

Evoluzione della funzionalità polmonare nei grandi prematuri. Uno studio di coorte

Simpson SJ, Turkovic L, Wilson AC, et al.

Lung function trajectories throughout childhood in survivors of very preterm birth: a longitudinal cohort study

Lancet Child Adolesc Health 2018; 2: 350–59

Nascere entro le 32 settimane di gravidanza è un fattore di rischio significativo per una funzionalità polmonare compromessa già prima dell'adolescenza, confermando la necessità per questo gruppo di pazienti di eseguire il follow-up pneumologico. E' più a rischio chi presenta displasia broncopolmonare alla nascita, sintomi respiratori e modificazioni infiammatorie dell'anatomia polmonare alla TAC. L'esposizione al fumo di tabacco, una minor età gestazionale così come un maggior bisogno d'ossigeno sono fattori associati a un più rapido decadimento. Ampliando la valutazione ad altri parametri oltre quello spirometrico questo studio conferma quanto già evidenziato in precedenza, anche se non tiene conto della qualità dell'aria come variabile nell'evoluzione della funzione polmonare. Inoltre, anche se descritto come longitudinale, l'arruolamento dei pazienti è avvenuto in tempi diversi. Poco chiari anche i criteri e l'età di arruolamento dei pazienti.

Evolution of lung function in premature babies. A cohort study

Being born within 32 weeks of pregnancy is a significant risk factor for an impaired lung function before adolescence, confirming the need for this group of patients to perform a pneumologic follow-up. Those with bronchopulmonary dysplasia at birth, respiratory symptoms and inflammatory changes in lung CT anatomy are at greater risk. Exposure to tobacco smoke, a lower gestational age as well as a greater need for oxygen are all factors associated with a faster decay. Expanding the evaluation to other parameters beyond that of spirometry, this study confirms what has been previously highlighted, even if it does not take into account air quality as a variable in the evolution of lung function. Moreover, even if described as a longitudinal study, the enrollment of patients occurred at different times. The criteria and the age of patient enrollment are also not clear.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio di coorte longitudinale per valutare complessivamente la funzione polmonare dall'infanzia fino alla pre-adolescenza nei prematuri nati ≤ 32a settimana di età gestazionale (EG) e per indagare i fattori che la influenzano negativamente.

Popolazione

200 grandi prematuri, nati entro le 32 settimane di gravidanza al King Edward Memorial Hospital (KEMH) di Perth Australia. Il rapporto fra affetti da broncodisplasia (BPD) e non affetti era di 2:1, definito deliberatamente prima del reclutamento. Si considerava portatore di BPD chi aveva richiesto l'utilizzo di ossigeno per almeno 28 giorni, come risultava all'età gestazionale di

36 settimane. Criteri di esclusione: presenza di difetti congeniti maggiori, severo ritardo dello sviluppo, trasferimento di residenza dall'area metropolitana di Perth.

Esposizione

Nascita ≤ 32a EG.

Controllo

67 neonati a termine sani con genitori senza patologie cardiorespiratorie rilevate all'anamnesi.

Outcome/Esiti

Funzionalità polmonare misurata mediante spirometria, test al monossido di azoto, capacità di diffusione polmonare al monossido di Carbonio (DLCO), tecnica dell'oscillazione forzata (FTO). Gli esiti della funzione polmonare sono stati espressi come Z-score. Segni anatomici di alterata struttura polmonare evidenziati mediante TAC eseguita nei grandi prematuri a 9-12 anni. Sintomi clinici ottenuti mediante questionario compilato ad ogni visita. Gli esiti sono stati rilevati con tre valutazioni: la prima effettuata tra i 4 e gli 8 anni di età, la seconda a un anno di distanza dalla precedente, la terza tra i 9 e 12 anni di età.

Tempo

Nati fra il 1997 e il 2003, arruolati nello studio fra il 2/2007 e 1/2014.

Risultati principali

Sono stati complessivamente studiati 200 bambini pretermine di cui 126 con displasia broncopolmonare, e 67 bambini nati a termine. 68 bambini sono stati valutati tre volte, 55 due volte e 144 una volta. I bambini nati pretermine, con e senza displasia broncopolmonare presentano una riduzione progressiva dei valori spirometrici rispetto ai controlli: volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV1), flusso espiratorio forzato al 25-75% del volume polmonare, e FEV1 / capacità vitale forzata sono tutti diminuiti di almeno 0.1 Z-score all'anno nei bambini con displasia broncopolmonare (p <0.001). La meccanica respiratoria e lo scambio di gas risultano inoltre deteriorati nel tempo nei bambini con displasia broncopolmonare, e la capacità di diffusione polmonare per monossido di carbonio si riduce di -0.03 Z-score per anno nel confronto con i controlli. Un'analisi multivariata tra le misurazioni della funzione polmonare e il genere, il peso alla nascita, l'esposizione al fumo di sigaretta, la durata della somministrazione di ossigeno correlata alla gestazione, e i segni di infiammazione rilevati alla TAC polmonare ha evidenziato che le ultime tre variabili erano correlate la declino della funzione respiratoria con

l'età. Ogni settimana gestazionale in più risultava importante per il miglioramento del FEV1 in infanzia e pre-adolescenza, migliorando lo Z-score di 0,1 per ogni settimana di gestazione.

Conclusioni

Nei bambini nati pretermine prima della 32° EG la funzionalità polmonare risulta essere compromessa. Fattori di aggravamento sono la presenza di displasia broncopolmonare alla nascita, la presenza di sintomi respiratori e di modificazioni infiammatorie dell'anatomia polmonare. Questi bambini sono a rischio di patologie polmonari in età adulta, ed è quindi necessario un follow-up respiratorio continuo.

