

SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 5, n. 19

Rivista trimestrale
Spedizione in A.P. - 45%
art. 2 comma 20/b
legge 662/96 Pisa
Reg. Trib. PI n. 12
del 3 giugno 2002

Il follow-up del neonato con problemi respiratori

Organo ufficiale
della Società Italiana per le
Malattie Respiratorie
Infantili (SIMRI)

*Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society*

Il follow-up respiratorio della <
displasia broncopolmonare

Il follow-up del neonato prematuro: <
quello che il pediatra deve conoscere

Ernia diaframmatica congenita: <
dall'epoca prenatale all'adolescenza

Patologia respiratoria nel bambino <
affetto da atresia esofagea

Indicazioni all'esame endoscopico <

Ipertensione polmonare persistente nel neonato: <
trattamento e follow-up

INDICE

SUMMARY

Editoriale	1
<i>View point</i>	
Il follow-up respiratorio della displasia broncopolmonare	2
<i>Respiratory follow-up of bronchopulmonary dysplasia</i>	
<i>D. Piva, E. Baraldi, M. Filippone</i>	
Il follow-up del neonato prematuro: quello che il pediatra deve conoscere	13
<i>Premature babies follow-up: what the pediatrician needs to know</i>	
<i>M. F. Patria, L. Gianni, M. Colnaghi, C. Vegni</i>	
Ernia diaframmatica congenita: dall'epoca prenatale all'adolescenza	24
<i>Long term follow-up of children with congenital diaphragmatic hernia</i>	
<i>G. Stefanutti, M. Filippone, P. Lago, P. Midrio, P. Gamba</i>	
ARTICOLI ORIGINALI	
Patologia respiratoria nel bambino affetto da atresia esofagea	31
<i>Respiratory problems of children with esophageal atresia</i>	
<i>M. V. Andreucci, S. Montella, F. Sperli, F. Barbarano, S. De Stefano, F. Santamaria</i>	
Indicazioni all'esame endoscopico	41
<i>Indications for airway endoscopy</i>	
<i>L. Mirabile, R. Baggi, P. Serio, L. Bussolin</i>	
Ipertensione polmonare persistente nel neonato: trattamento e follow-up	49
<i>Persistent neonatal pulmonary hypertension: treatment and follow-up</i>	
<i>P. Biban, P. Santuz, M. Soffiati, F. Zaglia</i>	
Congressi	60
<i>Congresses</i>	
Articoli del prossimo numero	63
<i>Forthcoming articles</i>	

Pneumologia Pediatrica

Organo ufficiale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)

Volume 5, n. 19 - Settembre 2005

Spedizione in A.P. - 45%
art. 2 comma 20/b
legge 662/96 - N. 1047 del 12/07/2002 - Pisa
Reg. Trib. PI n. 12 del 3 giugno 2002

Direttore scientifico

Baraldi Eugenio (Padova)

Codirettori scientifici

Rusconi Franca (Firenze)

Santamaria Francesca (Napoli)

Comitato editoriale

Barbato Angelo (Padova)

Cutrera Renato (Roma)

Bernardi Filippo (Bologna)

de Benedictis Fernando Maria (Ancona)

Peroni Diego (Verona)

Rusconi Franca (Firenze)

Santamaria Francesca (Napoli)

Tripodi Salvatore (Roma)

Gruppo Allergologia

coord. Pajno Giovanni (Messina)

Gruppo Disturbi respiratori nel sonno

coord. Brunetti Luigia (Bari)

Gruppo Educazione

coord. Indinnimeo Luciana (Roma)

Gruppo Endoscopia bronchiale e delle Urgenze respiratorie

coord. Midulla Fabio (Roma)

Gruppo Fisiopatologia respiratoria

coord. Verini Marcello (Chieti)

Gruppo Riabilitazione respiratoria

coord. Tancredi Giancarlo (Roma)

Direttore responsabile

Baraldi Eugenio (Padova)

© Copyright 2005 by Primula Multimedia

Editore

Primula Multimedia S.r.L.

via C. Angiolieri, 7

56010 Ghezzano - Pisa

Tel. 050 877057; fax 050 877910

e-mail: info@primulaedizioni.it

www.primulaedizioni.it

Redazione

Minuti Angela

Realizzazione Editoriale

Primula Multimedia S.r.L.

Stampa

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)

Qualche cambiamento all'orizzonte...

Pneumologia Pediatrica ha una lunga e qualificata tradizione ed è considerata fra le riviste storiche per il pediatra italiano. È con vero piacere che, insieme a Franca Rusconi e Francesca Santamaria, ci apprestiamo a prendere il timone di *Pneumologia Pediatrica*. Raccogliamo con entusiasmo una rivista che, grazie al Professor Angelo Barbato, direttore negli ultimi anni, e al comitato editoriale, è cresciuta in qualità e consensi. Ad Angelo che lascia la rivista per prendere la direzione della SIMRI, porgiamo il nostro ringraziamento e quello di tutti i lettori.

Pneumologia Pediatrica negli ultimi anni si è imposta come un importante strumento di formazione permanente e confidiamo che rimarrà un punto di riferimento per il pediatra e per chi si interessa di medicina respiratoria del bambino. Invitiamo quindi i lettori a scriverci e ad aiutarci affinché la rivista continui a dare risposte concrete alle esigenze della pediatria.

In questo numero viene affrontata la tematica de "Il follow-up del neonato con problemi respiratori". Gli autori sono esperti ben noti e hanno sviluppato nei loro articoli diversi aspetti del *follow-up* respiratorio dei bambini prematuri, dei bambini con anomalie congenite - come l'ernia diaframmatica e l'atresia esofagea - e del neonato con ipertensione polmonare. Come pediatri sappiamo bene che il miglioramento delle cure intensive in epoca neonatale ha portato ad un aumento della sopravvivenza di questi bambini che, nel corso dei primi anni di vita, presentano una considerevole morbilità respiratoria.

La malattia respiratoria cronica dell'infanzia (CLDI), tipica dei bambini nati prematuri, è probabilmente l'esempio più tipico dei nostri giorni e, in molti casi, questi bambini presentano alterazioni permanenti della funzionalità respiratoria e dovranno poi essere presentati ai medici dell'adulto. Non è ancora chiaro quale sarà l'*outcome* di questi soggetti che dovrebbero quindi essere inseriti in programmi di *follow-up* in grado di identificare precocemente gli individui a maggior rischio e di verificare nel tempo l'andamento della funzionalità respiratoria. Analoghe considerazioni vanno fatte per le altre anomalie congenite trattate per le quali solo un approccio longitudinale permetterà di fare luce sul rapporto che c'è fra il problema respiratorio neonatale e lo sviluppo del polmone da adulto. Viene infine portato un aggiornamento sulle indicazioni all'esame endoscopico delle vie aeree nei lattanti con patologie ostruttive congenite.

Siamo certi che questa monografia porterà a tutti noi un efficace contributo per migliorare le conoscenze e la cura dei bambini con pneumopatia ad esordio neonatale.

Buona lettura!

Eugenio Baraldi

e-mail: baraldi@pediatria.unipd.it

Franca Rusconi

e-mail: f.rusconi@meyer.it

Francesca Santamaria

e-mail: santamar@unina.it

Daniele Piva, Eugenio Baraldi, Marco Filippone

Dipartimento di Pediatria, Università di Padova

Il follow-up respiratorio della displasia broncopolmonare

Respiratory follow-up of bronchopulmonary dysplasia

Parole chiave: displasia broncopolmonare, follow-up, funzionalità respiratoria

Key words: bronchopulmonary dysplasia, follow-up, lung function

Riassunto. La displasia broncopolmonare (BPD) è la principale causa di malattia polmonare cronica ad esordio neonatale. Le caratteristiche della BPD sono cambiate notevolmente negli anni, ed oggi la malattia colpisce quasi esclusivamente i bambini gravemente pretermine e di peso estremamente basso. Lo sviluppo di BPD si accompagna a considerevole morbidità respiratoria nel corso dei primi anni di vita, ma in seguito gravità e frequenza dei sintomi si attenuano in maniera significativa. Le proprietà meccaniche del sistema respiratorio, spesso nettamente alterate nei primi mesi, migliorano notevolmente entro i 2-3 anni di vita. A quest'età comunque, una parte dei bambini con BPD presenta un grado significativo di limitazione del flusso delle vie aeree. Questo quadro ostruttivo tende a persistere negli anni successivi, essendo documentabile con la spirometria in età scolare e oltre, fino all'età adulta. I bambini con anomalie persistenti della funzionalità respiratoria vanno seguiti nel tempo, dal momento che è possibile prospettare lo sviluppo di malattia respiratoria cronica ostruttiva.

Summary. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is the main cause of the chronic lung disease of infancy and childhood. The features of BPD have changed considerably in the last decades, and now BPD develops almost invariably in severely preterm, extremely low birth-weight infants. BPD is associated with significant respiratory morbidity during the first years of life; thereafter, however, respiratory symptoms remarkably decline in frequency and severity. Pulmonary mechanics are often significantly disturbed during the first few months, but rapidly recover by 2-3 years of age. At that time, however, a subset of BPD infants show evidence of significant airflow limitation. This airway obstruction may persist over the following years, and can still be documented at school-age and beyond, through adulthood. BPD subjects with persisting spirometric abnormalities require long-term follow-up because of a potentially increased risk of developing chronic obstructive pulmonary disease.

Accettato per la pubblicazione l'11 luglio 2005.

Corrispondenza: Dott. Eugenio Baraldi, Dipartimento di Pediatria, Unità di Pneumologia e Allergologia Pediatrica, Azienda Ospedale-Università di Padova, Via Giustiniani 3, 35128 Padova; e-mail: baraldi@pediatria.unipd.it

Displasia broncopolmonare (BPD): inquadramento

La displasia broncopolmonare è la causa ampiamente più frequente della malattia respiratoria cronica dell'infanzia (chronic lung disease of infancy, CLDI), definizione che raccoglie tutte le patologie polmonari croniche ad esordio neonatale. Se infatti si eccettuano i rari casi di BPD del neonato a termine e di patologia polmonare cronica da altre cause, i bambini affetti da CLDI sono invariabilmente ex-pretermine che hanno

ricevuto la diagnosi di BPD per persistenza di ossigenodipendenza oltre il compimento del 28° giorno di vita (1). Nell'ambito di una definizione così generica vengono compresi bambini la cui patologia respiratoria presenta caratteristiche eziopatogenetiche, cliniche e fisiopatologiche profondamente eterogenee. All'estremità più severa dell'ampio spettro di gravità della BPD si può identificare un gruppo di pazienti destinati a una persistenza di sintomi o, più spesso, di anomalie della funzione respiratoria oltre i primi anni

di vita. Per questi pazienti si applica la definizione semplicemente di malattia respiratoria cronica (CLD) (1), che può prolungarsi per tutta l'età scolare e l'adolescenza, fino all'età adulta, e la cui prognosi finale resta incerta, per la potenziale progressione verso la malattia respiratoria cronica ostruttiva.

Evoluzione della natura della BPD: forma "classica" e forma "nuova"

La BPD è stata descritta originariamente nel 1967 (2), imponendosi rapidamente come patologia di grande interesse per l'elevato tasso di incidenza, per l'importanza e la durata dei problemi clinici ad essa correlati. Molti lavori sono stati portati a termine per descriverne le caratteristiche cliniche e funzionali alle diverse età, per valutarne l'andamento nel tempo, per stabilirne la prognosi a distanza (3). I dati a riguardo sono molto numerosi, ma non sempre di facile interpretazione, spesso a causa della difficoltà di reclutare popolazioni omogenee da studiare. Oggi, comunque, quanto appreso in questi anni sulla BPD va riconsiderato soprattutto alla luce dell'evoluzione che la malattia ha avuto nel tempo, come conseguenza del progresso straordinariamente rapido nelle tecniche di assistenza al neonato pretermine e della correlata miglior sopravvivenza di neonati sempre più gravemente prematuri. La forma "classica" della BPD, infatti, era stata descritta originariamente in neonati solo lievemente prematuri (i bambini studiati nel *report* originale presentavano in media un'età gestazionale di 34 settimane e un peso alla nascita superiore ai 2.000 g), con danno polmonare indotto principalmente da ventilazione meccanica aggressiva ed esposizione ad elevate concentrazioni di ossigeno. Dal punto di vista istopatologico questa forma era dominata da alternanza di aree atelettasiche ed iperinflante con grave interessamento delle vie aeree (bronchiolite obliterativa, metaplasia squamosa dell'epitelio, fibrosi peribronchiale ed iperplasia della muscolatura liscia) e modificazioni vascolari di tipo ipertensivo (4). Con il miglioramento delle tecniche di assistenza neonatale questo tipo di patologia è oggi divenuto raro, e i soggetti suscettibili a contrarre la forma "nuova" di BPD sono quasi esclusivamente neonati di età postmestruale e peso alla nascita estremamente bassi (ad esempio 23-26 settimane con peso inferiore ai 1.000 g), il cui polmone è alla

nascita ancora in stadi di sviluppo molto precoci. Gli agenti lesivi cui questi bambini sono esposti sia in epoca immediatamente prenatale che postnatale hanno la potenzialità, oltre che di comportare un danno strutturale vero e proprio, di arrestare e alterare i normali processi di crescita e maturazione morfogenetica del sistema respiratorio; il polmone, dunque, segue un pattern di sviluppo semplificato, caratterizzato principalmente da una compromissione del processo di settazione alveolare. Come conseguenza, i polmoni di questi bambini, in cui le vie aeree sono relativamente risparmiate, tendono a perdere la complessità strutturale, con formazione di spazi alveolari più ampi e numericamente molto ridotti, e superficie di scambio gassoso complessivamente minore (4).

Ovviamente le due forme fin qui descritte sono solo i due estremi del *range* di espressione della BPD, e tra esse è compresa una varietà molto vasta di lesioni polmonari di tipo intermedio, in cui hanno un ruolo reciprocamente variabile il grado di prematurità, l'entità del supporto richiesto per l'insufficienza respiratoria precoce e l'influenza di numerosi altri fattori (infettivi, infiammatori, nutrizionali, farmacologici) in grado di modificare l'andamento della malattia. Va peraltro sottolineato che i modelli di danno polmonare descritti nei bambini con BPD sono desunti dall'analisi di preparati provenienti da bambini deceduti per insufficienza respiratoria. Non esistono invece informazioni sul quadro istologico ed anatomopatologico che si sviluppa nei bambini che sopravvivono; se si mantenga o meno presente un processo di danno cronico in grado di alterare ulteriormente la situazione nel tempo, come e quanto i processi riparativi modifichino il quadro, quanto riesca ad esprimersi il residuo potenziale maturativo e di crescita del polmone e delle vie aeree sono tutte questioni prive di risposta. In altri termini, mentre conosciamo bene i processi che si verificano precocemente, quando la BPD incomincia a svilupparsi, ancora molto poco si sa su come la malattia procede, si modifica ed esita nel tempo. Come si discuterà più ampiamente in seguito, considerazioni analoghe possono essere fatte per quanto riguarda lo sviluppo del polmone dei gravi pretermine che non sviluppano BPD; anche per questi bambini, infatti, si avanzano riserve circa il normale decorso della maturazione e della crescita polmonare (5).

Decorso della BPD nel tempo. Caratteristiche cliniche e studi di funzionalità respiratoria

Come accennato in precedenza, dopo molti anni di studi dedicati agli aspetti clinici e funzionali della BPD, è oggi necessario riconsiderare criticamente lo stato delle nostre conoscenze, cercando di riconoscere i limiti delle osservazioni condotte fino ad oggi, di individuare quanto permane valido nonostante il mutare delle caratteristiche della malattia e della popolazione ad essa suscettibile, e di anticipare quali nuovi sviluppi possono intravedersi al riguardo e quali sono le priorità su cui focalizzare nelle prossime ricerche. Questa sezione si propone di offrire un punto di sintesi e qualche riflessione sulle principali problematiche in questione.

La displasia broncopolmonare dopo la dimissione e in età prescolare

Prima di considerare specificamente l'andamento nel tempo della BPD dal punto di vista respiratorio vale la pena di ricordare che il bambino con BPD spesso presenta, a causa della prematurità e in relazione alla propria storia neonatale, numerose possibili problematiche a carico di diversi altri apparati. Frequentemente i disturbi di ogni singolo organo si riflettono sulla funzione degli altri sistemi, secondo una complessa rete di interazioni reciproche. Ad esempio il sistema respiratorio è profondamente influenzato, nella sua funzione, nel suo sviluppo e nelle manifestazioni cliniche dalla contemporanea condizione del sistema cardiovascolare e renale, dallo stato immunitario, dalla situazione neurologica, dal grado di nutrizione. Quando un bambino con BPD presenta un andamento respiratorio complicato o non soddisfacente, è dunque necessario considerare la malattia con approccio multidisciplinare, cercando di escludere la presenza di fattori che potrebbero condizionarne negativamente l'evoluzione (Tabella 1).

Dopo la dimissione dal reparto di terapia intensiva neonatale, il bambino con BPD tende a presentare elevata morbilità respiratoria, in particolare in occasione di episodi infettivi acuti a carico del tratto respiratorio inferiore, con tosse insistente, *wheezing* e peggioramento o ritorno dell'ossigeno-dipendenza (1, 3). I bambini con storia di prematurità in generale hanno un elevato tasso di riospedalizzazione nel corso del primo anno di vita; uno dei lavori più recenti sull'argomento, dedicato ad un'ampia coorte di neonati <29 s.g., ha riportato

che il 47% dei bambini pretermine richiedeva almeno un ricovero nei primi 9 mesi di vita, e che la causa era un'infezione respiratoria acuta nel 55% circa dei casi (6). Considerando solo i bambini con BPD, circa l'80% presenta almeno un episodio infettivo a carico del tratto respiratorio inferiore nel primo anno di vita, e fino al 50% può richiedere ricovero per insufficienza respiratoria in tali occasioni (7, 8). Nel nostro Centro, aveva richiesto ricovero per deterioramento respiratorio nei primi 12 mesi di vita il 57% di un gruppo di 21 bambini con BPD di gravità tale da richiedere ossigenoterapia domiciliare prolungata dopo la dimissione (9). L'agente più frequentemente implicato negli episodi di infezione delle vie aeree è il virus respiratorio sinciziale (VRS). Negli ultimi anni si è reso disponibile, a scopo preventivo, l'uso del palivizumab, preparato di immunoglobuline monoclonali anti-VRS, dopo che un ampio trial randomizzato a doppio cieco ne aveva dimostrato l'efficacia nel ridurre la necessità di ricovero in bambini con BPD ed infezione da VRS (10). Il suo uso è attualmente consigliato da un documento dell'American Academy of Pediatrics per cercare di ridurre la morbilità respiratoria in questo gruppo di bambini ad alto rischio (11). Una complicanza che può manifestarsi nei primi mesi di vita comportando un difficile controllo clinico dei sintomi respiratori è la tracheobroncomalacia (12, 13); la presentazione più frequente è il *wheezing* monofonico a riposo o durante l'attività, non responsivo all'inalazione di beta₂-adrenergici, che al contrario possono peggiorare il quadro. Nei casi più gravi sono possibili crisi di dispnea acuta, soprattutto in corso di episodi infettivi, fino all'apnea con cianosi (*cyanotic spells*) (1). Il sospetto di una lesione ostruttiva a carico delle vie aeree centrali richiede l'esecuzione di accertamenti specifici; un possibile test di screening è rappresentato dall'analisi delle curve flusso-volume del respiro a volume corrente, utile per un iniziale inquadramento diagnostico (14) (Figura 1); spesso però è necessario ricorrere ad endoscopia, anche in considerazione dell'elevata frequenza, nei bambini con BPD, di lesioni ostruttive fisse post-intubazione a carico della regione sottoglottica e della trachea (1).

