatatori e, sebbene il loro uso non sia raccomandato in caso di BPD, potrebbero essere presi in considerazione in caso di broncospasmo moderato-severo.

I broncodilatatori andrebbero usati seguendo le linee guida per il *wheezing* della prima infanzia.

**Steroidi inalatori.** Sebbene in letteratura manchino evidenze adeguate riguardo gli steroidi inalatori ed il loro effetto nello sviluppo polmonare e nella gestione di quadri ostruttivi, potrebbero risultare utili nella prevenzione di episodi ricorrenti di *wheezing*, ma andrebbero prescritti con cautela.

**Antileucotrieni.** Non sono disponibili in letteratura evidenze sufficienti sul loro impiego nella BPD. Se utilizzati attenersi alle linee guida per il *wheezing* della prima infanzia.

**Diuretici.** L'utilizzo di diuretici sistemici è indicato in pazienti ipossiemicici con edema polmonare o con BPD severa ed alterazione dell'equilibrio idrico, quali sovraccarico e ritenzione idrici.

## Ottimizzare il quadro respiratorio e nutrizionale rientra nelle misure generali di prevenzione e trattamento dell'ipertensione polmonare.

➔ **DIURETICI.** L'utilizzo di diuretici sistemici è indicato in pazienti ipossiemici con edema polmonare o con BPD severa ed alterazione dell'equilibrio idrico.<sup>50</sup>

La furosemide è la molecola più frequentemente utilizzata, ma a causa dei numerosi potenziali effetti collaterali (alcalosi, iponatremia e ipokaliemia, ototossicità, nefrocalinosi, colelitiasi, osteopenia) il suo uso a lungo termine non è consigliato, si raccomanda soltanto un utilizzo estemporaneo. Qualora sia necessaria una terapia diuretica di lunga durata, l'associazione di idroclorotiazide e spironolattone riduce significativamente l'incidenza di effetti collaterali, ma deve sempre essere attuato un adeguato monitoraggio clinico e laboratoristico.<sup>50</sup>

**IPERTENSIONE POLMONARE.** Misure generali di prevenzione e trattamento dell'ipertensione polmonare

Tabella 3. Calendario dei controlli clinici dopo la dimissione ospedaliera.

|  |  |  |
|--|--|--|
| <b>1° visita</b>   | Entro due settimane dalla dimissione, o a 40 sett. PMA (in base all'età alla dimissione) |  |
| <b>Visite I anno di vita</b>   |  |  |
| BPD lieve  | vis. pediatra curante  | ai bilanci di salute o su indicazione clinica                    |
|  | vis. pneumologica pediatrica   | 3, 6 e 12 mesi di vita (o su indicazione clinica)                |
|  | vis. cardiologica pediatrica (ECG, ecocardiografia)                                      | 6 mesi di vita (o su indicazione clinica)                        |
| BPD moderata/severa  | vis. pediatra curante  | ai bilanci di salute o su indicazione clinica                    |
|  | vis. pneumologica pediatrica   | mensile primi 3 mesi, poi trimestrale (o su indicazione clinica) |
|  | vis. cardiologica pediatrica (ECG, ecocardiografia)                                      | 2 mesi di vita, poi su indicazione clinica                       |
| <b>Visite II anno di vita</b>  |  |  |
| Ogni 3-6 mesi o su indicazione clinica, vis. pneumologica pediatrica e cardiologica pediatrica in base ad indicazioni specialistiche |  |  |
| <b>Visite III anno di vita</b>   |  |  |
| Outcome cardiorespiratorio   | favorevole   | vis. annuale   |
|  | sfavorevole  | vis. in base ad indicazioni specialistiche                       |
| <b>Sett.</b> = settimane; <b>PMA</b> = post  |  |  |

comprendono la ottimizzazione del quadro respiratorio (SpO<sub>2</sub> ≥ 95%) e nutrizionale (gestione del RGE e prevenzione di eventuali microaspirazioni).<sup>32</sup>