Altri studi sull'argomento

Una revisione sistematica pubblicata nel 2013 ha analizzato i dati di bambini nati pretermine tra il 1964 e il 2000 valutati a età comprese tra 5 e 24 anni, evidenziando complessivamente una riduzione del FEV1 rispetto ai nati a termine [1]. Anche una revisione narrativa del 2015 suggerisce che bambini ed adolescenti nati molto pretermine presentano valori spirometrici ridotti [2]. Tra i più recenti studi di coorte, effettuati su soggetti trattati alla nascita con surfactante polmonare, segnaliamo uno studio italiano pubblicato nel 2016, che ha confrontato la funzionalità respiratoria ad 8 e 12 anni di 48 bambini nati con EG < a 28 settimane (38 con O2 dipendenza a 36 settimane di età gestazionale) con 27 bambini a termine come gruppo di controllo. Il gruppo di prematuri con broncodisplasia aveva valori spirometrici significativamente più bassi rispetto al gruppo di controllo, specialmente per i parametri indicanti una forma ostruttiva (8 anni: zFEV1: -1.3±1 vs. 0.5±0.8; 12anni: -1.6±1 vs. 0.5±0.8, p<0.001). Anche i prematuri senza broncodisplasia avevano dei parametri inferiori rispetto ai controlli seppure in modo meno marcato (8 anni: zFEV1: -0.5±0.8; 12anni: -0.5±0.9, p<0.001). E' stato evidenziato inoltre un significativo declino di questi parametri durante il follow-up nei soli soggetti con broncodisplasia [3]. In un recente studio di coorte, al follow-up all'età di 6 anni e mezzo è stata eseguita la spirometria e l'oscillometria ad impulso a bambini nati alla 22-26 settimana EG. Rispetto a un gruppo di controllo di nati a termine, la capacità vitale forzata e il volume espiratorio massimo a 1 sec risultavano diminuiti e l'oscillometria presentava un peggioramento della resistenza e della reattanza. I valori spirometrici erano più compromessi nei bambini di 22-24 settimane EG e sintomi asmatici erano presenti nel 40% dei pretermine vs 15% dei controlli; il peso neonatale o la presenza di BPO contribuivano in modo marginale agli esiti polmonari. Gli autori auspicano per questi bambini tempi di follow-up prolungati e maggior attenzione nell'approccio terapeutico [4].

Che cosa aggiunge questo studio

Questo ampio studio longitudinale utilizza più parametri di funzionalità respiratoria, e non solo la spirometria, per valutare nel tempo tale funzionalità fino a 12 anni di età in bambini nati molto prematuramente.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: la popolazione di origine è chiaramente definita, tuttavia i criteri di arruolamento sono legati alla necessità, da parte dei ricercatori, di avere un rapporto di 2:1 di bambini nati pretermine rispettivamente con o senza BPD; pertanto l'arruolamento non considera tutti i bambini nati pretermine nell'intervallo di tempo ma è presente una selezione da parte dei ricercatori. Sebbene lo studio venga descritto come longitudinale, in realtà non segue nel tempo gli stessi bambini. La prima valutazione viene infatti effettuata su 149 bambini, mentre la terza valutazione viene effettuata su 103 ai quali si aggiungono altri 118 partecipanti (di cui 82 prematuri) arruolati ex novo. Gli esiti presentati derivano quindi da due osservazioni (la prima e la terza) in gran parte indipendenti. Il numero di persi al follow-up è elevato: dei 149 partecipanti iniziali 103 hanno effettuato la terza valutazione a 9-12 anni, e solo 88 si sono presentati alla seconda valutazione. L'analisi ha tenuto conto dei principali fattori associati a deterioramento della funzione polmonare. Non è stata fatta una stratificazione sulla base dell'età gestazionale dei bambini, anche se questa è stata considerata come variabile nella misurazione della funzionalità polmonare. Non è descritto se l'esecuzione della TAC polmonare, eseguita su 133 bambini, fosse prevista per protocollo, e per quali casi, oppure se è stata eseguita per motivi clinici. Non è stata rilevata l'influenza di possibili episodi infettivi e dell'utilizzo della caffeina durante il ricovero neonatale).

Esiti: gli esiti considerati nello studio sono adeguati e ben definiti.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano assenza di conflitto di interesse.

Trasferibilità

Popolazione studiata: simile a quella italiana.

Tipo di intervento: replicabile anche nel nostro setting. Di rilievo pratico la necessità di ricordare alle famiglie che l'esposizione al fumo di sigaretta, anche passivo, per questi bambini presenta un importante rischio di peggioramento della funzionalità polmonare.

1. Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ, et al. Effect of preterm birth on later FEV1: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2013;68(8):760-6
2. Simpson SJ, Hall GL, Wilson AC. Lung function following very preterm birth in The era of 'new' bronchopulmonary dysplasia. *Respirology*. 2015;20(4):535-40
3. Fortuna M, Carraro S, Temporin E, et al. Mid-childhood lung function in a cohort of children with "new bronchopulmonary dysplasia". *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(10):1057-1064
4. Thunqvist P, Tufvesson E, Bjermer L, et al. Lung function after extremely preterm birth-A population-based cohort study (EXPRESS). *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(1):64-72

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Asolo:

Giacomo Toffol, Miriana Callegari, Patrizia Bonin, Laura Todesco, Carla Teresa Carasi, Paolo Patelli, Giuseppe Matteoli, Maria Luisa Zuccolo.