Uno dei fattori potenzialmente coinvolti nel determinare la gravità dei deterioramenti respiratori acuti è l'ipereattività bronchiale, descritta in questi bambini già nei primi giorni di vita e a gradi estremi di prematurità (15, 16). Spesso, per questo

Tabella 1 Follow-up multidisciplinare del bambino con BPD. BAL, lavaggio broncoalveolare; ORL, otorinolaringoiatra; RGE, reflusso gastroesofageo.

Sistema respiratorio
<p>Livello di ossigenazione</p> <p>Saturimetro a domicilio</p> <p>Verifica SaO₂ in aria ambiente in condizioni di veglia, di sonno e di attività. In corso di supplementazione di O₂ è necessario verificare compliance alla terapia, funzionalità e uso corretto dei dispositivi eroganti O₂</p> <p>Emogasanalisi arteriosa</p> <p>Verifica equilibrio dei gas ematici - Valutazione efficienza dei meccanismi di compenso e gravità della malattia respiratoria</p> <p>Radiografia del torace, TAC ad alta definizione</p> <p>Valutazione condizione parenchima e vie aeree, esclusione complicanze</p> <p>pH-metria 24 ore, pasto scintigrafico</p> <p>Presenza e gravità di reflusso gastro-esofageo, aspirazione cronica</p> <p>ECG ed Ecocardiografia</p> <p>Valutazione funzionalità biventricolare; ricerca segni diretti o indiretti di ipertensione polmonare/cuore polmonare</p> <p>Prove di funzionalità respiratoria (lattante, età scolare)</p> <p>Monitoraggio funzionalità respiratoria, valutazione risposta ai β₂-agonisti, screening per tracheobroncomalacia, prognosi a distanza, test da sforzo</p> <p>Fibrobroncoscopia e BAL</p> <p>Esclusione complicanze ostruttive fisse (stenosi sottoglottica, tracheale o bronchiale; granulomi post-intubazione) o dinamiche (tracheobroncomalacia). BAL per microbiologia, inclusioni lipidiche nei macrofagi (RGE, aspirazione), cellularità</p> <p>Immunizzazioni</p> <p>(VRS, influenza, pneumococco, haemophilus)</p> <p>Ossigenoterapia domiciliare, gestione tracheostomia, ventilazione meccanica domiciliare</p>
Altri accertamenti del follow-up multidisciplinare
<p>Valutazione sviluppo neuro-motorio, supporto psicologico ai genitori</p> <p>Fisioterapia e riabilitazione</p> <p>Valutazione ORL</p> <p>Screening precoce sordità</p> <p>Valutazione oculistica</p> <p>Retinopatia della prematurità</p> <p>Valutazione dietologica</p> <p>Apporto calorico personalizzato, volume dei fluidi</p> <p>Ecografia renale</p> <p>Monitoraggio complicanze renali (nefrocalcinosi - calcolosi)</p>

motivo, i bambini con BPD vengono trattati con farmaci broncodilatatori, pratica che ha il sostegno da parte di studi che hanno dimostrato miglioramento dell'ostruzione delle vie aeree in risposta a diversi beta₂-adrenergici (17, 18).

Questo tipo di manifestazioni e l'incidenza di episodi di *wheezing* tende comunque a ridursi gradualmente dopo i primi 12-24 mesi di vita (19, 20). I bambini con sintomi più significativi o più a lungo persistenti sono quelli di minore età

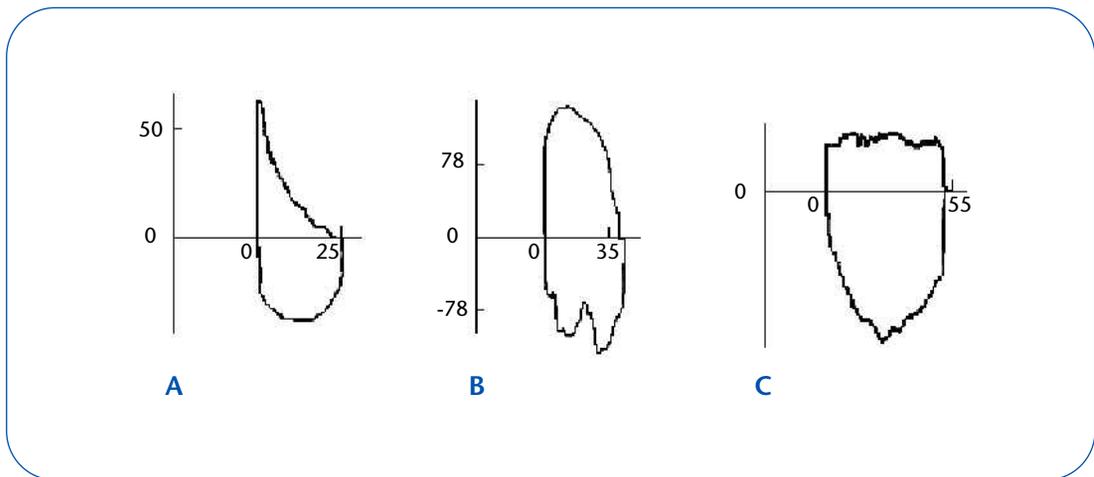


Figura 1 Esempi di alterazioni morfologiche della curva flusso volume del respiro a volume corrente, utile come test di screening in caso di sospetta patologia ostruttiva a carico delle vie aeree centrali. La curva flusso-volume può essere eseguita nei neonati e nei lattanti durante il sonno spontaneo. **A**, La fase inspiratoria (porzione inferiore della curva) ha aspetto regolarmente rotondeggiante, indice di flusso aereo normale. La fase espiratoria (porzione superiore della curva) presenta picco di flusso precoce e concavità verso l'alto. Quadro compatibile con ostruzione a carico delle vie aeree intratoraciche di calibro minore (asma, BPD, bronchiolite); **B**, L'aspetto della curva è normale in fase espiratoria, ma presenta aspetto irregolare per rapidi e ripetuti interruzioni del flusso durante l'inspirazione. Quadro suggestivo di laringomalacia isolata; **C**, La curva inspiratoria è normale, mentre una riduzione costante del flusso aereo durante l'espirazione conferisce un netto appiattimento della porzione superiore della curva. Quadro compatibile con ostruzione fissa o dinamica delle vie aeree centrali, dalla regione sottoglottica ai bronchi principali, con indicazione per l'approfondimento endoscopico (stenosi tracheale, tracheomalacia, anello vascolare...). Modificata da [14].

gestazionale (21) o peso alla nascita (22) o quelli con peggiori indici di funzionalità respiratoria (23). Da quest'ultimo punto di vista, la funzionalità respiratoria in bambini con BPD nei primi mesi o anni di vita è stata studiata diffusamente, grazie all'introduzione, nelle ultime due decadi, di tecniche di studio applicabili in soggetti non collaboranti (24). Malgrado una certa disomogeneità nei risultati, che riflette l'eterogeneità delle popolazioni studiate e dei metodi di misura utilizzati, è possibile delineare un quadro abbastanza preciso sul tipo di alterazioni funzionali che possono realizzarsi e anche sulla loro evoluzione, sebbene la maggior parte dei lavori sia stata eseguita con disegno trasversale. Va ovviamente tenuto presente che molte delle informazioni disponibili non sono estendibili interamente ai gruppi di pazienti con la forma "nuova" della malattia, né ai pretermine più immaturi (23-25 s.g.), ancora scarsamente rappresentati nelle casistiche fin qui studiate. Per quanto riguarda la misurazione dei volumi polmonari statici, la capacità funzionale residua (FRC) ha mostrato, in un lavoro longitudinale, un andamento caratterizzato da progressivo aumento, a partire da valori ridotti nei primi 6 mesi di vita fino a valori variabilmente elevati in seguito, fino a 3 anni

di età (25). Questo aumento progressivo sembra desumibile anche da dati provenienti da altri studi (26-28), anche se in altri lavori è stata descritta iperinflazione anche nel primo semestre di vita (29, 30). Nell'interpretazione dei dati va tenuto presente che misurazioni eseguite con metodi differenti, (ad esempio tecniche di diluizione dei gas e pletismografia), non possono essere confrontate direttamente, poiché le diverse tecniche hanno differente capacità di valutare l'entità dei volumi gassosi non direttamente comunicanti con le vie aeree (1). Comunque, il progressivo aumento della FRC nel tempo è stato interpretato come effetto della graduale riduzione della fibrosi parenchimale, che consente una maggiore espansione polmonare; se in tale condizione persiste ostruzione delle vie aeree, può realizzarsi una progressione verso iperinflazione di grado variabile (31).

Altri dati di funzionalità respiratoria misurabili nel bambino non collaborante sono *compliance* e resistenza del sistema respiratorio. Numerosi studi trasversali hanno evidenziato valori di *compliance* molto ridotti nei bambini con BPD nei primi 2-4 mesi di vita (25-27, 32), riferibili ad alterazioni delle proprietà elastiche parenchimali. Alla stessa età, la resistenza delle vie aeree è molto elevata (25, 18).

Nel tempo, comunque, si assiste ad un recupero sia delle proprietà elastiche che di quelle resistive, anche se, quando espresse in relazione al volume polmonare (*compliance* e conduttanza specifiche), le proprietà resistive sembrano migliorare con maggiore lentezza (25).

La nostra esperienza di *follow-up* di funzionalità respiratoria nei primi anni di vita di questi bambini è riportata in un lavoro in cui si presenta un gruppo di bambini seguito dalla nascita fino al compimento di 24 mesi (33). La *compliance* e la resistenza del sistema respiratorio erano marcatamente alterate nei primi 10 giorni di vita, durante la fase acuta della malattia respiratoria, in cui tutti i neonati erano ancora ventilati meccanicamente. Ai successivi controlli, eseguiti ogni 3 mesi, entrambi i parametri mostravano un significativo miglioramento fino ad avvicinarsi alla normalità al termine del *follow-up*, a 24 mesi. A quell'età, però, si evidenziava, in un'elevata percentuale dei bambini studiati, un'importante limitazione del flusso espiratorio massimo in corrispondenza della capacità funzionale residua ($V_{max_{FRC}}$), indice che si ottiene studiando l'espirazione forzata e che riflette la funzionalità delle vie aeree intratoraciche di calibro minore. Queste rappresentano quindi uno dei punti critici della funzione respiratoria in questi bambini nel tempo, essendo verosimilmente le strutture più gravemente danneggiate. Più di recente è stato segnalato che il $V_{max_{FRC}}$ tende addirittura a peggiorare nel corso del primo anno di vita nei bambini con BPD (34), il che viene interpretato come indicativo di un'insufficiente crescita delle vie aeree rispetto alla crescita somatica (5). In realtà questo fenomeno potrebbe essere più direttamente correlato alla prematurità che non alla malattia respiratoria cronica; infatti un andamento analogo del $V_{max_{FRC}}$ è stato descritto anche in bambini pretermine che non avevano sviluppato BPD (35). Questa osservazione viene interpretata come possibile indicazione del fatto che uno sviluppo polmonare alterato potrebbe verificarsi anche indipendentemente dalla diagnosi di BPD, e quindi estendere il rischio di sviluppare anomalie respiratorie di lunga durata a una popolazione più vasta di bambini prematuri. Oltre alla ridotta crescita delle vie aeree, sono stati ipotizzati altri meccanismi per spiegare i ridotti valori di $V_{max_{FRC}}$ in questi bambini; tra questi, c'è la possibilità che le vie aeree di piccolo calibro, in caso di ridotta alveolarizzazione, tendano a collassare

perché scarsamente sostenute dalle forze di trazione che normalmente si esercitano a livello dell'inserzione alveolare (36); questo meccanismo stabilisce un *link* tra alterato sviluppo alveolare, tipico della forma "nuova" di BPD, e limitazione del flusso, anche in presenza di vie aeree presumibilmente poco danneggiate. Naturalmente si tratta al momento solo di congetture, che richiedono dati più certi di conferma o smentita. Va infatti sottolineato ancora una volta che attualmente mancano del tutto informazioni di tipo morfologico che possano fornire un supporto più concreto alle interpretazioni dei dati di funzionalità respiratoria. Inoltre, anche per quanto riguarda il significato prognostico a distanza di tali alterazioni funzionali non esistono dati certi, dal momento che una sopravvivenza consistente di bambini con prematurità estrema inizia ad essere ottenuta solo di recente.

La displasia broncopolmonare in età scolare e oltre

Sebbene i dati al riguardo siano limitati, la morbidità respiratoria del bambino con BPD sembra seguire un trend di costante decremento negli anni, con l'avvicinarsi dell'età scolare e poi dell'adolescenza. Ciononostante, come atteso, una sottopopolazione di individui con patologia più grave può presentare sintomi significativi anche fino all'età adulta. Ad esempio, in un gruppo di bambini nati di peso molto basso (<1.500 g) è stata descritta una frequenza di sintomi respiratori maggiore rispetto ai coetanei con storia neonatale normale (37). Un altro lavoro, rivolto a stabilire la morbidità a lungo termine in un gruppo di soggetti, con BPD o meno, sottoposti a ventilazione meccanica neonatale, non ha invece ravvisato differenze significative nell'incidenza di sintomi rispetto ai controlli (38) in età scolare e durante l'adolescenza. I soggetti sottoposti al più prolungato *follow-up* tuttora disponibile sulla BPD, che costituivano il gruppo di neonati sui quali la BPD era stata descritta in origine, presentavano nel 25% dei casi ancora sintomi persistenti alle soglie dell'età adulta, con *wheezing*, infezioni ricorrenti e uso frequente di farmaci respiratori (39). È probabile che comunque questi pazienti non debbano essere considerati attualmente rappresentativi che di un'estrema minoranza di pazienti con BPD, visto il mutamento delle caratteristiche della malattia; comunque, non è chiaro se i pazienti affetti dalla forma nuova di BPD siano destinati ad una prognosi effettivamente

migliore a lungo termine (1). In una nostra esperienza, in un gruppo di 18 bambini di età scolare con sviluppo di BPD in seguito a grave sindrome da distress respiratorio neonatale, che aveva richiesto ventilazione e ossigenodipendenza prolungata, uno solo faceva uso abituale di broncodilatatore per sintomi simil-asmatici, e quasi l'85% era completamente privo di sintomi, anche durante l'esercizio, da diversi anni (40).

Per quanto riguarda la funzionalità respiratoria in età scolare e oltre, la maggioranza dei dati disponibili viene ancora da lavori condotti trasversalmente; la maggior parte degli autori ha descritto valori spirometrici complessivamente ridotti nei bambini con BPD rispetto a gruppi di controllo costituiti da soggetti nati a termine (38, 41-43). L'anomalia spirometrica più diffusamente descritta è un quadro di tipo ostruttivo di gravità variabile (il FEV₁ si situa in media intorno all'80% rispetto a quello dei controlli nella maggioranza degli studi [1]), associato ad iperinflazione alveolare, come evidente per misurazione dei volumi polmonari statici (42, 44). La tolleranza all'esercizio e il consumo massimale di ossigeno sotto sforzo sono in generale normali o lievemente/moderatamente ridotti (20, 45-47), ma una limitata riserva respiratoria è comunque suggerita dai minori valori di ventilazione massimale ottenuti dai bambini con BPD (45, 46). Inoltre, è possibile rilevare la presenza di iperreattività bronchiale alla metacolina, all'istamina o dopo esercizio fisico in elevate percentuali (40-50%) dei soggetti con BPD (20, 48). Queste alterazioni funzionali, così come alcuni aspetti clinici, possono ricordare da vicino quelle documentabili nell'asma; per questo motivo, spesso i soggetti affetti da BPD vengono trattati con steroidi per via inalatoria come i bambini asmatici per ridurre i sintomi, o per tentare di indurre un miglioramento della spirometria. Un nostro recente lavoro, svolto su bambini di età scolare, ha mostrato chiara evidenza che malgrado le possibili analogie, BPD ed asma sono due patologie di natura sostanzialmente differente (49). In questo studio è stato misurato l'ossido nitrico espirato (FE_{NO}) in soggetti asmatici e con BPD selezionati a coppie per uguale grado di broncoostruzione; mentre il FE_{NO} è risultato elevato, come atteso, nei soggetti con asma bronchiale (espressione dell'infiammazione eosinoflica delle vie aeree), nei bambini con BPD il valore di FE_{NO} era di circa 4 volte inferiore. Questo risultato, insieme con il

dato che oltre il 75% dei pazienti con BPD non mostrava miglioramento spirometrico dopo inalazione di salbutamolo, suggerisce che le limitazioni funzionali della BPD non riconoscano una genesi infiammatoria, ma siano più verosimilmente legate ad un danno di tipo strutturale a carico delle vie aeree.

I bambini con BPD presentano un quadro di broncoostruzione anche se confrontati, invece che con controlli nati a termine, con gruppi di pretermine che non hanno sviluppato la malattia respiratoria cronica (38, 46, 47, 50). È interessante notare comunque che esistono lavori in cui la funzionalità respiratoria nei pretermine senza BPD mostra valori intermedi tra quelli dei soggetti normali e quelli dei bambini affetti dalla malattia respiratoria cronica (49, 43). Inoltre ci sono evidenze consistenti che i bambini nati prematuramente hanno una più elevata incidenza di iperreattività bronchiale rispetto ai controlli nati a termine (51, 52). Dati come questi suggeriscono che la base fondamentale di ogni patologia respiratoria cronica ad origine neonatale sia proprio la prematurità di per sé; tutti i bambini nati prematuramente, soprattutto quelli appartenenti alle età gestazionali più estreme, potrebbero potenzialmente presentare una limitazione dello sviluppo polmonare in grado di mantenersi anche molti anni dopo la nascita. In quest'ambito il gruppo di bambini con BPD rappresenterebbe semplicemente l'estremo più grave di uno spettro molto ampio di severità (3). D'altra parte la diagnosi di BPD secondo i criteri noti va considerata non sufficientemente predittiva del destino individuale di questi bambini, dal momento che tra i bambini con BPD ce ne sono numerosi con funzionalità respiratoria perfettamente normale, mentre tra i pretermine che non hanno sviluppato BPD si possono riconoscere soggetti con broncoostruzione significativa (43, 49).