Non sono disponibili in letteratura adeguati *randomised controlled clinical trials* riguardo l'uso dei vasodilatatori polmonari, e, compatibilmente con questa importante limitazione, al momento il loro utilizzo è consigliato solo nel trattamento dell'ipertensione polmonare moderata-severa in caso di fallimento di precedenti tentativi terapeutici. Prima del loro utilizzo andrebbero sempre escluse patologie in cui l'impiego di vasodilatatori polmonari potrebbe risultare dannoso (collaterali aorto-polmonari,

Tabella 4. Valutazione anamnestico-clinica nel corso del follow-up del bambino con BPD.

|                      |   |
|----------------------|---|
| <b>1° visita</b>     | Anamnesi familiare: familiarità per asma, allergie o patologie familiari<br>Componenti del nucleo familiare<br>Anamnesi ambientale: fumo materno o di altri conviventi                          |
| Parametri auxologici | Utilizzo di <i>growth charts</i> dedicate <sup>56</sup>   |
| Nutrizione           | Quantità, tipologia alimenti, metodi di assunzione  |
| Profilassi infettiva | Attiva: verificare aderenza al piano vaccinale, enfasi su vaccinazione anti-influenzale ed antipneumococcica (anche ai familiari quando indicato)<br>Precauzione nella frequenza della comunità |
|                      | Passiva: verificare somministrazioni di palivizumab   |
| Anamnesi             | Accessi in pronto soccorso e ricoveri ospedalieri   |
|                      | Episodi di broncoostruzione o altre problematiche respiratorie  |
|                      | Valutare eventuale terapia di fondo   |
|                      | Valutazioni peculiari se ossigeno-dipendenza: fabbisogno O <sub>2</sub> , tipo di devices utilizzati, SpO <sub>2</sub> . Valutazione saturimetria.  |
| Obiettività          | App. Cardio Respiratorio: tosse, segni di distress (a riposo, durante il pasto od altra attività fisica)  |
|                      | ORL: presenza di ronchi, stridore, pause respiratorie o apnee   |
|                      | App. G.I.: rigurgiti, vomiti, accrescimento ponderale, episodi di <i>choking</i> o sospette inalazioni  |
| Epicrisi             | Fornire informazioni riguardo programma di follow-up e prognosi   |

disfunzione ventricolare sinistra, stenosi delle vene polmonari o *shunts* intracardiaci.<sup>32,40</sup>

L'ossido nitrico inalatorio viene utilizzato in pazienti in ventilazione meccanica, ma è consigliabile la sua sospensione e sostituzione con un altro vasodilatatore polmonare non appena possibile. Il sildenafil per via orale è il farmaco più comunemente usato per il trattamento dell'ipertensione polmonare associata a BPD. Il dosaggio iniziale è di 0,5 mg/kg/dose ogni 8 ore, incrementabile fino ad un massimo di 2 mg/kg/dose ogni 6 ore in caso di mancata risposta ed in assenza di ipotensione sistemica. In pazienti con ipertensione polmonare severa refrattaria a tale terapia, può essere preso in considerazione l'utilizzo di agenti alternativi come l'iloprost inalatorio, il bosentan orale od il treprostnil sottocutaneo. L'eloprostenol per via endovenosa è il farmaco più efficace nel ridurre le pressioni polmonari, ma oltre alle difficoltà logistiche legate alla necessità di infusione continua, risulta poco maneggevole in quanto può indurre ipotensione arteriosa e peggiorare l'ipossiemia incrementando la vasodilatazione polmonare in regione non ventilate.<sup>40,51,52</sup>

## Problematiche anestesiologiche

Sull'argomento è disponibile una rassegna bibliografica a cui fare riferimento.<sup>53</sup> Tuttavia, è importante sapere che tranne nei casi di BPD lieve, gli interventi chirurgici ambulatoriali sono evitati per possibili problemi anestesiologici.