Indipendentemente dalla relativa importanza della prematurità e di altri fattori nel determinare l'espressività della malattia, i bambini con BPD sembrano acquisire in epoca relativamente precoce un grado di limitazione del flusso espiratorio la cui entità è predittiva del grado di alterazione spirometrica che si verificherà negli anni successivi. Questo concetto deriva da un nostro studio (40) in cui abbiamo rivalutato in età scolare, quindi a distanza di 6-8 anni, lo stesso gruppo di bambini con BPD di cui avevamo descritto l'andamento della funzionalità respiratoria nei primi 24 mesi di

vita e di cui avevamo documentato l'alta prevalenza di ostruzione delle vie aeree all'età di 2 anni (33). Come riportato in *figura 2a*, l'entità della broncoostruzione era sostanzialmente invariata, ponendo ampiamente al di sotto del livello di normalità la funzione respiratoria di questo gruppo di bambini a tutte le età; oltre a ciò, la stretta correlazione tra $V_{\max_{FRC}}$ a 2 anni di vita e FEF_{25-75} (*Figura 2b*) e FEV_1 in età scolare dimostra che la prognosi funzionale peggiore spetta ai bambini che già precocemente dimostravano il maggior grado di limitazione al flusso espiratorio (40).

Molto poco si sa su quale sia il significato delle alterazioni di funzionalità respiratoria fin qui descritte per quanto riguarda la prognosi clinica dei soggetti con BPD con l'aumentare dell'età. Come più volte ripetuto, non esistono studi di *follow-up* respiratorio che forniscano dati oltre l'adolescenza, o, al più, oltre l'inizio dell'età adulta. Inoltre questi dati si riferiscono talora a gruppi di pazienti con malattia sostanzialmente differente da quella oggi più diffusa. A ciò va aggiunto che dati ancora meno estesi nel tempo sono disponibili a proposito dei bambini che solo negli ultimi anni incominciano a sopravvivere dopo nascita ad età

gestazionali estremamente basse. È chiaro che sotto la diagnosi di BPD tuttora vengono inclusi bambini con caratteristiche spesso molto differenti; anche a distanza, le alterazioni spirometriche medie riportate negli studi indicano frequentemente il coesistere, nei gruppi con BPD, di pazienti con funzionalità respiratoria normale, lievemente alterata o anche significativamente ridotta.

D'altra parte anche riduzioni non particolarmente severe degli indici spirometrici possono suggerire la possibilità di un'evoluzione non favorevole durante l'età adulta, con possibile sviluppo di malattia polmonare cronica ostruttiva. Il massimo livello di funzionalità respiratoria raggiunto potrebbe avere un importante valore prognostico, dal momento che dopo il compimento dei 20 anni si verifica naturalmente un graduale declino della funzionalità respiratoria (53). In un recente lavoro di valutazione della funzionalità respiratoria in una coorte di ex-pretermine ≤ 28 settimane gestazionali, con e senza BPD, è stato stimato che, rispetto ai controlli, il polmone dei soggetti con BPD giunge all'inizio dell'età adulta come se avesse già subito un processo di invecchiamento di oltre 10 anni (54). Ovviamente, in situazioni come questa,

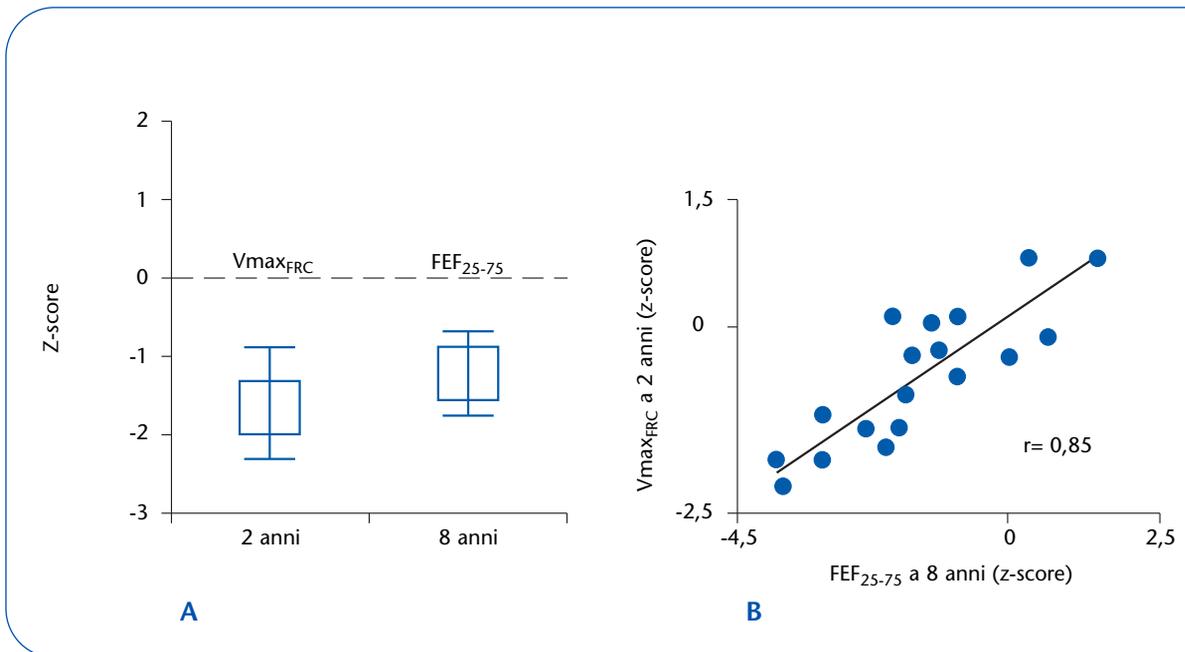


Figura 2 Andamento nel tempo della funzionalità respiratoria in bambini con BPD [40]. **A**, gli stessi bambini con BPD valutati prima all'età di 2 anni (con la misurazione del $V_{\max_{FRC}}$) e poi in età scolare (con la spirometria) mostrano una funzionalità delle vie aeree marcatamente ridotta per tutta la durata del follow-up; **B**, la stretta correlazione tra $V_{\max_{FRC}}$ misurato a 2 anni e i valori di FEF_{25-75} misurato in età scolare dimostra che i bambini con funzionalità respiratoria più gravemente alterata nei primi anni di vita hanno prognosi funzionale peggiore a distanza.

è molto importante prevenire l'esposizione a fattori, come ad esempio il fumo di sigaretta, potenzialmente in grado di accelerare il naturale declino della funzione respiratoria e di facilitare il raggiungimento della soglia di insorgenza dei sintomi. È dunque fondamentale che i bambini con BPD, e

probabilmente anche i bambini con prematurità significativa, vengano coinvolti in programmi di *follow-up* in grado di identificare tempestivamente i soggetti a maggior rischio e di verificarne nel tempo l'andamento della funzionalità respiratoria.

Bibliografia

1. 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: 356-396.
2. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. *Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia*. N Engl J Med 1967; 276: 357-368.
3. Eber E, Zach MS. *Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy)*. Thorax 2001; 56: 317-323.
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: 1529-1530.
6. 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: 1340-1345.
7. Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, et al. *Expiratory flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia*. J Pediatr 1986; 109: 1040-1046.
8. Cunningham CK, McMillan JA, Gross SJ. *Rehospitalization for respiratory illness in infants of less than 32 weeks' gestation*. Pediatrics 1991; 88: 527-532.
9. Baraldi E, Carrà S, Vencato F, et al. *Home oxygen therapy in infants with bronchopulmonary dysplasia: a prospective study*. Eur J Pediatr 1997; 156: 878-882.
10. 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: 531-537.
11. 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: 1211-1216.
12. Miller RW, Woo P, Kellman RK, et al. *Tracheobronchial abnormalities in infants with bronchopulmonary dysplasia*. J Pediatr 1987; 111: 779-782.
13. McCubbin M, Frey EE, Wagener JS, et al. *Large airway collapse in bronchopulmonary dysplasia*. J Pediatr 1989; 114: 304-307.
14. Filippone M, Narne S, Pettenazzo A, et al. *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: 1795-1800.
15. Gomez-Del Rio M, Gerhardt T, Hehre D, et al. *Effect of a β -agonist nebulization on lung function in neonates with increased pulmonary resistance*. Pediatr Pulmonol 1986; 2: 287-291.
16. Motoyama EK, Fort MD, Klesh KW, et al. *Early onset of airway reactivity in premature infants with bronchopulmonary dysplasia*. Am Rev Respir Dis 1987; 136: 50-57.
17. Fok TF, Lam K, Ng PC, et al. *Randomised crossover trial of salbutamol aerosol delivered by metered dose inhaler, jet nebuliser, and ultrasonic nebuliser in chronic lung disease*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1998; 79: F100-F104.

- 18.** Wilkie RA, Bryan MH. *Effect of bronchodilators on airway resistance in ventilator-dependent neonates with chronic lung disease.* J Pediatr 1987; 111: 278-282.
- 19.** Kitchen WH, Olinsky A, Doyle LW, et al. *Respiratory health and lung function in 8-year-old children of very low birth weight: a cohort study.* Pediatrics 1992; 89: 1151-1158.
- 20.** Gross SJ, Iannuzzi DM, Kveselis DA, et al. *Effect of preterm birth on pulmonary function at school age: a prospective controlled study.* J Pediatr 1998; 133: 188-192.
- 21.** Rona RJ, Gulliford MC, Chinn S. *Effects of prematurity and intrauterine growth on respiratory health and lung function in childhood.* BMJ 1993; 306: 817-820.
- 22.** Chan KN, Elliman A, Bryan E, et al. *Respiratory symptoms in children of low birth weight.* Arch Dis Child 1989; 64: 1294-1304.
- 23.** Greenough A, Giffin FJ, Yuksel B. *Respiratory morbidity in preschool children born prematurely. Relationship to adverse neonatal events.* Acta Paediatr 1996; 85: 772-777.
- 24.** Filippone M, Baraldi E. *Funzionalità respiratoria nel bambino non collaborante.* Area Pediatrica 2000; 6: 25-32.
- 25.** Gerhardt T, Hehre D, Feller R, et al. *Serial determination of pulmonary function in infants with chronic lung disease.* J Pediatr 1987; 110: 448-456.
- 26.** Morray JP, Fox WW, Kettrick RG, et al. *Improvement in lung mechanics as a function of age in the infant with severe bronchopulmonary dysplasia.* Pediatr Res 1982; 16: 290-294.
- 27.** Bryan MH, Hardie MJ, Reilly BJ, et al. *Pulmonary function studies during the first year of life in infants recovering from the respiratory distress syndrome.* Pediatrics 1973; 52: 169-178.
- 28.** Arad I, Bar-Yishay E, Eyal F, et al. *Lung function in infancy and childhood following neonatal intensive care.* Pediatr Pulmonol 1987; 3: 29-33.
- 29.** Kao LC, Warburton D, Cheng MH, et al. *Effect of oral diuretics on pulmonary mechanics in infants with chronic bronchopulmonary dysplasia: results of a double-blind crossover sequential trial.* Pediatrics 1984; 74: 37-44.
- 30.** Kao LC, Durand DJ, Phillips BL, et al. *Oral theophylline and diuretics improve pulmonary mechanics in infants with bronchopulmonary dysplasia.* J Pediatr 1987; 111: 439-444.
- 31.** O'Brodovich HM, Mellins RB. *Bronchopulmonary dysplasia: unresolved neonatal acute lung injury.* Am Rev Respir Dis 1985; 132: 694-709.
- 32.** Kao LC, Warburton D, Sargent CW, et al. *Furosemide acutely decreases airways resistance in chronic bronchopulmonary dysplasia.* J Pediatr 1983; 103: 624-629.
- 33.** Baraldi E, Filippone M, Trevisanuto D, et al. *Pulmonary function until two years of life in infants with bronchopulmonary dysplasia.* Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 149-155.
- 34.** Hofhuis W, Huysman MW, van der Wiel EC, et al. *Worsening of V_{max}FRC in infants with chronic lung disease in the first year of life: a more favorable outcome after high-frequency oscillation ventilation.* Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1539-1543.
- 35.** Hoo AF, Dezateux C, Henschen M, et al. *Development of airway function in infancy after preterm delivery.* J Pediatr 2002; 141: 652-658.
- 36.** Gappa M, Stocks J, Merkus P, et al. *Lung growth and development after preterm birth: further evidence.* Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 399-400.
- 37.** McLeod A, Ross P, Mitchell S, et al. *Respiratory health in a total very low birthweight cohort and their classroom controls.* Arch Dis Child 1996; 74: 188-194.
- 38.** De Kleine MJ, Roos CM, Voorn WJ, et al. *Lung function 8-18 years after intermittent positive pressure ventilation for hyaline membrane disease.* Thorax 1990; 45: 941-946.
- 39.** Northway WH Jr, Moss RB, Carlisle KB, et al. *Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia.* N Engl J Med 1990; 323: 1793-1799.
- 40.** Filippone M, Sartor M, Zaccello F, et al. *Flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia and respiratory function at school age.* Lancet 2003; 361: 753-754.
- 41.** Giacoia GP, Venkataraman PS, West-Wilson KI, et al. *Follow-up of school-age children with bronchopulmonary dysplasia.* J Pediatr 1997; 130: 400-408.

- 42.** Bader D, Ramos AD, Lew CD, et al. *Childhood sequelae of infant lung disease: exercise and pulmonary function abnormalities after bronchopulmonary dysplasia.* J Pediatr 1987; 110: 693-699.
- 43.** Pelkonen AS, Hakulinen AL, Turpeinen M. *Bronchial lability and responsiveness in school children born very preterm.* Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 1178-1184.
- 44.** Hakulinen AL, Heinonen K, Länsimies E, et al. *Pulmonary function and respiratory morbidity in school-age children born prematurely and ventilated for neonatal respiratory insufficiency.* Pediatr Pulmonol 1990; 8: 226-232.
- 45.** Santuz P, Baraldi E, Zaramella P, et al. *Factors limiting exercise performance in long-term survivors of bronchopulmonary dysplasia.* Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1284-1289.
- 46.** Jacob SV, Coates AL, Lands LC, et al. *Long-term pulmonary sequelae of severe bronchopulmonary dysplasia.* J Pediatr 1998; 133: 193-200.
- 47.** Parat S, Moriette G, Delaperche MF, et al. *Long-term pulmonary functional outcome of bronchopulmonary dysplasia and premature birth.* Pediatr Pulmonol 1995; 20: 289-296.
- 48.** Koumbourlis AC, Motoyama EK, Mutich RL, et al. *Longitudinal follow-up of lung function from childhood to adolescence in prematurely born patients with neonatal chronic lung disease.* Pediatr Pulmonol 1996; 21: 28-34.
- 49.** Baraldi E, Bonetto G, Zacchello F, et al. *Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation.* Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 68-72.
- 50.** Doyle LW, Ford GW, Olinsky A, et al. *Bronchopulmonary dysplasia and very low birth-weight: lung function at 11 years of age.* J Paediatr Child Health 1996; 32: 339-343.
- 51.** Bertrand JM, Riley SP, Popkin J, et al. *The long-term pulmonary sequelae of prematurity: the role of familial airway hyperreactivity and the respiratory distress syndrome.* N Engl J Med 1985; 312: 742-745.
- 52.** MacLusky IB, Stringer D, Zarfén J, et al. *Cardiorespiratory status in long-term survivors of prematurity, with and without hyaline membrane disease.* Pediatr Pulmonol 1986; 2: 94-102.
- 53.** Fletcher C, Peto R, Tinker C, Speizer FE. *The natural history of chronic bronchitis and emphysema.* Oxford: Oxford University Press 1976.
- 54.** Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, et al. *Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study.* Acta Paediatr 2004; 93: 1294-1300.

Maria Francesca Patria*, Lorella Gianni**, Mariarosa Colnaghi**, Chiara Vegni**

Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena - Fondazione IRCCS di natura pubblica - Milano;
* U.O. Pediatria Urgenza-Emergenza; ** U.O. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale

Il follow-up del neonato prematuro: quello che il pediatra deve conoscere

Premature babies follow-up: what the pediatrician needs to know

Parole chiave: prematurità, broncodisplasia, follow-up

Key words: prematurity, bronchopulmonary dysplasia, follow-up

Riassunto. In questo articolo vengono analizzate alcune problematiche del bambino prematuro, broncodisplastico e non: la patologia respiratoria a breve e lungo termine, il rischio infettivo, soprattutto da virus respiratorio sinciziale e le modalità dell'ossigenoterapia domiciliare.

Al termine viene presentata una proposta di follow-up, che coinvolge diverse figure professionali, attuata presso la nostra struttura ospedaliera.

Summary. In this article we analyze some of the problems affecting the preterm baby with and without underlying bronchopulmonary dysplasia. We examine the aspects relevant to respiratory disease, both at short and long term, to infective risk - especially from respiratory syncytial virus and to modality of home oxygen therapy.

In the conclusion we propose a scheme of follow-up, which involves several professional roles, currently operating in our hospital.

Accettato per la pubblicazione l'11 luglio 2005.

Corrispondenza: Dott.ssa Maria Francesca Patria, Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Fondazione IRCCS di natura pubblica, Via Commenda 9, 20122 Milano; e-mail: f.patria@icp.mi.it

Introduzione

L'assistenza al neonato gravemente pretermine (<32 settimane) e/o di peso molto basso (<1.500 grammi) ha mostrato evidenti progressi negli ultimi anni con un rilevante miglioramento della sopravvivenza, che ha raggiunto valori superiori a 90% (1); la possibilità di sopravvivenza si è inoltre spostata sempre più in basso, sia per peso (anche <500 g) sia per età gestazionale (\leq 24 settimane). I fattori che hanno consentito questi risultati sono molteplici, dalla centralizzazione delle gravidanze ad alto rischio alla formazione avanzata del personale di assistenza, ma soprattutto alla prevenzione e cura della patologia respiratoria neonatale del grave pretermine. L'utilizzo crescente della terapia steroidea antenatale, la somministrazione anche precoce di surfattante, le migliorate tecniche ventilatorie con uso di supporti non invasivi (CPAP nasale), hanno portato alla crescente sopravvivenza

e a sequele polmonari "nuove" del neonato pretermine. Soprattutto il differente approccio di assistenza ventilatoria (minor invasività, durata ridotta di ventilazione) ha portato alla diminuita frequenza di broncodisplasia (BDP) (O_2 dipendenza a 36 settimane di età post-concezionale) dal 10% degli anni '90 al 4% degli anni 2000 (2). Si è così assistito ad una riduzione del rischio di sequele respiratorie in condizioni di prematurità media (28-32 settimane di età gestazionale); tuttavia la sopravvivenza di bambini di età gestazionale e peso estremamente basso (Extremely Low Birth Weight, ELBW, <1.000 grammi), ha contribuito a creare una popolazione le cui complicanze respiratorie a breve e lungo termine rappresentano un'evenienza frequente e necessitano di una migliore definizione.