## Piano di follow-up

In letteratura non sono attualmente disponibili linee guida od indicazioni univoche e condivise riguardo piano e schemi di follow-up dedicati al neonato ex pretermine con diagnosi di BPD.<sup>11,40,41,54,55</sup> Il gruppo di studio ha proposto un calendario indicativo (Tabella 3), con indicazioni pratiche sia dal punto di vista clinico (Tabella 4) che laboratoristico e strumentale (Tabella 5), con l'intento di facilitare ed uniformare l'assistenza a questa delicata popolazione di pazienti. Quanto proposto è solamente indicativo, e va contestualizzato alle necessità di ogni singolo paziente così come alla realtà socio-assistenziale in cui ogni pediatra si trova ad operare ■



Tabella 5. Indicazione all'esecuzione di accertamenti laboratoristici e strumentali nel corso del follow-up del bambino con BPD.

|   |  |
|---|--|
| Radiografia del torace<br>TC del torace ad alta definizione | Valutazione parenchima polmonare e vie aeree e utile per esclusione di possibili complicanze. In forme severe, in cui si ipotizzi che lo studio radiologico fornisca informazioni in grado di modificare l'atteggiamento terapeutico.  |
| Emogasanalisi arteriosa                                     | Valutare severità del quadro ed efficacia dei meccanismi di compenso. Prima della dimissione ospedaliera e periodicamente nei pazienti in ossigeno-terapia a lungo termine.  |
| Elettroliti sierici   | Controlli seriati in pazienti in terapia diuretica.  |
| Saturimetria  | Verifica SpO <sub>2</sub> in aria ambiente in condizioni di veglia, di sonno e di attività. Utile nelle forme moderate/severe e per titolazione eventuale ossigeno-terapia a lungo termine.  |
| Saturimetria/poligrafia notturna                            | In pazienti in ossigeno-terapia a lungo termine prima e dopo la sospensione della supplementazione di ossigeno.  |
| Fibrobroncoscopia e lavaggio broncoalveolare (BAL)          | Esclusione di anomalie delle vie aeree (ostruzioni fisse o dinamiche) sospettate clinicamente. BAL per microbiologia, inclusioni lipidiche nei macrofagi (RGE, aspirazione), cellularità.  |
| pH-impedenzometria  | Valutazione presenza e gravità di RGE sospettato clinicamente.   |
| Pasto baritato  | Esclusione di anomalie delle prime vie digerenti sospettate clinicamente, valutazione eventuali aspirazioni croniche.  |
| ECG ed ecocardiografia                                      | Nei primi mesi di vita per escludere insorgenza di ipertensione polmonare e valutare funzionalità biventricolare. Controlli periodici in caso di ipertensione polmonare in base ad indicazioni specialistiche. Controlli periodici della pressione arteriosa.  |
| Test di funzionalità polmonare                              | < 2 anni: in base alla disponibilità, solitamente in ambiti di ricerca clinica.<br>> 3 anni: spirometria forzata con test broncodilatazione, valutazione spirometrica annuale (una volta che il paziente è collaborante); valutazione volumi polmonari. Altri test [es: oscillometria forzata (FOT), oscillometria a impulsi (IOS), interruzione multipla (Rint), pletismografia, test di diffusione polmonare, test da sforzo]. |
| Test allergometrici   | In bambini di età > 3anni con persistenza di episodi di broncospasmo.  |
| Valutazione ORL Potenziali evocati uditivi                  | Screening precoce sordità (multifattoriale: prematurità, farmaci ototossici, infezioni).   |
| Valutazione oculistica/studio motilità oculare              | Screening retinopatia prematurità, correzione precoce difetti motilità.  |
| Ecografia reni e vie urinarie                               | Monitoraggio complicanze renali in pazienti in terapia diuretica.  |
| Valutazione neuroevolutiva                                  | Identificazione precoce, già alla dimissione ospedaliera o nei primi mesi di vita, di alterazioni dello sviluppo neuro e psico-motorio. Avvio tempestivo di eventuali interventi riabilitativi mirati.   |