Il rischio di complicanze e sequele respiratorie, non sempre necessariamente gravi, si mantiene

elevato finché non sia completato il processo di recupero anatomico e funzionale del polmone, ed è ovviamente superiore in situazioni di danno polmonare neonatale grave (BDP) e/o nel neonato ELBW. Inoltre, l'associazione con una patologia maggiore dello sviluppo, in particolare la paralisi cerebrale, più frequente nel soggetto pretermine, può giustificare la maggior frequenza di *outcome* respiratorio negativo, con aumentato rischio di ospedalizzazione riscontrato in questa popolazione. Il prematuro che viene dimesso dalle terapie intensive neonatali, è comunque un soggetto che necessita, per il rischio evolutivo connesso alle sue caratteristiche e/o patologie neonatali, di un *follow-up* multidisciplinare che offra una continuità assistenziale e segua, oltre alle problematiche respiratorie, lo sviluppo fisico e psicomotorio nella sua globalità, favorendone la migliore qualità di vita a breve e lungo termine.

Tale servizio deve affiancare il pediatra curante il cui ruolo primario nella gestione del bambino, anche con problemi e rischi evolutivi elevati, va salvaguardato e potenziato.

Per tale motivo è giusto che il pediatra sia a conoscenza dei problemi connessi alla nascita ed al *follow-up* dei bambini prematuri, broncodisplatici e non, e che abbia adeguati strumenti di controllo e di intervento, avendo la possibilità di stabilire un reciproco contatto con l'équipe neonatologica e con gli specialisti dei diversi ambiti.

Verranno di seguito analizzati alcuni dei problemi clinici relativi alla nascita prematura, in particolare le complicanze respiratorie a breve e lungo termine, l'aumentato rischio infettivo, il reflusso gastroesofageo, la necessità di ossigenoterapia e verrà brevemente illustrato un percorso di *follow-up* che da qualche anno viene attuato nella nostra struttura ospedaliera, nell'ambito di un progetto collaborativo che coinvolge diverse figure professionali (neonatologo, pediatra con esperienza pneumologica, cardiologo, fisioterapista, pediatra di libera scelta).

Le complicanze respiratorie

Mentre il *follow-up* respiratorio del prematuro con BDP è stato oggetto di numerosi studi, poco è noto sul decorso clinico e sulla funzionalità polmonare dei neonati prematuri non broncodisplatici nei primi mesi di vita ed in epoca scolare. I dati disponibili sia in Italia che in paesi europei e nord-americani mostrano come nei primi anni di vita

questi bambini presentino un rischio maggiore, rispetto ai neonati a termine, di ospedalizzazioni reiterate per insufficienza respiratoria acuta e/o *wheezing* ricorrente in seguito ad infezioni respiratorie, in particolare virali. Studi di *follow-up* di neonati prematuri con BDP indicano un'incidenza di riospedalizzazione per problemi respiratori nei primi due anni di vita superiore al 50%; nei neonati gravemente prematuri senza BDP l'incidenza si riduce di circa la metà, ma rimane comunque assai elevata rispetto a quella dei neonati a termine (3%) (3). Martinez nel 1995 evidenziava come la nascita prematura fosse un fattore di rischio per episodi di *wheezing* anche altamente ricorrente nei primi anni di vita, per lo più con remissione in epoca scolare (*transient wheezing*). Dati italiani dello studio SIDRIA, condotto su un'ampia popolazione di soggetti nati nel 1998 documentano che l'età gestazionale inferiore alle 37 settimane e il peso alla nascita inferiore ai 2.500 g sono un significativo fattore di rischio per *wheezing* ricorrente nei primi 2 anni di vita (4). Questi risultati sono stati recentemente confermati su oltre 16.000 bambini, nati nel 1995 in 8 regioni del nord, centro e sud Italia (5). Un recente lavoro prospettico su 492 prematuri (EG <29 settimane) conclude che a 6 e 12 mesi di età corretta il 27% dei bambini ha presentato episodi di tosse, il 20% episodi di *wheezing* (il 3% *wheezing* frequente) ed il 14% ha fatto uso di broncodilatatori. Il sesso maschile, la broncodisplasia e la presenza di fratelli di età <5 anni sono significativi fattori di rischio per la patologia respiratoria (6).

Pochissimi sono i dati della letteratura riguardanti la funzionalità polmonare nei primi mesi di vita in neonati prematuri non broncodisplatici. Una spirometria a volume corrente, eseguita alla dimissione su 23 neonati di peso <1.000 grammi, per lo più ventilati con nasal-CPAP e non broncodisplatici, è risultata in alcuni soggetti assolutamente normale, mentre in altri è risultato un quadro compatibile con vie aeree ostruite e/o costituzionalmente piccole (Figura 1). Il rapporto tra tempo impiegato per raggiungere il picco di flusso espiratorio a volume corrente ed il tempo espiratorio totale (T_{PTEF}/T_E), parametro utilizzato per documentare la pervietà delle vie aeree, risulta essere direttamente correlato con il peso alla nascita ed inversamente correlato con i giorni di ossigenoterapia (7).

La funzionalità polmonare in età scolare è stata studiata soprattutto nei broncodisplatici che avevano

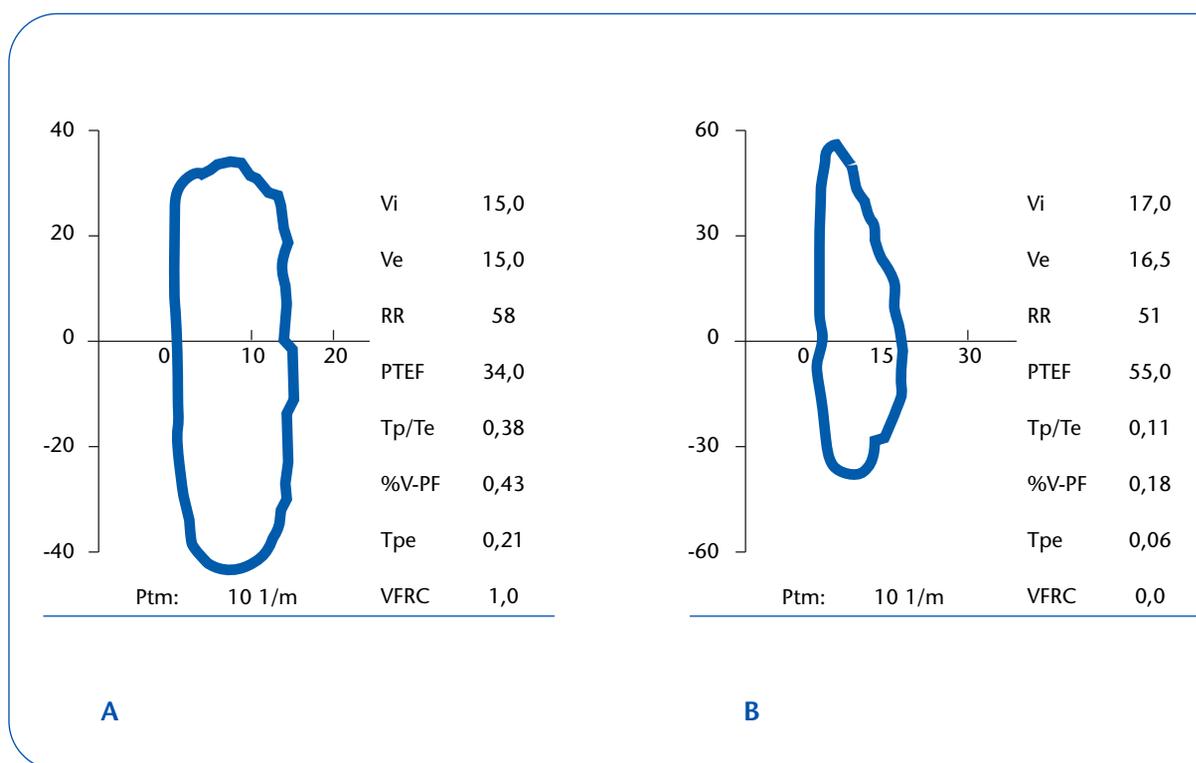


Figura 1 Curve a volume corrente di due prematuri non broncodisplastici. **A**, curva eseguita a 42 settimane di età post-concezionale in neonato con peso neonatale di 880 g. Normale morfologia della curva; rapporto T_{PTEF}/T_E nella norma (0,38) (vn 0,40); **B**, curva eseguita a 44 settimane di età postconcezionale in neonato con peso neonatale di 940 g. La morfologia della curva, lievemente concava mostra un'ostruzione delle piccole-medie vie aeree, documentata anche da un basso valore di T_{PTEF}/T_E (0,11).

ricevuto un'assistenza ventilatoria, con dati che risentono quindi delle modalità di trattamento in uso nelle Terapie Intensive Neonatali 10-15 anni fa. Studi di coorte indicano comunque che, tra i prematuri non broncodisplastici, gli episodi di broncoostruzione a 8 anni sembrano essere solo lievemente più frequenti rispetto ai neonati a termine (8); una storia familiare di asma, la costituzione atopica e l'esposizione passiva al fumo di sigaretta costituiscono, come per la popolazione generale, ulteriori fattori di rischio. La funzionalità polmonare nell'adolescenza sembra rientrare per lo più nel range di normalità, anche se alcuni studi riportano una lieve riduzione dei flussi respiratori a carico delle piccole e medie vie aeree (FEF_{25-75}) ed un aumento delle resistenze rispetto ai controlli (9-11). Non è comunque del tutto chiaro se queste pur modeste alterazioni siano espressione di una vera ostruzione bronchiale, esito delle terapie neonatali (ossigeno, ventilazione meccanica) o siano riconducibili ad una riduzione di calibro delle vie aeree, secondaria alla prematurità

e/o al basso peso neonatale, quindi "costituzionale" e poco correggibile anche con il miglioramento delle cure neonatali.

Gli episodi broncostruttivi acuti dei primi anni di vita devono essere comunque trattati con broncodilatatori in aerosol, cui va eventualmente aggiunto lo steroide *per os* in caso di scarsa risposta clinica al beta₂-agonista. È stato proposto in questi pazienti l'uso di anticolinergici che, tuttavia, non sembrano modificare significativamente l'andamento clinico rispetto ai soli beta₂-agonisti, anche se la combinazione dei due farmaci può in alcuni casi ridurre la necessità di trattamenti aggiuntivi (12). Relativamente alla prevenzione degli episodi broncostruttivi, un recente studio controllato su 30 bambini broncodisplastici, trattati per un anno con steroide inalatorio, non sembra mostrare alcun beneficio sulla ricorrenza della sintomatologia respiratoria rispetto al placebo per cui, anche in caso di elevata ripetitività degli episodi broncostruttivi, non pare indicata in questo tipo di pazienti tale terapia (13).

Il rischio infettivo

I nati pretermine sono bambini più vulnerabili all'azione di agenti infettivi, non potendosi avvalere della protezione passiva degli anticorpi materni, trasmessi per via transplacentare soprattutto nell'ultimo trimestre di gravidanza. Inoltre l'imaturità dell'apparato respiratorio alla nascita, specie in presenza di malattia cronica polmonare, predispone il pretermine ad un maggior rischio di morbidità respiratoria.

Tale condizione è aggravata dalla frequente difficoltà, per i gravi prematuri, a ricevere un allattamento con latte materno che, come noto, contiene numerosi fattori antifettivi ed induce un aumento del contenuto di IgA delle secrezioni nasali e salivari del neonato. Nonostante la produzione anticorpale possa essere ridotta in questa popolazione, essa è tuttavia sufficiente ad assicurare un'adeguata protezione contro le malattie per le quali i vaccini in uso sono praticati ed attualmente si raccomanda

comunque per questi bambini il medesimo calendario vaccinale in uso nei nati a termine. L'American Academy of Pediatrics consiglia di vaccinare tutti i pretermine (EG <37 sett) o di basso peso (<2.500 g) all'età cronologica ed alle dosi indicate per i neonati a termine, sempre che siano clinicamente stabili, che non necessitino di supporto ventilatorio o di trattamento per patologie acute di rilievo (infettive, renali, cardiovascolari o metaboliche). Non costituiscono controindicazione gli esiti di lesioni ipossico-ischemica-emorragica, a condizione che non siano progressive (14).

Con il calendario vaccinale italiano a tre dosi (3, 5, 11 mesi) l'entità e la durata della risposta anticorpale nei neonati di peso <1.000 g, sembra essere significativamente inferiore a quella osservata nei neonati di peso e/o età gestazionale più elevata. Per questo motivo alcuni autori consigliano l'adozione di uno schema a 4 dosi per i prematuri di EG <30 settimane e/o di peso <1.250 g (15). In *tabella 1* è

Tabella 1 Schema vaccinale attualmente in vigore e schema proposto per il prematuro.

Calendario vaccinale in vigore in Italia									
0 mesi	2 mesi	4 mesi	10 mesi	11 mesi	15 mesi	2 anni	5-6 anni	11-12 anni	15-16 anni
	DTPa	DTPa	DTPa				DTPa		Td
	IPV	IPV	IPV			IPV			
HBV*	HBV	HBV	HBV						
				MPR			MPR**		
	Hib	Hib	Hib						
* solo neonati a rischio									
** solo ove si siano raggiunte coperture vaccinali >80% a 24 mesi di età									
Calendario vaccinale consigliato nel prematuro (EG <30 sett. e/o peso <1.250 g)									
2 mesi	4 mesi	6 mesi	12 mesi	3 anni	5 anni				
DTPa	DTPa	DTPa	DTPa		DTPa				
IPV	IPV	IPV		IPV					
HBV**	HBV	HBV							
Hib	Hib	Hib		Hib					
Pneumococco	Pneumococco	Pneumococco	Pneumococco						
				MPR		MPR			
		Influenza*							
* split: 2 dosi a distanza di un mese il 1°anno, poi 1 dose ogni inverno									
** prima dose alla nascita nei casi a rischio									

riportato il calendario vaccinale attualmente in vigore in Italia ed uno schema vaccinale considerato ottimale per il prematuro.

Tra le vaccinazioni facoltative sono particolarmente consigliate la antipneumococcica e quella antinfluenzale. Per i motivi sopra descritti la patologia da *Streptococcus pneumoniae* sembra avere in questa popolazione un andamento maggiormente invasivo; è pertanto consigliabile associare da subito il vaccino antipneumococcico eptavalente alla prima dose di vaccino combinato esavalente; allo stesso modo sembra ragionevole raccomandare il vaccino antinfluenzale già dai primi mesi di vita, in particolare per i bambini con bassa età gestazionale e/o con BDP: in tale caso si consiglia l'esecuzione del vaccino antinfluenzale al bambino, se di età cronologica superiore ai 6 mesi, o, altrimenti, ai familiari (14).

Per i prematuri è comunque sconsigliato l'inserimento in comunità nel primo anno di vita.

Il medico di famiglia avrà inoltre il compito di insegnare le elementari norme igieniche atte a prevenire la diffusione delle malattie infettive e di controllare che tali norme vengano effettivamente messe in pratica (tabella 2).

Le infezioni da virus respiratorio sinciziale (VRS)

Come noto il VRS è la più frequente causa di infezioni respiratorie ad andamento severo nella prima infanzia; i prematuri, ed in particolare i broncodisplasici, appartengono ad una delle categorie ad alto rischio per infezione respiratoria grave.

In uno studio collaborativo italiano, condotto tra novembre 1999 e aprile 2000 su 1.232 bambini di età inferiore a 2 anni ricoverati per infezione delle

basse vie aeree, il VRS veniva isolato nell'aspirato naso-faringeo del 41% circa dei casi; di questi, il 10% circa era nato prematuramente (<36 settimane e.g.) e presentava un andamento clinico più severo, con una più prolungata ossigenodipendenza rispetto alla popolazione di bambini nati a termine (16). In casistiche straniere la frequenza di ospedalizzazione dei prematuri con infezione da VRS si colloca intorno al 20% (range 12-27%) (17). La presentazione clinica tipica è la bronchiolite, ma anche polmoniti e bronchiti con *wheezing* rappresentano frequenti quadri clinici. È tuttavia importante ricordare che l'infezione virale si può manifestare, in particolare nelle prime settimane di vita e nei prematuri, anche con crisi di apnea che possono esitare, seppur raramente, in sindrome della morte improvvisa. In mancanza di un vaccino specifico i tentativi di prevenzione sono rimasti limitati all'uso di anticorpi specifici somministrati per via sistemica. Nel 1998 è stato commercializzato negli Stati Uniti (in Italia l'anno successivo) il palivizumab, un anticorpo ricombinante monoclonale anti-VRS, iniettabile intramuscolo (15 mg/Kg) a cadenza mensile nel periodo epidemico di infezione (in Italia tra novembre ed aprile).

Non sono molti gli studi controllati relativi all'efficacia del palivizumab. Lo studio americano del gruppo Impact-RSV ha documentato nei pazienti con BPD una riduzione del tasso di ospedalizzazione pari al 13% nei trattati vs l'8% nei non trattati ($p=0,038$); anche nei prematuri non broncodisplasici vi era una significativa riduzione dell'ospedalizzazione per infezione da VRS (8% nei trattati vs 2% nei non trattati, $p < 0,001$). Altre variabili, quali durata della degenza e durata dell'ossigenoterapia, risultavano positivamente influenzate dal trattamento (18). Un recente studio scandinavo

Tabella 2 Norme di igiene respiratoria.

- Tenere il bambino all'aria aperta dalle prime epoche di vita e non coprirlo troppo
- Arieggiare frequentemente l'ambiente domestico
- Eliminare il fumo di sigaretta dall'abitazione
- Evitare il contatto stretto con chi è affetto da "raffreddore o influenza"
- Consigliare l'uso della mascherina se i genitori o i fratelli sono ammalati
- Lavarsi frequentemente le mani prima di toccare il bambino
- Eseguire pulizie nasali con soluzione fisiologica (siringa o spray) quando il bambino è raffreddato
- Incoraggiare il bambino al movimento attraverso giochi motori, passeggiate e, quando è più grande, attività sportive (nuoto, calcio)

non documenta invece significativi vantaggi dall'uso estensivo della profilassi, poiché in una casistica di 315 prematuri non profilassati, il rischio di ricovero per infezione da VRS era del 4,5% vs 4,1% di prematuri vaccinati (19).

Il farmaco ha inoltre un elevato costo (in Italia il costo al Servizio Sanitario Nazionale è di euro 1.493,33 per una fiala da 100 mg, sufficiente per il trattamento di un mese a 1-2 bambini); vanno perciò identificate le categorie a rischio che possano beneficiare della profilassi e per le quali ci sia un buon rapporto costo-benefici. La Società Italiana di Neonatologia ha recentemente pubblicato le raccomandazioni per la somministrazione del palivizumab (20) (Tabella 3). Sia queste raccomandazioni che quelle di altre società scientifiche in Europa, Stati Uniti e Nuova Zelanda hanno suscitato grosse discussioni sulle riviste specializzate, soprattutto per l'aspetto costo-beneficio, del

trattamento ed hanno portato in alcuni casi ad una revisione in senso restrittivo delle indicazioni alla terapia. Recentemente è stata pubblicata una revisione del problema, i cui punti conclusivi sono riportati nella tabella 4 (21).