→ **Bibliografia**

1. Ronconi A, Corchia C, Bellù R, *et al.* Esiti dei neonati di basso peso nelle Terapie Intensive Neonatali partecipanti all'Italian Neonatal Network nel 2008. Rapporti ISTISAN 11/44. Ottobre-dicembre 2011 (n. 4) 34<sup>o</sup> Suppl.
2. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007;8;357:1946-55.
3. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
4. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:73-81.
5. Jobe AH. An unknown: lung growth and development after very preterm birth. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1529-30.
6. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, *et al.* Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *J Am Med Assoc* 2015;314:1039-51.
7. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, *et al.* Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126:443-56.
8. Kennedy KA, Cotten CM, Watterberg KL, Carlo WA. Prevention and management of bronchopulmonary dysplasia: lessons learned from the neonatal research network. *Semin Perinatol* 2016;40:348-55.
9. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2003;23:451-6.
10. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, *et al.* Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics* 2004;114:1305-11.
11. Balfour-Lynn IM, Field DJ, Gringras P, *et al.* BTS guidelines for home oxygen in children. *Thorax* 2009;64(Suppl 2):ii1-26.
12. Lamarche-Vadel A, Blondel B, Truffer P, *et al.* Rehospitalization in infants younger than 29 weeks' gestation in the EPIPAGE cohort. *Acta Paediatr* 2004;93:1340-5.
13. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, *et al.* Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368:1791-9.
14. Raccomandazioni sulla profilassi dell'infezione da virus respiratorio sinciziale (VRS) con il palivizumab. Società Italiana di Neonatologia (SIN). Edizione Settembre 2015.
15. American Thoracic Society Documents. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:356-96.
16. Miller RW, Woo P, Kellman RK, Slagle TS. Tracheobronchial abnormalities in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1987;111:779-82.
17. McCubbin M, Frey EE, Wagener JS, Tribby R, Smith WL. Large airway collapse in bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1989;114:304-7.
18. Werthammer J, Brown ER, Neff RK, Taeusch HW Jr. Sudden infant death syndrome in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1982;69: 301-4.
19. Filippone M, Narne S, Pettenazzo A, Zacchello F, Baraldi E. Functional approach to infants and young children with noisy breathing. Validation of pneumotachography by blinded comparison with bronchoscopy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1795-800.
20. Baraldi E, Filippone M, Trevisanuto D, Zanardo V, Zacchello F. Pulmonary function until two years of life in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:149-55.
21. Filippone M, Sartor M, Zacchello F, Baraldi E. Flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia and respiratory function at school age. *Lancet* 2003;361:753-4.
22. Cazzato S, Ridolfi L, Bernardi F, Faldella G, Bertelli L. Lung function outcome at school age in very low birth weight children. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:830-7.
23. Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Røksund OD, Carlsen KH, Bakke P. Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study. *Acta Paediatr* 2004;93:1294-300.
24. Islam JY, Keller RL, Aschner JL, Hartert TV, Moore PE. Understanding the Short- and Long-Term Respiratory Outcomes of Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:134-56.
25. Bader D, Ramos AD, Lew CD, Platzker AC, Stabile MW, Keens TG. Childhood sequelae of infant lung disease: exercise and pulmonary function abnormalities after bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1987;110:693-99.
26. Hakulinen AL, Heinonen K, Länsimies E, Kiekara O. Pulmonary function and respiratory morbidity in school-age children born prematurely and ventilated for neonatal respiratory insufficiency. *Pediatr Pulmonol* 1990;8:226-32.
27. Ad hoc Statement Committee, American Thoracic Society. Mechanisms and limits of induced postnatal lung growth. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:319-43.
28. Baraldi E, Bonetto G, Zacchello F, Filippone M. Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:68-72.