Il reflusso gastroesofageo (RGE)

Un problema che interessa soprattutto i bambini prematuri, con o senza broncodisplasia, è la presenza di un reflusso gastroesofageo primitivo o secondario al *distress* respiratorio. Uno studio recente documenta, su 137 bambini di età gestazionale <32 settimane, un RGE nel 63% dei casi (22). L'elevata incidenza di tale patologia è certamente legata all'*intake* esclusivo di liquidi ed alla posizione prevalentemente supina, ed è stato descritto essere più frequente nei prematuri che hanno ricevuto steroidi prima della nascita (23).

Tabella 3 Raccomandazioni della Società Italiana di Neonatologia per la somministrazione di palivizumab.

Indicazione	Durata della profilassi	Grado di raccomandazione
Età gestazionale ≤ 32 settimane ed età <1 anno all'inizio della stagione epidemica	12 mesi	Altamente raccomandato
Bambini con BDP o malattia polmonare cronica ed età <2 anni all'inizio della stagione epidemica	24 mesi	Altamente raccomandato
Bambini con cardiopatia congenita emodinamicamente significativa ed età <2 anni all'inizio della stagione epidemica	24 mesi	Altamente raccomandato
Età gestazionale 33-35 settimane ed età <1 anno all'inizio della stagione epidemica, in presenza di altri 2 fattori di rischio	12 mesi	In presenza di due fattori di rischio*

* **Fattori di rischio:**

- dimissione dall'ospedale durante il periodo epidemico;
- basso peso alla nascita (<2,5 Kg o <10° percentile);
- esposizione a fumo passivo;
- assenza di allattamento al seno;
- familiarità per atopia;
- esposizione a fonti di elevato inquinamento atmosferico;
- nato da gravidanza multipla (parto gemellare);
- presenza di fratelli più grandi in famiglia;
- frequenza di comunità scolastiche;
- patologie concomitanti gravi (fibrosi cistica, malformazioni della gabbia toracica, malattie neuromuscolari, immunodeficienze, malattie ematologiche, neoplasie);
- residenza in località remota dove l'accessibilità alle strutture sanitarie è difficoltosa.

Tabella 4 Messaggi chiave relativi alla profilassi con palivizumab. Modificata da Embleton ND et al., Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005.

- La profilassi con palivizumab nel neonato prematuro è sicura ed efficace
- Il beneficio principale è la riduzione dell'ospedalizzazione
- Non vi è dimostrazione di una riduzione della necessità di ventilazione assistita, di mortalità o di benefici a lungo termine
- Non esistono studi pubblicati che valutino in modo esauriente i costi per i servizi sanitari ed i benefici sulla popolazione stessa di neonati

Sebbene la pH-metria non sia probabilmente il migliore esame diagnostico nel lattante, poiché il latte aumenta il pH gastrico, un approfondimento sugli accertamenti da compiere e sulla terapia del RGE va al di là degli scopi di questo articolo. Si sottolinea comunque che tale patologia va sempre sospettata nel prematuro, soprattutto in presenza di episodi ricorrenti di apnea, *wheezing*, infezione delle basse vie aeree e, soprattutto, sintomi cardiorespiratori.

Ossigenoterapia domiciliare e monitoraggio della saturazione di ossigeno

Le attuali possibilità di poter continuare a domicilio la terapia con ossigeno può facilitare, per prematuri ancora totalmente o parzialmente ossigenodipendenti, una più precoce dimissione dai reparti di terapia intensiva. È noto che l'inalazione di ossigeno costituisce un cardine della terapia del prematuro e che sospensioni troppo precoci causano una diminuzione della velocità di crescita, che recupera solo con la ripresa della somministrazione di ossigeno (24).

La dimissione precoce con ossigeno domiciliare si dimostra essere vantaggiosa sul piano economico, a breve ed a lungo termine, e sicura, essendo il tasso di ospedalizzazioni successive in centri che la praticano sovrapponibile a quello di centri che attuano una degenza ospedaliera più prolungata (25).

La somministrazione di ossigeno deve essere adeguata ad ogni singolo paziente in modo da poter mantenere valori di saturazione intorno a 92-94%. Studi recenti dimostrano che avere come target alti livelli di saturazione (95-98%) non determina vantaggi significativi in termini di crescita staturo-ponderale o sviluppo neuro-comportamentale rispetto al mantenimento di saturazioni standard (91-94%); inoltre il mantenere

saturazioni più elevate comporta una più lunga ossigeno-dipendenza con conseguenti maggiori rischi legati alla terapia (26). È chiaro che, al tempo stesso, devono essere evitati prolungati periodi di ipossiemia ed oscillazioni nella saturazione di ossigeno; tali condizioni possono a lungo termine condurre, per una cronica attivazione della muscolatura arteriolare polmonare da ipossiemia, a quadri di ipertensione polmonare (27). Gli strumenti per l'erogazione sono una fonte di ossigeno, preferibilmente liquido in quanto più maneggevole, e le cannule nasali, più confortevoli rispetto alla mascherina poiché consentono al neonato/lattante al tempo stesso di inalare ossigeno e di alimentarsi. È inoltre indispensabile poter disporre di un saturimetro, che verifichi in diversi momenti della giornata del bambino o durante le infezioni respiratorie i valori di saturazione. Alla dimissione viene consigliato per i broncodisplastici un attento monitoraggio della saturazione durante il sonno, in veglia e durante i pasti; la quantità di ossigeno da erogare (flusso/min) per mantenere i normali valori di saturazione è un indice dello stato di salute del bambino.

In pratica, se è necessario un maggiore flusso di ossigeno per mantenere i consueti livelli di saturazione è probabile che ci si trovi di fronte ad un aggravamento del *distress* respiratorio che merita un controllo a tempi brevi; al contrario, indice di un miglioramento clinico è quando il flusso di ossigeno, normalmente erogato, produce più elevati livelli di saturazione.

Va ricordato che il monitoraggio della saturazione viene consigliato anche ai bambini gravemente prematuri (EG <28 settimane) anche se non ossigenodipendenti. In questo caso il monitoraggio andrà eseguito durante le infezioni delle vie aeree, anche apparentemente banali, per poter cogliere i primi segni di insufficienza respiratoria ed anticipare i controlli clinici.

Un percorso di follow-up: il programma "Piccolo e... Respiro"

Dall'anno 2001 è attivo presso la nostra struttura un servizio di *follow-up* multidisciplinare (respiratorio, auxologico, neuroevolutivo) dei neonati gravemente prematuri, organizzato e gestito da personale della neonatologia e della pediatria, la cui finalità principale è la continuità delle cure ed il monitoraggio clinico dello sviluppo del bambino nella sua globalità.

Vengono seguiti i bambini con peso neonatale <1.000 grammi e coloro che al momento della dimissione dalla patologia neonatale sono ossigenodipendenti o presentano un quadro di *distress* respiratorio.

L'équipe specialistica è costituita da un pediatra neonatologo, un pediatra con esperienza pneumologica, un cardiologo, un neurologo, un fisiatra, fisioterapiste con esperienza in riabilitazione respiratoria e motoria e dietiste.

Relativamente all'*outcome* respiratorio, lo scopo del programma è di favorire lo sviluppo del sistema respiratorio diminuendo la morbosità per patologia respiratoria ed il conseguente ricorso al Pronto Soccorso. A tale proposito viene controllato lo stato di compromissione respiratoria, sia clinicamente sia con l'ausilio di mezzi strumentali

(pulsossimetria, spirometria); nei bambini ossigenodipendenti o con problemi cardiaci viene periodicamente eseguita una valutazione cardiologica con ecocardiogramma.

In occasione del primo controllo vengono forniti ai genitori dei sussidi scritti relativamente alla corretta esecuzione della terapia inalatoria (aerosolica o con spray + distanziatore) e dei lavaggi nasali. Vengono inoltre consegnate schede di valutazione dei sintomi respiratori, comprensive del monitoraggio della saturazione di ossigeno, e delle eventuali terapie eseguite, schede che devono essere compilate con regolarità in particolare nei primi mesi di vita e durante gli episodi infettivi. Se il bambino presenta zone polmonari collassate vengono insegnate tecniche di disostruzione bronchiale e ne viene controllata la corretta esecuzione da parte delle fisioterapiste.

Vengono raccomandate le vaccinazioni obbligatorie e facoltative previste nel *follow-up* di questi bambini e, nei neonati ad alto rischio (Tabella 3), viene praticata mensilmente (novembre-aprile) l'immunizzazione passiva per VRS.

Al termine del controllo periodico viene fornita ai genitori una sintesi di tutti i problemi del bambino, utile in caso di valutazione da parte di altre figure mediche (pediatra di base, pediatra di Pronto

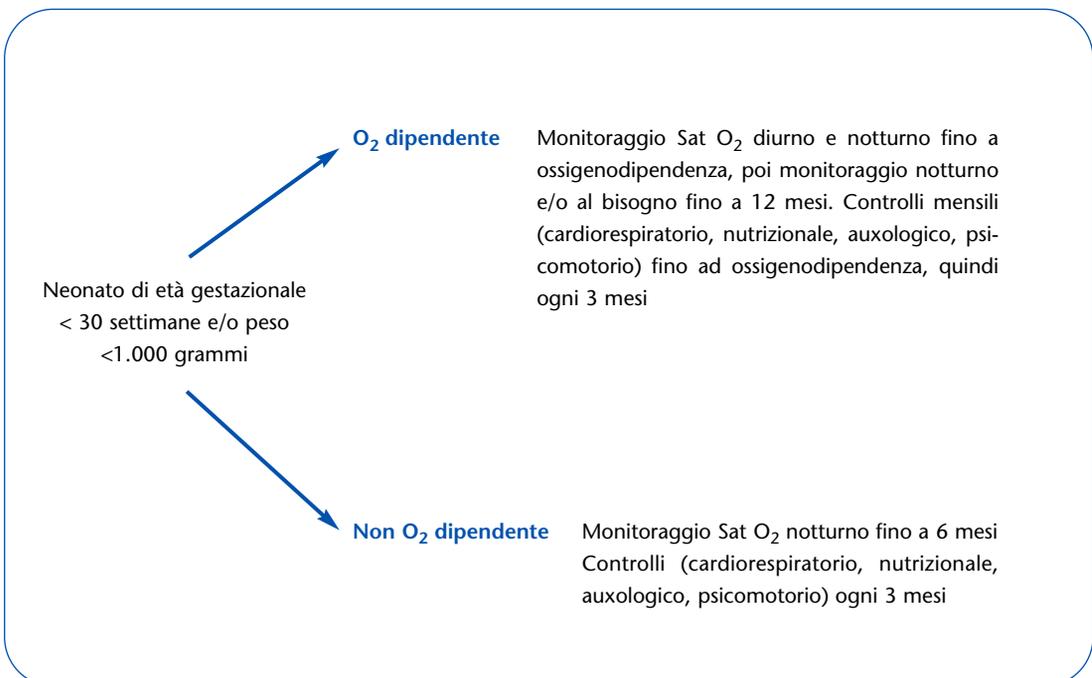


Figura 2 Modalità temporali dei controlli clinici nel primo anno di vita. Programma "Piccolo e respiro"

Soccorso). Sono inoltre distribuiti ai genitori ed al pediatra curante i recapiti telefonici dei medici che assistono il bambino nel *follow-up*.

Nella *figura 2* vengono riportate le modalità temporali dei controlli clinici nel primo anno di vita.

In conclusione, la nascita di un bambino prematuro è ancora attualmente gravata da un significativo aumento di patologia respiratoria, pur con un miglioramento nel passaggio dalle prime epoche di vita all'età pre-scolare e scolare. Per diminuire gli esiti negativi è necessario assicurare un adeguato

percorso assistenziale che garantisca la continuità delle cure almeno nei primi due anni di vita. È necessario tuttavia che il *follow-up* respiratorio sia inserito in un programma di monitoraggio globale, che consideri il bambino in tutti gli aspetti dello sviluppo e possa fornire l'adeguato sostegno alla famiglia. Il pediatra curante, a conoscenza delle problematiche cliniche del bambino prematuro, deve svolgere un ruolo primario in questo percorso, interagendo con le figure ospedaliere nell'ambito di una continuità assistenziale per una migliore gestione della patologia.

Bibliografia

1. Fanaroff AA, Hack M, Walsh MC. *The NICHD neonatal research network: changes in practice and outcomes during the first 15 years*. *Seminars in Perinatology* 2003; 27: 281-287.
2. Smith VC, Zupancic JA, McCormick MC, et al. *Trends in severe bronchopulmonary dysplasia rates between 1994 and 2002*. *J Pediatr* 2005; 164: 469-473.
3. Smith VC, Zupancic JA, McCormick MC, et al. *Rehospitalization in the first year of life among infants with bronchopulmonary dysplasia*. *J Pediatr* 2004; 144: 799-803.
4. Rusconi F, Corbo GM, Galassi C. *Wheezing ricorrente in età prescolare e fattori di rischio ambientali*. *Prospettive in Pediatria* 1997; 27: 99-107.
5. Rusconi F, Galassi C, Bellasio M, et al. ed il gruppo collaborativo SIDRIA 2. *Fattori di rischio pre, perinatali e del primo anno di vita e sviluppo di wheezing in età scolare*. In: Galassi C, De Sario M, Forastiere F. "Studi italiani sui disturbi respiratori dell'infanzia e l'ambiente". *Epidemiologia e Prevenzione* 2005; 47-50.
6. Greenough A, Limb E, Marston L, et al. *Risk factors for respiratory morbidity in infancy following very premature birth*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2005 [Epub ahead of print].
7. Rusconi F, Pedrazzi C, Bastrenta P, et al. *Tidal expiratory flow (TEF) pattern in extremely low birthweight infants (ELBW)*. *Eur Resp J* 2003; 22: 138s-139s.
8. Palta M, Sadek-Badawi M, Sheehy M, et al. *Respiratory symptoms at age 8 years in a cohort of very low birth weight children*. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 521-529.
9. Doyle LW, Cheung MM, Ford GW, et al. *Birth weight <1501 g and respiratory health at age 14*. *Arch Dis Child* 2001; 84: 40-44.
10. Anand D, Stevenson CJ, West CR, Pharoah PO. *Lung function and respiratory health in adolescents of very low birth weight*. *Arch Dis Child* 2003; 88: 135-138.
11. Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, et al. *Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study*. *Acta Paediatr* 2004; 93: 1294-1300.
12. Everard ML, Bara A, Kurian M, et al. *Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years*. *Cochrane Database Syst Rev* 2002.
13. Beresford MW, Primhark R, Subhedon NV, Shaw NJ. *Randomized double blind placebo controlled trial of inhaled fluticasone propionate in infants with chronic lung disease*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2002; 87: F62-63.
14. Saari TN, American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Immunization of preterm and low birth weight infants*. *American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases*. *Pediatrics* 2003; 112: 193-198.
15. Faldella G, Galletti S, Malaigia L, Di Comite A. *Timing, efficacia e sicurezza della vaccinazione nei neonati pretermine*. *Atti del Congresso Nazionale del Gruppo di Studio di Infettivologia Neonatale - SIN - Mantova* 2003.
16. Lanari M, Giovannini M, Giuffrè L, et al. *Prevalence of respiratory syncytial virus infection in italian infants hospitalized for acute lower respiratory tract infections, and association between respiratory syncytial virus infection risk factors and disease severity*. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 458-465.
17. Weisman LE. *Population at risk for developing respiratory syncytial virus and risk factors for respiratory syncytial virus severity*. *Infants with predisposing conditions*. *Pediatr Infect Dis* 2003; 22: S33-39.
18. 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: 531-537.
19. Nave R, Eriksson M, Ewald U, et al. *Appropriate restrictive palivizumab regimen in preterm children in Sweden*. *Acta Paediatr* 2004; 93: 1470-1473.
20. *Raccomandazioni della Società Italiana di Neonatologia per la prevenzione delle malattie da virus respiratorio sinciziale (VRS)*. *Aggiornamento del 2004*. *Acta Neonatologica & Pediatrica* 2004; 1: 19-29.
21. Embleton ND, Harkensee C, McKean MC. *Palivizumab for preterm infants. Is it worth it?* *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2005; 90: F286-F289.

- 22.** Akinola E, Rosenkrantz TS, Pappagallo M, et al. *Gastroesophageal reflux in infants <32 weeks gestational age at birth: lack of relationship to chronic lung disease.* Am J Perinatol 2004; 21: 57-62.
- 23.** Chin SO, Brodsky NL, Bhandari V. *Antenatal steroid use is associated with increased gastroesophageal reflux in neonates.* Am J Perinatol 2003; 20: 205-213.
- 24.** Groothuis JR, Rosenberg AA. *Home oxygen promotes weight gain in infants with bronchopulmonary dysplasia.* Am J Dis Child 1987; 141: 992-995.
- 25.** Greenough A, Alexander J, Burgess S, et al. *High versus restricted use of home oxygen therapy, health care utilisation and the cost of care in chronic lung disease infants.* Eur J Pediatr 2004; 163: 292-296.
- 26.** Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. *Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants.* N Engl J Med 2003; 349: 959-967.
- 27.** Abman SH. *Monitoring cardiovascular function in infants with chronic lung disease of prematurity.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002; 87: F15-18.

Giorgio Stefanutti*, Marco Filippone**, Paola Lago**, Paola Midrio*, Piergiorgio Gamba*

* Clinica Chirurgica Pediatrica; ** Patologia Neonatale, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova

Ernia diaframmatica congenita: dall'epoca prenatale all'adolescenza

Long term follow-up of children with congenital diaphragmatic hernia

Parole chiave: ernia diaframmatica congenita, follow-up, funzionalità respiratoria

Key words: congenital diaphragmatic hernia, follow-up, respiratory function

Riassunto. L'ernia diaframmatica congenita (EDC) rimane una delle malformazioni di più complessa gestione per chirurghi pediatri e neonatologi. I progressi registrati nel campo della diagnosi prenatale in anni recenti e l'introduzione di metodiche terapeutiche prenatali ed intra-parto (occlusione tracheale, EXIT), unitamente a quelli della gestione perinatale (ECMO, ventilazione in alta frequenza, ossido nitrico) hanno permesso di migliorare la sopravvivenza dei pazienti affetti da EDC. Minore attenzione si è invece diretta allo studio della prognosi a lungo termine dei sopravvissuti di EDC, che possono presentare complicanze di tipo neurologico (in particolare deficit uditivi), gastrointestinali (reflusso gastroesofageo), ortopedico (deformità della gabbia toracica) oltre ad alterazioni dello sviluppo staturò-ponderale. Di particolare rilievo sono inoltre le sequele respiratorie, e a questo proposito i risultati riportati negli studi di follow-up sono spesso contrastanti. In particolare, la funzionalità respiratoria è risultata secondo alcuni autori nella norma, mentre in altri studi (compreso lo studio da noi riportato) si è riscontrata la presenza di alterazioni ostruttive, restrittive o miste in una porzione significativa di pazienti. La necessità di impostare nei pazienti sopravvissuti di EDC un programma multidisciplinare di follow-up a lungo termine appare pertanto un passo fondamentale per la definizione della prognosi ed il controllo delle eventuali complicanze.

Summary. *The management of congenital diaphragmatic hernia remains extremely challenging for paediatric surgeons and perinatologists. In recent years, advances in antenatal diagnosis and treatment (including foetal tracheal occlusion and EXIT procedure) and improvements in perinatal and neonatal strategies (ECMO, high-frequency oscillatory ventilation, nitric oxide) led to an improved survival in neonates affected by CDH. However, long-term outcome of these patients is still unclear, and complications including neurological sequelae, hearing impairment, gastroesophageal reflux, chest wall anomalies and growth retardation have been scarcely investigated. In addition, conflicting results have been reported regarding long-term recovery of respiratory function: in some of the studies, survivors showed a normal respiratory function at follow-up, whereas in others (including our own case series) a substantial number of patients showed a pattern of obstructive, restrictive or mixed impairment of respiratory function. The need to set up a wide multidisciplinary follow-up program appears therefore to be of utmost importance to define the long-term prognosis, as well as to identify and treat complications in CDH survivors.*

Accettato per la pubblicazione il 12 luglio 2005.

Corrispondenza: Dott. Piergiorgio Gamba, Clinica Chirurgica Pediatrica, Università di Padova, Via Giustiniani 3, 35128 Padova; e-mail: piergiorgio.gamba@unipd.it

Introduzione

L'ernia diaframmatica congenita è un difetto di formazione del diaframma che rimane incompleto, per cui parte degli organi addominali (intestino, milza, fegato, stomaco) erniano in torace durante la vita fetale.

L'ipoplasia polmonare si associa, in gradi diversi, all'ernia diaframmatica. Esiste una quantità inadeguata di spazio alveolare per gli scambi gassosi,

una deficiente vascolarizzazione con precoce muscolarizzazione dei vasi e una maggior sensibilità di risposta ad alti livelli di mediatori vasoattivi circolanti (leucotrieni e tromboxano) (1, 2). L'ipertensione polmonare sembra essere potenzialmente reversibile nella prima settimana di vita, quando il rimodellamento vascolare comincia e la reattività dei vasi è bassa. Infatti, è stata documentata da esami sequenziali con ultrasuoni

una riduzione fino al 50% nella pressione delle arterie polmonari nei primi 8 giorni di vita (3). L'incidenza dell'ernia diaframmatica congenita è di circa 1 su 2.200 gravidanze e 1 su 3.000-5.000 nati vivi. Le cause sono ignote; è stata associata con l'assunzione materna di talidomide, chinino, farmaci antiepilettici (4, 5).

Si associano anomalie di diversi organi (cuore, reni, intestino, polmoni, cervello e colonna vertebrale) nel 25-57% dei casi. Le anomalie cromosomiche, inoltre, sono presenti nel 3-9% dei casi (trisomia 21, 18 e 13 e anomalie cromosomiche minori) (6). La mortalità resta tuttora elevata e a seconda delle casistiche varia tra il 20 e il 40% dei casi (1).

Diagnosi prenatale e nascita

La diagnosi prenatale, possibile nel secondo trimestre di gravidanza, può essere difficile e talora tardiva (al 3° trimestre). Nel 90% dei casi il difetto diaframmatico è a sinistra e, in questo caso, gli organi erniati sono intestino, milza e talvolta stomaco, rene e fegato. Se, invece, si tratta di ernia destra, parte di fegato, intestino e talvolta il rene erniano nella cavità toracica (4).

La diagnosi differenziale, talvolta difficoltosa, deve essere posta con le patologie primitive del polmone o intratoraciche, fra cui la malformazione adenomatoide cistica congenita del polmone (CCAM), il sequestro broncopolmonare, le cisti broncogene.

Negli ultimi anni, molti centri per meglio definire la diagnosi, utilizzano la risonanza magnetica nucleare fetale come ausilio all'esame ecografico.

In particolare si è cercato di trovare dei dati che permettessero di definire la gravità dell'ernia per poter formulare una prognosi e per poter fornire, nel "counselling" prenatale alle famiglie, un quadro più obiettivo possibile dei rischi del loro bambino. Tali dati indirizzano poi anche l'iter terapeutico (7).

Di questi "marker" ne sono stati proposti parecchi ma quelli attualmente utilizzati e riconosciuti dai centri con maggior esperienza sono: la diagnosi prenatale precoce (prima della 25° settimana), la presenza di fegato erniato, il rapporto tra polmone e testa del feto ($\text{lung/head ratio} = \text{LHR}$). In particolare quest'ultimo fattore (LHR) pur con lievi variazioni a seconda delle esperienze e delle piccole diversità di misurazione sembra essere l'indice più attendibile per la prognosi (7, 8).

In alcuni centri selezionati degli Stati Uniti ed Europa (Barcellona-Spagna – Lovanio-Belgio – Londra-Gran Bretagna; Philadelphia e San Francisco negli Stati Uniti) quando i marker prenatali sono sfavorevoli e quindi il feto presenta un altissimo rischio di morte si esegue il trattamento in utero di questi feti. Tale intervento consiste nella chiusura temporanea della trachea mediante il posizionamento di un "tappo-PLUG" che verrà rimosso al momento della nascita, che deve avvenire con tecnica EXIT (9).

La tecnica EXIT consiste sostanzialmente in un parto cesareo in cui il feto non viene immediatamente staccato dalla placenta; mentre il feto è ancora sostenuto dal circolo placentare si eseguono manovre chirurgiche (rimozione del "tappo", intubazione, eventuale tracheotomia, etc.). Con questa metodica di chiusura temporanea della trachea si riesce ad ottenere una riduzione dell'ipoplasia polmonare con parziale riduzione degli organi erniati in addome. Il trattamento in utero resta una tecnica ad alto rischio e per pazienti selezionati; i risultati sono ancora in discussione.

Se la gravidanza decorre regolarmente non vi sono controindicazioni al parto naturale, quindi i trattamenti sono rivolti al polidramnios, alla prevenzione del parto pretermine, e ad eventuali patologie ostetriche associate.

Per aumentare le probabilità di sopravvivenza del feto, data la gravità della situazione respiratoria alla nascita, è importante espletare il parto in Centri attrezzati, con servizio di rianimazione neonatale, assistenza neonatale intensiva e chirurgia neonatale. Per cercare di ottimizzare l'assistenza in molti centri si preferisce utilizzare un parto pilotato o cesareo.

ECMO

La metodica ECMO (extracorporeal membrane oxygenation), che è una forma di ossigenazione extracorporea con accessi periferici (arteria carotide, vena giugulare), largamente utilizzata per le più gravi forme di insufficienza respiratoria e insufficienza multiorgano, è stata ed è utilizzata in molti centri anche per l'ernia diaframmatica che non risponda alle tecniche di sostegno respiratorio meno invasive (10). È molto discussa l'utilità di tale metodica e viste le possibili complicanze in molti centri è stata oggi abbandonata in favore di altre metodiche meno invasive. Resta comunque una delle possibili armi a disposizione per i casi più disperati.

Alla nascita

Il decorso clinico del neonato alla nascita e nei primi giorni di vita dipende dal grado di ipoplasia polmonare e dall'ipertensione polmonare (11).

Alla nascita è necessario intubare e curarizzare il neonato, iniziare la respirazione artificiale, inserire un sondino nello stomaco per detendere lo stomaco e le anse intestinali, iniziare l'idratazione mediante vena. Il neonato è quindi ricoverato nella rianimazione neonatale. Le sue prime ore e/o giorni di vita sono cruciali: l'apparato respiratorio, cardiaco e circolatorio devono essere stabilizzati con apparecchiature e farmaci appropriati (11). La maggior parte degli autori concordano sul fatto che l'adozione di un protocollo ben definito di rianimazione in sala operatoria, di trattamento intensivo neonatale adeguato e di ritardato intervento chirurgico siano utili per migliorare la prognosi di questi bambini, anche se i vantaggi di questo atteggiamento non sono ancora stati dimostrati con certezza (12). Esiste ampia discussione riguardo il più vantaggioso modo di ventilare questi neonati: convenzionale, alta frequenza, ventilazione "gentile", liquida (13). Al riguardo non è ancora stata detta una parola definitiva.

Una volta stabilizzati i parametri vitali, il chirurgo pediatrico, d'accordo con i neonatologi, procede all'intervento chirurgico. Questo può avvenire in sala operatoria o in Patologia Neonatale (14). L'intervento consiste nella riduzione in addome di tutti gli organi erniati in torace e nella chiusura del difetto diaframmatico. Si può procedere con chiusura diretta del muscolo diaframma se il difetto è piccolo o con l'utilizzo di *patch* di materiale sintetico o biologico per i casi in cui il difetto è molto grande o addirittura è presente l'agenesia del diaframma.

Il decorso post-operatorio è un altro periodo fondamentale per la prognosi del neonato affetto da EDC. Infatti, i polmoni, che non hanno potuto svilupparsi adeguatamente durante la vita prenatale, risultano piccoli e può essere necessario un lungo periodo (da giorni a settimane) per riuscire a far respirare autonomamente il neonato (2).

Follow-up

Il *follow-up* di questi pazienti è fondamentale. Va programmato a breve e a lunga scadenza. I problemi da seguire riguardano la funzionalità uditiva, il problema del reflusso gastroesofageo, la funzionalità cardiologica, neurologica e polmonare.

Per il primo problema sono sempre più frequentemente segnalati deficit uditivi in questo gruppo di bambini; la causa non è nota ma sicuramente il lungo periodo passato in terapia intensiva, la necessità di molteplici farmaci possono causare questi deficit (15).

Il reflusso gastroesofageo è causato dall'anomala situazione anatomica che spesso si viene a creare nonostante l'accuratezza della ricostruzione chirurgica. Il reflusso, se presente, va risolto nei primi mesi di vita; a volte è sufficiente il trattamento medico ma in parecchi casi si deve ricorrere ad un intervento di plastica antireflusso (16).

La funzionalità cardiaca va valutata e seguita tenendo conto dell'eventuale presenza o meno di malformazioni cardiache, fattore di fondamentale importanza tenendo conto che nelle ernie diaframmatiche isolate la funzionalità cardiaca è generalmente normale (17).

La funzionalità polmonare a breve e lungo termine è il problema più complesso e più importante. Esistono diversi lavori al riguardo; in alcuni viene segnalata l'associazione di problemi alla cassa toracica e alla colonna come possibili cofattori di parziale insufficienza respiratoria a lungo termine (18). Ma sicuramente la funzionalità polmonare in questi bambini, che inizialmente presentano gradi diversi di ipoplasia polmonare, va studiata accuratamente. Un recente lavoro del gruppo canadese di Toronto segnala nel 46% anomalie della cassa toracica e colonna come *pectus excavatum*, *carinatum* e *scoliosi*. Inoltre negli adolescenti di questo gruppo viene segnalata una media-moderata ostruzione delle vie respiratorie, con buona risposta ai farmaci broncodilatatori e ridotta forza dei muscoli inspiratori (18).

I nostri dati

Abbiamo rivisto tutti i dati della cartella clinica e rivalutato tutti i nostri pazienti affetti da ernia diaframmatica nel periodo 1985-1994 e sopravvissuti (19). I dati raccolti dalla cartella comprendevano: età gestazionale, diagnosi prenatale, modalità del parto, peso alla nascita, Apgar a 1 e 5 minuti, necessità, modalità e durata di ventilazione artificiale, pH arterioso iniziale, AaDO² al momento dell'intubazione, età all'intervento, visceri erniati, modalità di chiusura del difetto diaframmatico.

I pazienti sono stati richiamati a controllo e sono state eseguite una rivalutazione generale comprendente i dati auxologici, una radiografia del

torace standard antero-posteriore, un'ecocardiografia, una scintigrafia perfusionale polmonare e test di funzionalità respiratoria.

L'ecocardiografia eseguita da un singolo operatore ha studiato l'anatomia e la funzione cardiaca in tutte le proiezioni standard raccomandate dalla Società Americana di Ecocardiografia. Sono state inoltre studiate la pressione sistolica del ventricolo destro (quando possibile) e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro.

La scintigrafia perfusionale è stata eseguita iniettando per via periferica macroaggregati di albumina marcati con tecnezio 99. Venivano raccolte immagini dal paziente, in posizione supina, e rielaborate con gamma camera computerizzata.

Il test di funzionalità polmonare ha permesso di calcolare: FVC, FEV₁, FEF₂₅₋₇₅, FRC, RV, TLC.

Risultati

Dei 41 pazienti contattati, 24 sono tornati al controllo e hanno completato tutte le valutazioni di *follow-up* a lungo termine.

La valutazione clinica è risultata normale in 18 pazienti su 24, mentre due presentavano scoliosi, 1 pectus excavatum, 1 asimmetria del torace. La crescita si è rivelata complessivamente regolare, e gli Z scores calcolati in funzione dell'età si sono rivelati nella norma sia per il peso (media \pm SD = 0,23 \pm 1,45) sia per l'altezza (media \pm SD = 0,32 \pm 0,81). Un solo paziente è risultato sottopeso per età.

La radiografia del torace nel 50% dei casi era normale; 2 ragazzi presentavano un angolo costo frenico piatto e 2 un anormale profilo del diaframma. Il polmone del lato interessato dall'ernia era iperlucente in 2 e il mediastino appariva "shiftato" verso il lato del difetto in 2 e dal lato opposto in 1. In un ragazzo si osservava un modesto allargamento del profilo cardiaco.

L'ecocardiografia ha dimostrato una normale anatomia e funzionalità cardiaca in 20 pazienti; un paziente presentava una lievissima insufficienza aortica ed un altro una moderata insufficienza tricuspide. La pressione in arteria polmonare

(media \pm SD = 24,4 \pm 3,6) e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (media \pm SD = 68,2% \pm 6,3%) erano normali in tutti i pazienti.

La scintigrafia perfusoria ha invece dimostrato una significativa riduzione della perfusione assoluta (media \pm SD = 45,2% \pm 5,3%, $p < 0,0001$) e relativa (media \pm SD = 46,9% \pm 3,5%) omolaterale all'ernia. In particolare, in 4 pazienti la riduzione della perfusione polmonare assoluta dal lato dell'ernia era estremamente marcata.

I test di funzionalità respiratoria hanno evidenziato come i valori medi dell'intera popolazione per i diversi parametri analizzati fossero nei limiti di norma (Tabella 1). Analizzando però i dati dei singoli pazienti, i valori apparivano normali solamente in 12 pazienti, cioè poco più della metà del totale. Sei bambini presentavano infatti un quadro restrittivo di entità lieve o moderata; tre evidenziavano un difetto di tipo ostruttivo ed un difetto misto restrittivo-ostruttivo. Il volume espiratorio massimo nel primo secondo (FEV₁) ha inoltre dimostrato una correlazione con la durata della ventilazione meccanica nel periodo neonatale FEV₁ (R= -0,485, P= 0,026), mentre il flusso espiratorio al 25-75% (FEF₂₅₋₇₅) correlava strettamente con i valori di perfusione assoluta (R= 0,607, P= 0,004) e relativa (R= 0,599, P= 0,007).

Discussione

I dati relativi al periodo neonatale hanno evidenziato come i pazienti da noi studiati presentavano una malformazione di entità lieve o moderata: solamente il 43% dei pazienti ha infatti necessitato di intubazione in sala parto, la differenza alveolo-arteriosa di ossigeno è stata di 216 \pm 221 mmHg, e la chiusura primaria del difetto è stata possibile in tutti i pazienti.

I risultati della nostra casistica hanno evidenziato come al momento del *follow-up* i nostri pazienti fossero asintomatici, crescessero in modo soddisfacente, e solo in un caso avessero anomalie ortopediche severe. Nessun segno di ipertensione polmonare o di ridotta funzionalità del ventricolo

Tabella 1 Test di funzionalità respiratoria al follow-up. I dati sono riportati come media \pm SD ed espressi come percentuale dei valori di riferimento (Polgar e Promadhat).

FVC (%)	FEV ₁ (%)	FEV ₁ /FVC	FEF ₂₅₋₇₅ (%)	RV (%)	FRC (%)	TLC (%)
88 \pm 16	89 \pm 16	91 \pm 6	104 \pm 37	80 \pm 22	83 \pm 19	91 \pm 11

sinistro erano visibili all'ecocardiografia, e la radiografia del torace dimostrava solamente anomalie minori nella metà dei pazienti. Tuttavia, la perfusione polmonare era sostanzialmente ridotta dal lato dell'ernia nel 20% dei pazienti, ed il 45% dei bambini presentava significative alterazioni della funzionalità respiratoria.

La presenza di una ridotta perfusione polmonare omolateralmente alla malformazione è stata segnalata da numerosi autori come sequela dell'ernia diaframmatica congenita, che non sembra regredire con lo sviluppo (20, 21). Tale persistente ipoperfusione dal lato della malformazione suggerisce la presenza di un'alterazione anatomica persistente e riflette la scarsa capacità di sviluppo della vascolarizzazione arteriosa nel polmone affetto (20, 22, 23). La correlazione trovata nella nostra casistica tra i valori di perfusione assoluta e relativa dal lato dell'ernia, e i valori del FEF_{25-75} suggeriscono inoltre la presenza di una concomitante anomalia dello sviluppo della rete vascolare arteriosa e delle vie aeree periferiche risultante in una riduzione del diametro sia delle arterie sia delle vie aeree di piccolo calibro. Questa osservazione è supportata da studi istopatologici, che hanno evidenziato come nei polmoni ipoplasici dell'EDC vi sia una parallela riduzione della ramificazione sia delle vie aeree e sia dei vasi arteriosi (24). L'assenza di ipertensione polmonare residua in tutti i pazienti da noi valutati e la mancanza di una correlazione tra pressione in ventricolo destro e perfusione polmonare dal lato della malformazione permettono tuttavia di escludere che la ridotta ramificazione dell'albero vascolare arterioso produca degli effetti sulle resistenze polmonari e pertanto sulla funzionalità del ventricolo destro. Le conseguenze dell'ECD sulla funzionalità respiratoria sono invece più controverse. Alcuni studi hanno evidenziato come la funzionalità respiratoria a lungo termine nell'ECD sia pressoché normale

(25-27), mentre altri autori hanno sottolineato la presenza di alterazioni di carattere ostruttivo, restrittivo o misto in un'elevata percentuale di pazienti (11, 18, 28-30). Sono state anche segnalate ipereattività bronchiale e riduzione della potenza muscolare inspiratoria (18, 28, 30). I pazienti da noi studiati presentavano valori spirometrici mediamente nella norma; tuttavia in 10 casi su 22 erano presenti alterazioni restrittive o ostruttive di lieve o moderata entità. Sebbene il significato clinico di tali alterazioni si possa considerare nel complesso modesto, tali anomalie sembrano indicare un'incompleta guarigione dei polmoni affetti da EDC. A questo riguardo, la componente congenita legata alla malformazione sembra non essere l'unico fattore coinvolto nelle alterazioni funzionali, ed il danno iatrogenico derivante dalla gestione ventilatoria nel periodo neonatale potrebbe svolgere un ruolo determinante nell'aggravare il danno del polmone ipoplasico. La presenza di una correlazione inversa tra valori del FEV_1 al *follow-up* e durata della ventilazione assistita nel periodo neonatale nella nostra casistica sembrano supportare questa ipotesi, così come altri studi (18, 30).