29. Santuz P, Baraldi E, Zaramella P, Filippone M, Zacchello F. Factors limiting exercise performance in long-term survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1284-9.
30. Pianosi PT, Fisk M. Cardiopulmonary exercise performance in Prematurely born children. *Pediatr Res* 2000; 47:653-8.
31. Welsh L, Kirkby J, Lum S, *et al.* The EPICure study: maximal exercise and physical activity in school children born extremely preterm. *Thorax* 2010;65:165-72.
32. Berkelhamer SK, Mestan KK, Steinhorn RH. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2013;37:124-31.
33. Collaco JM, Romer LH, Stuart BD, *et al.* Frontiers in pulmonary hypertension in infants and children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47:1042-53.
34. Del Cerro MJ, Sabaté Rotés A, Cartón A, *et al.* Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia: clinical findings, cardiovascular anomalies and outcomes. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:49-59.
35. Koroglu OA, Yalaz M, Levent E, Akisu M, Kültürsay N. Cardiovascular consequences of bronchopulmonary dysplasia in prematurely born preschool children. *Neonatology* 2013;104:283-9.
36. Dani C, Poggi C. Nutrition and bronchopulmonary dysplasia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:537-40.
37. Puangco MA, Schanler RJ. Clinical experience in enteral nutrition support for premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc* 2000;20:87-91.
38. Trittmann JK, Nelin LD, Klebanoff MA. Bronchopulmonary dysplasia and neurodevelopmental outcome in extremely preterm neonates. *Eur J Pediatr* 2013;172:1173-80.
39. Shepherd EG, Knupp AM, Welty SE, Susey KM, Gardner WP, Gest AL. An interdisciplinary bronchopulmonary dysplasia program is associated with improved neurodevelopmental outcomes and fewer rehospitalizations. *J Perinatol* 2012;32:33-8.
40. Pérez Tarazona S, Rueda Esteban S, *et al.* Guidelines for the follow up of patients with bronchopulmonary dysplasia. *An Pediatr (Barc)* 2016;84:61.e1-9.
41. Rhein LM. Management of severe chronic lung disease of prematurity. *J Pulmon Resp Med* 2013;S13.
42. Crane L. Physical therapy for neonates with respiratory dysfunction. *Phys Ther* 1981;61:1764-73.
43. Fienady VJ, Gray PH. Chest physiotherapy for preventing morbidity in babies being extubated from mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD000283.
44. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized Respiratory Syncytial Virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from Respiratory Syncytial Virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102:531-7.
45. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Prevention of Respiratory Syncytial Virus infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. *Pediatrics* 1998;102:1211-6.
46. Patria MF, Tagliabue C, Longhi B, Esposito S. Influenza vaccination in children at high risk of respiratory disease. *Ther Adv Vaccines* 2013;1:21-31.
47. Ng G, da Silva O, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD003214.
48. Tropea K, Christou H. Current pharmacological approaches for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Int J Pediatr* 2012;2012:598606.
49. Ghanta S, Tropea K, Christou H. An update on pharmacologic approaches to bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2013;37:115-23.
50. Brion L, Primhak R, Ambrosio-Pérez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;9:CD001817.
51. Wardle AJ, Wardle R, Luyt K, Tulloh R. The utility of sildenafil in pulmonary hypertension: a focus on bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 2013; 98:613-7.
52. Moreno-Galdó A, Torrent-Vernetta A, de Mir Messa I, Rovira *et al.* Use of inhaled iloprost in children with pulmonary hypertension. *Pediatr Pulmonol* 2015;50(4):370-9.
53. Anaesthesia recommendations for patients suffering from Bronchopulmonary dysplasia. [www.orphananesthesia.eu](http://www.orphananesthesia.eu)
54. Gallini F. Il follow-up del neonato pretermine nei primi tre anni di vita. Milano, MI: Biomedica s.r.l. 2015.
55. Piva D, Baraldi E, Filippone M. Respiratory follow-up of bronchopulmonary dysplasia. *Pneumologia Pediatrica* 2005;19:2-12.
56. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, *et al.* Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. *Lancet Glob Health.* 2015;3:e681-91.