Conclusioni

L'ernia diaframmatica congenita rappresenta una patologia estremamente complessa non soltanto per la difficile gestione dei pazienti nel periodo neonatale, ma anche per la presenza di numerose ed importanti sequele a lungo termine, comprendenti alterazioni neurologiche, gastroenterologiche, cardiache e soprattutto respiratorie. La definizione di un programma multidisciplinare di *follow-up* a breve e lungo termine una volta superata la fase neonatale è quindi di grande importanza in questi pazienti, e costituisce la premessa fondamentale per la definizione della prognosi a lungo termine.

Bibliografia

1. Ijsselstijn H, Tibboel D. *The lungs in congenital diaphragmatic hernia: do we understand?* *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 204-218.
2. Nobuhara KK, Wilson JM. *Pathophysiology of congenital diaphragmatic hernia.* *Semin Pediatr Surg* 1996; 5: 234-242.
3. Moffitt ST, Schulze KF, Shani R, et al. *Preoperative cardiorespiratory trends in infants with congenital diaphragmatic hernia.* *J Pediatr Surg* 1995; 30: 604-611.
4. Harrison MR, de Lorimier AA. *Congenital diaphragmatic hernia.* *Surg Clin North Am* 1981; 61: 1023-1035.
5. Hobolth N. *Drugs and congenital abnormalities.* *Lancet* 1962; 2: 1333-1336.
6. Bollman R, Kalache K, Mau H, et al. *Associated malformations and chromosomal defects in congenital diaphragmatic hernia.* *Fetal Diagn Ther* 1995; 10: 52-59.
7. Laudy JA, Van Gucht M, Van Dooren MF, et al. *Congenital diaphragmatic hernia: an evaluation of the prognostic value of lung-to-head ratio and other prenatal parameters.* *Prenat Diagn* 2003; 23: 634-639.
8. Heling KS, Wauer RR, Hammer H, et al. *Reliability of the lung-to-head ratio in predicting outcome and neonatal ventilation parameters in fetuses with congenital diaphragmatic hernia.* *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 112-118.
9. Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, et al. *A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia.* *New Eng J Med* 2003; 349: 1916-1924.
10. Semakula N, Stewart DL, Goldsmith LJ, et al. *Survival of patients with congenital diaphragmatic hernia during the ECMO era: an 11-year experience.* *J Pediatr Surg* 1997; 32: 1683-1689.
11. Muratore CS, Wilson JM. *Congenital diaphragmatic hernia: where are we and where do we go from here?* *Semin Perinatol* 2000; 24: 418-428.
12. Moyer V, Moya F, Tibboel R, et al. *Late versus early surgical correction for congenital diaphragmatic hernia in newborn infants.* *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD 001695.
13. Ivascu FA, Hirschl RB. *New approaches to managing congenital diaphragmatic hernia.* *Semin Perinatol* 2004; 28: 185-198.
14. Lago P, Meneghini L, Chiandetti L, et al. *Congenital diaphragmatic hernia: intensive care unit or operating room?* *Am J Perinatol* 2005; 22: 189-197.
15. Cortes RA, Keller RL, Townsend T, et al. *Survival of severe congenital diaphragmatic hernia has morbid consequences.* *J Pediatr Surg* 2005; 40: 36-46.
16. Fasching G, Huber A, Uray E, et al. *Gastroesophageal reflux and diaphragmatic motility after repair of congenital diaphragmatic hernia.* *Eur J Pediatr Surg* 2000; 10: 360-364.
17. Registry of the Extracorporeal Life Support Organization 1995.
18. Trachsel D, Selvadurai H, Bohn D, et al. *Long-term pulmonary morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia.* *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 433-439.
19. Stefanutti G, Filippone M, Tommasoni N, et al. *Cardiopulmonary anatomy and function in long-term survivors of mild to moderate congenital diaphragmatic hernia.* *J Pediatr Surg* 2004; 39: 526-531.
20. Jeandot R, Lambert B, Brendel AJ, et al. *Lung ventilation and perfusion scintigraphy in the follow up of repaired congenital diaphragmatic hernia.* *Eur J Nucl Med* 1989; 15: 591-596.
21. Falconer AR, Brown RA, Helms P, et al. *Pulmonary sequelae in survivors of congenital diaphragmatic hernia.* *Thorax* 1990; 45: 126-129.
22. Delepouille F, Martinot A, Leclerc F, et al. *Devenir a long term des hernies diaphragmatiques congenitales. Etude de 17 patients.* *Arch Fr Pediatr* 1991; 48: 703-708.
23. Nagaya M, Akatsuka H, Kato J, et al. *Development in lung function of the affected side after repair of congenital diaphragmatic hernia.* *J Pediatr Surg* 1996; 31: 349-356.
24. Hislop A, Reid L. *Persistent hypoplasia of the lung after repair of congenital diaphragmatic hernia.* *Thorax* 1976; 28: 450-454.
25. Wohl ME. *Pulmonary sequelae of insults to the lung in early life.* *Pediatr Pulmonol* 1995; 19: 90-95.

- 26.** Wischermann A, Holschneider AM, Hübner U. *Long-term follow-up of children with diaphragmatic hernia.* Eur J Pediatr Surg 1995; 5: 13-18.
- 27.** Freyschuss U, Lännergren K, Frenckner B. *Lung function after repair of congenital diaphragmatic hernia.* Acta Paediatr Scand 1984; 73: 589-593.
- 28.** Vanamo K, Rintala R, Jääskeläinen J, et al. *Long-term pulmonary sequelae in survivors of congenital diaphragmatic defects.* J Pediatr Surg 1996; 31: 1096-1100.
- 29.** Marven SS, Smith CM, Claxton D, et al. *Pulmonary function, exercise performance, and growth in survivors of congenital diaphragmatic hernia.* Arch Dis Child 1998; 78: 137-142.
- 30.** Ijsselstijn H, Tibboel D, Hop WJ, et al. *Long-term pulmonary sequelae in children with congenital diaphragmatic hernia.* Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 174-180.

Maria Vittoria Andreucci, Silvia Montella, Francesco Sperli, Federico Barbarano, Sara De Stefano, Francesca Santamaria

Dipartimento di Pediatria, Università di Napoli "Federico II"

Patologia respiratoria nel bambino affetto da atresia esofagea

Respiratory problems of children with esophageal atresia

Parole chiave: atresia esofagea, fistola tracheoesofagea, malattia polmonare, reflusso gastroesofageo, bambini

Key words: *esophageal atresia, tracheoesophageal fistula, lung disease, gastroesophageal reflux, children*

Riassunto. Atresia esofagea e/o fistola tracheoesofagea sono anomalie congenite comuni. Complicanze respiratorie associate ad anomalie della motilità esofagea insorgono frequentemente e possono persistere per tutta la vita. Esse includono la tracheomalacia, la ricorrenza della fistola, il restringimento del lume esofageo ed il reflusso gastroesofageo; possono manifestarsi con tosse persistente o metallica, broncospasmo ricorrente, disfagia, polmoniti ricorrenti, difetti ventilatori ostruttivi o restrittivi ed ipereattività delle vie aeree. La gestione dei problemi respiratori dei pazienti affetti include una valutazione strumentale completa sia respiratoria sia gastrointestinale e presuppone un'attenta sorveglianza del decorso clinico per intervenire precocemente con trattamento medico o chirurgico sulla comparsa di complicanze talvolta irreversibili e rischiose per la vita del paziente.

Summary. *Esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula are common congenital anomalies. Respiratory complications associated to esophageal motility anomalies occur frequently, and may persist lifelong. These complications including tracheomalacia, the recurrence of the fistula, esophageal stricture, and gastroesophageal reflux may result in the development of persistent or harsh cough, recurrent wheeze, dysphagia, recurrent pneumonia, obstructive or restrictive functional defects, and airway hyperreactivity. A comprehensive respiratory and gastrointestinal evaluation is strongly recommended in patients with repaired esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula in order establish an early surgical or medical intervention on irreversible and life-threatening complications.*

Accettato per la pubblicazione il 12 luglio 2005.

Corrispondenza: Dott.ssa Francesca Santamaria, Dipartimento di Pediatria, Università di Napoli "Federico II", Via Pansini 5, 80131 Napoli; e-mail: santamar@unina.it

Introduzione

Per atresia esofagea (AE) si intende la completa interruzione dell'esofago, mentre la fistola tracheoesofagea (FTE) è un'anomala connessione congenita tra la zona prossimale e/o distale dell'esofago e il tratto respiratorio (1, 2). Considerata l'incidenza compresa tra 1: 3.000 e 1: 4.500 nati vivi, entrambe sono da considerarsi malformazioni congenite comuni che si possono presentare separate o, come accade nella maggioranza dei casi, associate (3).

Negli ultimi 60 anni il miglioramento delle tecniche chirurgiche e della gestione post-operatoria del malato con AE hanno condotto ad un aumento della sopravvivenza dei soggetti affetti (4). Pertanto, la probabilità per il pediatra o per

lo pneumologo dell'adulto di trovarsi di fronte, nei pazienti in *follow-up*, ad alcune complicanze cliniche tra cui quelle respiratorie è fortemente aumentata, e ciò, a nostro parere, impone la necessità di una conoscenza più approfondita dei meccanismi patogenetici, nonché degli aspetti diagnostici e terapeutici sia della malattia di base sia delle complicanze a lungo termine ad essa legate, allo scopo di garantire al paziente un'assistenza ottimale (5, 6).

Embriologia

Numerose teorie hanno tentato di spiegare l'eziologia dell'AE e della FTE. Attualmente si ritiene che la FTE origini dallo sviluppo di un'anomala connessione

tra il tubo digestivo e quello laringotracheale. Una crescita mesenchimale abnorme, invece, causerebbe una stiratura con rottura dell'esofago, e determinerebbe di conseguenza lo sviluppo di AE (7). L'AE con FTE è associata ad altre malformazioni congenite nel 25% circa dei pazienti e nel caso di AE isolata tale percentuale sale al 50-70%. Le malformazioni congenite più comunemente associate sono cardiache (35%), genitourinarie (24%), gastrointestinali (24%), scheletriche (13%), neurologiche (10%) (7). La loro combinazione è definita come associazione VACTERL. È stata descritta la presenza di AE o FTE anche in soggetti che presentano il quadro dell'associazione CHARGE, che comprende coloboma, malformazioni cardiache, atresia delle coane, ritardo mentale, malformazioni dell'orecchio e dell'apparato genitale. Inoltre, AE e FTE sono state riportate in pazienti con sindrome di De George, sindrome di Down, e sequenza di Pierre Robin, così come in presenza di anomalie del tratto respiratorio, quali bronco tracheale, agenesia lobare o polmonare, ipoplasia polmonare (7).

Classificazione

La letteratura scientifica riporta 5 tipi di AE (Figura 1). Esistono due sistemi di classificazione, quello secondo Gross e quello secondo Vogt, tra loro molto simili (8, 9). Il tipo Gross C (Vogt tipo 3B), definito da AE con fistola distale, è quello più comune e comprende circa l'85% dei casi. Il tipo Gross A, o AE isolata, è presente nell'8% dei casi mentre il tipo Gross E, FTE senza AE, nel 4% dei casi. Una percentuale inferiore dei pazienti presenta i tipi B e D (7).

Gestione chirurgica

La maggior parte dei pazienti con AE associata a fistola è sottoposta ad intervento chirurgico correttivo nelle prime ore di vita con chiusura della fistola e anastomosi esofagea. I pazienti con AE e distanza elevata tra i due monconi continuano a rappresentare un problema chirurgico; in questi casi procedure di allungamento, con o senza esofagiotomia, possono essere utilizzate per permettere un'anastomosi esofagea (10).

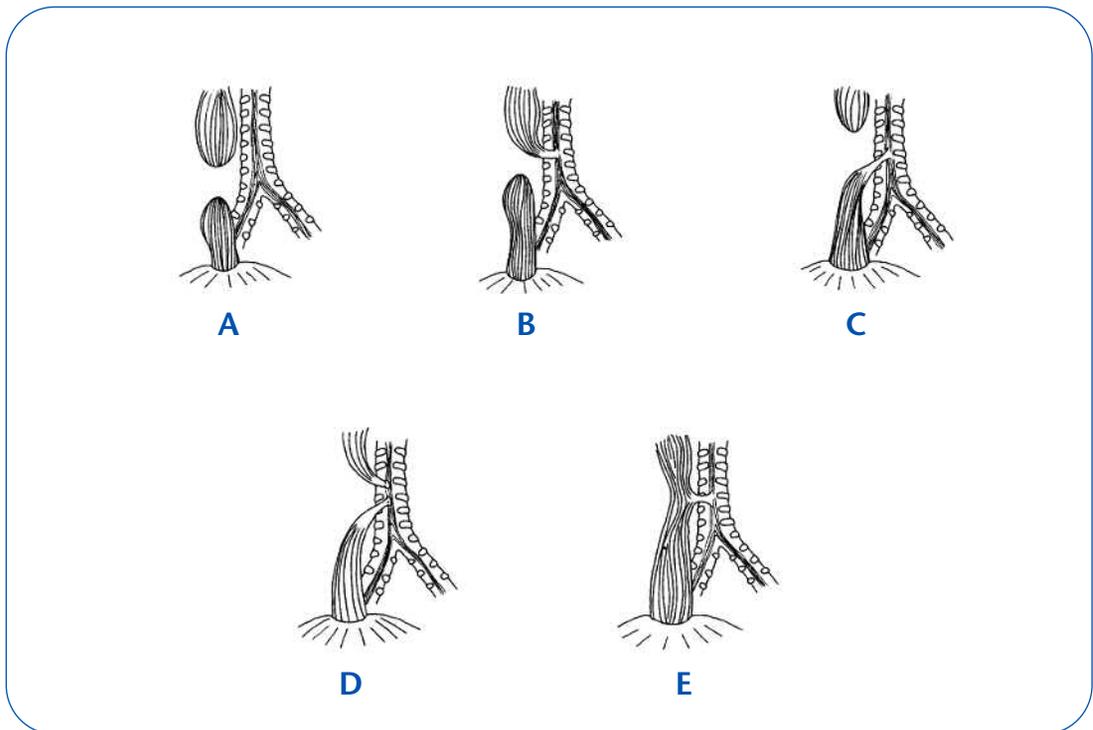


Figura 1 Classificazione dell'atresia esofagea con e senza fistola tracheoesofagea. **A**, atresia esofagea (classificazione Gross A, Vogt 2, frequenza 8%); **B**, atresia esofagea con fistola prossimale (classificazione Gross B, Vogt 3°, frequenza 0.8%). **C**, atresia esofagea con fistola distale (classificazione Gross C, Vogt 3B, frequenza 88.5%); **D**, atresia esofagea con fistola prossimale e distale (classificazione Gross D, Vogt 3C, frequenza 1.4%); **E**, fistola tracheoesofagea senza atresia esofagea (classificazione Gross E, frequenza 4%). Modificata da [8, 9].

Complicanze gastrointestinali

Crescita

Sintomi gastrointestinali sono frequenti nei bambini con storia di AE/FTE. La crescita in peso e altezza può essere ridotta, anche se tale argomento è ancora dibattuto (11, 12).

Disfagia

La peristalsi esofagea, valutata mediante manometria, è anormale nel 75-100% dei bambini con storia di AE/FTE e nel 100% dei casi in cui l'intervento correttivo ha reso necessario interposizione di una porzione di intestino (11). Le alterazioni più comunemente riscontrate sono la presenza di un segmento ipomobile o di piccole contrazioni non coordinate (13). A causa dell'alterata peristalsi e/o della presenza di stenosi esofagea, è possibile un'ostruzione esofagea secondaria all'ingestione di materiale organico e non, con necessità in alcuni casi di rimozione meccanica (14). Molti bambini con storia di AE/FTE hanno necessità di mangiare lentamente e talvolta evitano la carne (15). I sintomi gastrointestinali diventano meno frequenti in età adulta. Una disfagia è presente nel 53-92% degli adulti come disturbo occasionale, e solo nel 13-20% dei casi viene riferita quotidianamente (15, 16).

Restringimento del lume esofageo

Il restringimento post-operatorio del lume esofageo è una complicanza presente nel 6-40% dei pazienti con pregressa AE e si pone in diagnosi differenziale con la stenosi esofagea (14); infatti quest'ultima è causata da tessuto ectopico, solitamente di tipo cartilagineo, generalmente presente a livello del segmento esofageo distale (17). Il sito di anastomosi appare normalmente ristretto rispetto al restante esofago, ma non è definibile come restringimento del lume finché non causa ostruzione funzionale. La radiografia dell'esofago con contrasto è l'indagine maggiormente utilizzata per determinare l'eventuale presenza di ostruzione.

Il restringimento anastomotico del lume è particolarmente comune in caso di ricostruzione di dimensioni maggiori di 2,5 cm e comunque in caso di AE di tipo A, C e D (18). Ne conseguono solitamente sintomi gastrointestinali come disfagia, inappetenza e vomito nell'80% dei casi, ostruzione dopo ingestione di alimenti nell'8%, aspirazione e conseguenti polmoniti ricorrenti nel 12% (19).

Reflusso gastroesofageo

La malattia da reflusso gastroesofageo è estremamente frequente nei pazienti con pregressa AE/FTE, con una prevalenza tra il 38 e il 58%. La patogenesi è legata ad una disfunzione motoria dell'esofago e probabilmente alla presenza di un tratto intraddominale di lunghezza ridotta come conseguenza del trattamento chirurgico correttivo (14). La malattia da reflusso gastroesofageo può essere causa di restringimenti del lume, di aspirazione con conseguenti polmoniti, di ipereattività bronchiale, e/o di danno parenchimale o bronchiale permanente. Possono conseguire inoltre apnee con crisi di cianosi, generalmente nel lattante, e distrofia (11, 12, 14, 19). La biopsia esofagea mostra infiammazione severa nel 20% dei casi ed esofago di Barrett nel 6% (11). L'esofagite è inoltre associata ad una ridotta peristalsi esofagea (16).

Il 56% dei pazienti con AE pregressa e con malattia da reflusso gastroesofageo risponde alla terapia medica antireflusso e l'approccio chirurgico è indicato in caso di fallimento di questa soprattutto nei casi complicati da esofagite, esofago di Barrett e/o restringimento del lume esofageo, o in presenza di distrofia o di aspirazione secondaria a reflusso (14). Il trattamento chirurgico più utilizzato è la fundoduplicatio secondo Nissen, necessaria nel 13-25% dei pazienti con storia di AE/FTE (11, 14).

Complicanze respiratorie

Il tipo e la prevalenza

Sintomi respiratori sono comuni nei pazienti con pregressa AE/FTE (*Tabella 1*). La prevalenza delle complicanze respiratorie è stata descritta nel 46% di 68 pazienti seguiti dopo l'intervento correttivo (99% nel caso di AE con FTE di tipo C); di questi il 19% ha sviluppato polmoniti ricorrenti, il 10% aspirazione e il 13% laringospasmo o cianosi durante l'alimentazione (20). Le cause principali erano la malattia da reflusso gastroesofageo (74% dei casi), la tracheomalacia (13%) ed il restringimento del lume esofageo (10%), ma molti soggetti presentavano più condizioni associate tra loro (20). Molti autori riferiscono che la prevalenza di tosse cronica o metallica, bronchite (definita come tosse, congestione toracica, e sintomi generalizzati prolungati) e polmonite si riduce gradualmente nel tempo (21). Dal momento che la persistenza di sintomi respiratori in età adulta è associata sia ad una storia di sintomi precoci sia alla presenza di

Tabella 1 Prevalenza (%) dei sintomi respiratori in differenti gruppi di età di pazienti con atresia esofagea. Modificata da [21].

	Età (anni)			
	0-5	5-10	10-15	>15
Tosse persistente	27%	14%	10%	8%
Tipica tosse metallica	75%	59%	47%	42%
Wheeze ricorrente	40%	37%	37%	40%
Bronchiti annuali	74%	62%	46%	41%
Polmonite	31%	11%	3%	5%

atopia, non è chiaro se la persistenza di questi sintomi in età adulta sia dovuta all'asma o ad un danno polmonare secondario ad eventi respiratori occorsi nei primi anni di vita (21).

Tracheomalacia

È presente nel 75% dei pazienti con AE/FTA, ma risulta clinicamente significativa, nel senso che causa apnea, solo nel 10-20% dei soggetti e tende anzi a migliorare con l'età (14, 22, 23). Dal momento che la tracheomalacia è presente allo stesso livello o poco al di sopra rispetto al sito originale della FTE, la zona di collasso è rappresentata generalmente dal terzo distale della trachea (7). Il tessuto tracheale, che risulta più collassabile, è facilmente compresso tra l'aorta (o l'arteria innominata) e la zona esofagea precedentemente dilatata (24). Nella maggior parte dei pazienti le manifestazioni cliniche della tracheomalacia sono rappresentate da tosse abbaiante, che spesso si protrae fino all'età adulta (15). Tuttavia, i pazienti con tracheomalacia severa possono presentare stridore a riposo, dispnea durante l'alimentazione o *wheezing* espiratorio in corso di episodi infettivi. Inoltre l'accumulo di secrezioni, secondario ad alterata *clearance* ed a tosse inefficace, può causare metaplasia della mucosa tracheale con alterazione dell'epitelio ciliare, polmoniti e/o atelettasie (25).

In caso di severa tracheomalacia sono stati riportati episodi acuti respiratori potenzialmente mortali (i "dying spells" della letteratura anglosassone). Gli episodi si presentano nel lattante di 2-3 mesi di vita solitamente durante o subito dopo l'alimentazione oppure durante il pianto o la tosse, e sono seguiti da cianosi e apnea con bradicardia, ipotonia e necessità di rianimazione. È stato ipotizzato che

l'alimentazione o l'aumento della pressione intratoracica siano causa di un'ulteriore compressione delle vie respiratorie (24).

Il trattamento della tracheomalacia, generalmente riservato ai pazienti con episodi di "dying spells" o ai casi complicati da polmoniti ricorrenti, consiste nell'aortopessi (fissaggio dell'aorta alla parete posteriore dello sterno). Dal momento infatti che la parete posteriore dell'aorta aderisce alla parete anteriore della trachea, tale intervento permette uno spostamento in senso anteriore di quest'ultima allo scopo di mantenere pervio il lume tracheale. Questo tipo di intervento ha un tasso di successo variabile tra il 35 e l'88% (24, 26).

Più recentemente è stato riportato l'utilizzo dello *stent* con palloncino di Palmaz in 6 pazienti con AE e tracheomalacia. Tre di essi presentavano apnee, mentre negli altri c'era stata difficoltà nell'estubazione (27). Solo raramente le forme severe non responsive alla terapia chirurgica possono richiedere tracheostomia a lungo termine (25).

Recidiva di fistola

Ha una frequenza di circa il 9% e generalmente si verifica tra i 2 e i 18 mesi dopo la correzione; solitamente è localizzata nella zona della fistola originaria (24). La recidiva di una fistola va posta in diagnosi differenziale con una seconda fistola congenita. Ciò è possibile se il paziente non era stato sottoposto a broncoscopia prima dell'intervento chirurgico iniziale; è infatti in quel momento che va documentato il numero di fistole presenti (28).

La recidiva di FTE si presenta solitamente con tosse, laringospasmo e/o cianosi durante l'alimentazione e va sospettata in particolar modo in presenza di polmoniti ricorrenti localizzate nella stessa sede (29).

Infezioni ricorrenti

Sono molto comuni nei bambini con pregressa AE/FTE, diventando poi meno frequenti negli anni successivi. Alcuni autori riportano che la principale manifestazione clinica nel 90% dei bambini affetti è rappresentata dalle bronchiti ricorrenti, definite come episodi di tosse prolungata; tale percentuale scenderebbe al 25% dopo gli 8 anni di vita (30).

Wheezing

È abbastanza comune nei pazienti con pregressa AE/FTE. Alcuni autori riportano una frequenza del 43% dei casi; nei due terzi di questi veniva posta diagnosi di asma, ma solo il 25% di essi tuttavia presentava risposta positiva al broncodilatatore, mettendo così fortemente in dubbio la diagnosi di asma come causa di *wheezing* (31). Nell'adulto *wheezing* ed asma sono stati invece riportati nello 0-26% e nel 14% dei casi, rispettivamente (15, 16).

Funzionalità polmonare

Alterazioni persistenti della funzionalità polmonare sono comuni in bambini ed adulti con pregressa AE/FTE, particolarmente in presenza di storia di aspirazione. Lo studio della funzionalità polmonare eseguita in 16 bambini a un anno dall'intervento ha mostrato flussi inspiratori alterati nel 43% dei casi, con normalizzazione negli anni seguenti (30); ciò a conferma del fatto che la tracheomalacia tende a migliorare spontaneamente nel tempo (31, 32).

La letteratura mostra che flussi espiratori e volumi polmonari risultano nel *range* di normalità in età infantile, anche se con valori ridotti rispetto ai controlli della stessa età (31). Valori nella norma sono presenti anche in età adulta (15, 16). Tuttavia alcuni studi indicano la presenza di pattern anomali di funzionalità respiratoria, come alterazioni restrittive (20-49%), difetti di tipo ostruttivo (12-54%) o alterazioni miste (0-11%) (12, 33). Le alterazioni funzionali sembrerebbero più frequenti in pazienti con storia di malattia da reflusso gastroesofageo, crisi di laringospasmo durante l'infanzia, o storia di polmoniti ricorrenti nei primi 4 anni di vita (13, 31, 34).

Ipereattività bronchiale

I pazienti con pregressa AE/FTE presentano una maggiore prevalenza di ipereattività bronchiale, suggerendo che la reattività delle vie aeree in questi pazienti possa essere causata da eventi respiratori

occorsi nei primi anni di vita, come ad esempio la presenza di una storia di aspirazione cronica (12). A conferma di ciò è riportato che una risposta alterata alla metacolina è presente nel 33-65% dei casi (30, 33).

La nostra esperienza

Dieci pazienti (4 maschi; età media 4,8 anni; *range* 0,8-14,6 anni) sottoposti entro 72 ore di vita a intervento chirurgico correttivo di AE hanno iniziato ad età variabili dall'intervento un *follow-up* respiratorio presso il nostro Dipartimento. Sette di questi presentavano atresia con FTE distale, in due casi la fistola era prossimale e distale, mentre in un unico soggetto non vi era fistola associata. In 3 pazienti coesistevano anche altre malformazioni, quali dotto arterioso pervio e difetto interatriale ($n=2$) e associazione VATER con malformazioni vertebrali multiple, ipospadia e duplicazione della pelvi renale ($n=1$).

Tutti i pazienti erano stati in precedenza sottoposti a pH-metria delle 24 ore, manometria esofagea ed esofagoscopia all'età media di 2,8 anni per la presenza di sintomi gastrointestinali persistenti tra cui vomito, rigurgito o pirosi gastrica. Tutti presentavano malattia da reflusso gastroesofageo con percentuale di tempo con pH inferiore a 4 di $15 \pm 3,5\%$ (*range* 5%-37%) ed esofagite di grado moderato o severo (35). La manometria mostrava in tutti l'assenza di peristalsi, mentre la pressione media a livello dello sfintere esofageo inferiore era pari a $10 \pm 1,8$ mmHg (*range* da 5 a 15 mmHg; valori normali $>16,8 \pm 4,3$ mmHg) (36). Tutti i pazienti erano in trattamento con omeprazolo.

Nel corso del *follow-up* tutti i soggetti sono stati sottoposti ad uno studio di *imaging* polmonare comprendente radiografia del torace standard, tomografia computerizzata ad alta risoluzione e scintigrafia perfusoria.

L'analisi della storia clinica respiratoria mostrava che sintomi quali tosse persistente, *wheezing* ricorrente o infezioni respiratorie, erano esorditi ad una età media di 3 mesi. I principali quadri clinici ed i risultati degli studi dell'*imaging* polmonare sono sintetizzati nella *tabella 2*. Il quadro clinico era dominato da infezioni respiratorie ricorrenti (100% dei casi), tre pazienti presentavano *wheezing* e in due di questi i test cutanei erano risultati positivi per Parietaria, Graminacee ed acari della polvere (casi 1 e 9). Le IgE totali erano normali in

Tabella 2 Manifestazioni respiratorie ed imaging polmonare nella popolazione studiata.

Caso n°	Sesso/ Età allo studio (anni)	Manifestazioni respiratorie	Radiografia del torace/ Tomografia computeriz- zata ad alta risoluzione del polmone	Scintigrafia polmonare perfusoria
1	M/6,5	Wheeze/Infezioni respiratorie ricorrenti	Addensamento lobo inferiore sinistro	Difetto lobo inferiore sinistro
2	F/7,7	Infezioni respiratorie ricorrenti	Bronchiectasie lobo inferiore sinistro	Difetto lobo inferiore sinistro
3	F/0,8	Infezioni respiratorie ricorrenti	Addensamenti lobo medio e lobo superiore destro	Difetto diffuso polmone destro
4	F/4,8	Infezioni respiratorie ricorrenti	Addensamenti lobo inferiore destro e lobo inferiore sinistro	Difetto lobo inferiore destro/sinistro
5	M/14,6	Infezioni respiratorie ricorrenti	Bronchiectasie lobo medio e lobo inferiore destro	Difetto lobo medio e inferiore destro
6	M/1,1	Infezioni respiratorie ricorrenti	Addensamento lobo medio	Normale
7	F/4,8	Wheeze/Infezioni respiratorie ricorrenti	Addensamento lobo medio	Difetto lobo medio
8	F/1	Infezioni respiratorie ricorrenti	Addensamenti lobo medio e lingula	Normale
9	M/4,9	Wheeze/Infezioni respiratorie ricorrenti	Addensamento lobo inferiore sinistro	Difetto lobo inferiore sinistro
10	F/4	Infezioni respiratorie ricorrenti	Addensamento lobo medio	Normale

tutti. Quattro pazienti avevano storia familiare di atopia (casi 1, 4, 7 e 10) che solo in un caso era caratterizzata da asma allergico. In questa piccola casistica la prevalenza di storia familiare positiva per asma non risultava diversa da quella della popolazione pediatrica normale (10% versus 12,3% rispettivamente), mentre la prevalenza di wheezing ricorrente o asma appariva superiore (30% versus 12% rispettivamente) (37). L'imaging polmonare ha dimostrato nell'80% dei casi la presenza di consolidamento lobare, mentre bronchiectasie localizzate in assenza di consolidamento venivano rilevate in due soggetti (Figure 2a e 2b); la scintigrafia polmonare dimostrava invece difetti di perfusione unilobari o plurilobari in 7 casi (Figura 3). In sette pazienti l'associazione di anomalia anatomica alla tomografia e di difetto di

vascolarizzazione polmonare corrispondeva ad un quadro clinico severo caratterizzato da tosse cronica o ricorrente talvolta accompagnata a febbre e cattiva risposta alla terapia antibiotica (casi 1-5; 7 e 9).

Quattro dei pazienti seguiti presentavano nel corso del follow-up sintomi respiratori persistenti associati a vomito non responsivo alla terapia medica antireflusso. Per tale motivo venivano sottoposti ad intervento di funduplicatio secondo Nissen con brillante risoluzione del vomito, ma persistenza dei sintomi respiratori. In due pazienti con sintomi respiratori persistenti e storia di polmoniti ricorrenti la broncoscopia flessibile confermava il sospetto clinico di recidiva di FTE ed entrambi i casi venivano sottoposti a nuovo intervento chirurgico correttivo (casi 3 e 7).

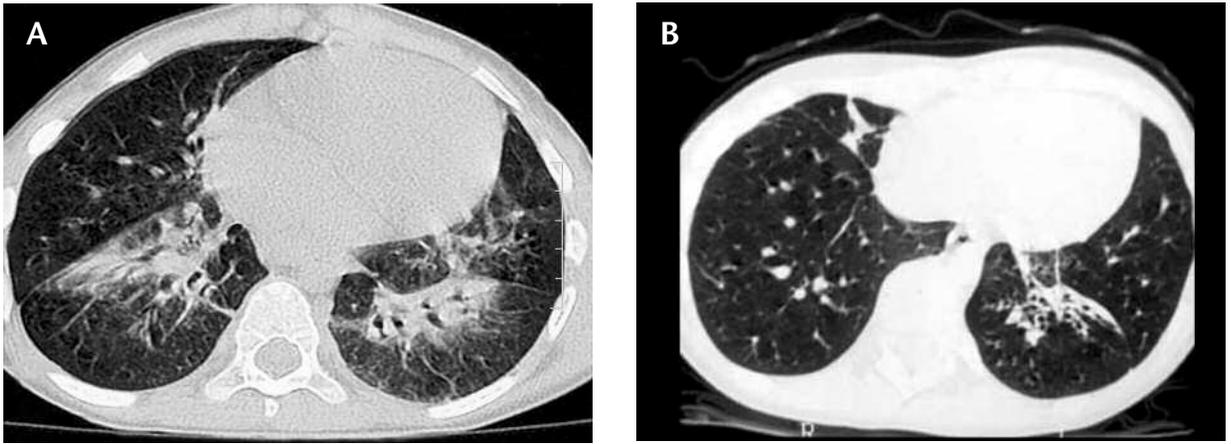


Figura 2 Tomografia computerizzata ad alta risoluzione del polmone. **A**, addensamenti a carico del lobo inferiore destro e del lobo inferiore sinistro (caso 4: atresia esofagea senza fistola tracheoesofagea); **B**, addensamento e bronchiectasie multiple del lobo inferiore sinistro (caso 2: atresia esofagea con fistola tracheoesofagea distale).

Conclusioni

L'eziologia delle manifestazioni polmonari conseguenti all'intervento correttivo di AE è verosimilmente multifattoriale. L'associazione tra sintomi gastrointestinali e sintomi respiratori ricorrenti sembra implicare una correlazione tra disfunzione esofagea e polmonare (7, 22, 38). Sebbene il meccanismo preciso che correla i problemi esofagei a quelli respiratori sia ancora dibattuto (13, 39), i dati della letteratura nei pazienti non affetti da handicap neuromotorio suggeriscono che i sintomi di asma bronchiale sono probabilmente scatenati da un meccanismo riflesso (40), mentre le polmoniti ricorrenti e gli infiltrati polmonari persistenti possono essere spiegati piuttosto dall'aspirazione acida ripetuta (41). Purtroppo le tecniche utilizzate per la diagnosi di aspirazione (ad esempio, scintigrafia gastrica e macrofagi contenenti lipidi) hanno dato risultati contrastanti (42-44). Ciò potrebbe anche essere dovuto alla natura intermittente dell'aspirazione a livello delle vie aeree.

I dati relativi al *follow-up* respiratorio del piccolo gruppo di pazienti da noi seguiti, e le conclusioni degli studi eseguiti sia su bambini sia su soggetti seguiti fino all'età adulta sembrano indicare che, in seguito al trattamento chirurgico correttivo per AE, i pazienti con malattia esofagea sono fortemente predisposti a sviluppare sintomi respiratori severi ricorrenti, sebbene la loro frequenza si riduca

in maniera significativa con l'età. L'infiammazione cronica delle vie aeree associata ad episodi infettivi può eventualmente comportare un danno polmonare segmentale o lobare la cui evoluzione va attentamente seguita nel tempo perché spesso di difficile risoluzione.

Le sequele respiratorie e gastrointestinali nei pazienti affetti risultano da una complessa interazione di eventi, di cui ognuno può essere causa di

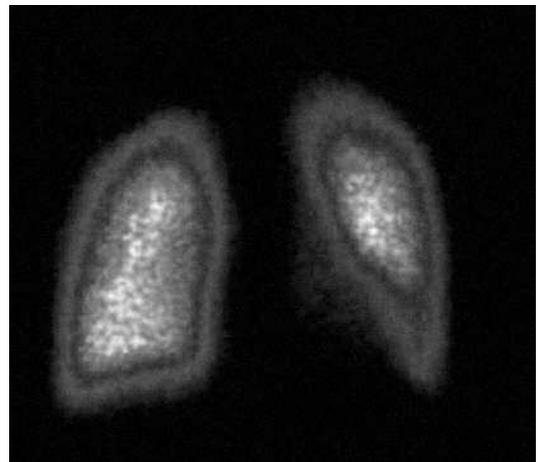


Figura 3 Scintigrafia perfusoria polmonare. Evidenza di difetto di perfusione localizzato al lobo inferiore sinistro (caso 2).

altri. La malattia da reflusso gastroesofageo, ad esempio, può essere causa di sintomi respiratori legati all'aspirazione, sia direttamente sia indirettamente, aumentando il rischio di restringimenti del lume esofageo (19, 21); essa stessa però, a sua volta, può essere peggiorata dalla presenza di asma bronchiale (21), comportando così il crearsi di un circolo vizioso irreversibile.

Indipendentemente dalle cause responsabili, dal momento che polmoniti ricorrenti ed alterazioni della funzionalità polmonare sono possibili nei casi con AE, è essenziale che ai pazienti affetti venga offerta l'opportunità di un *follow-up* respiratorio e gastrointestinale completo, clinico e strumentale, come indicato nella *figura 4*.

Strategie di ricerca future

Esse riguardano sia gli aspetti gastrointestinali sia quelli respiratori, peraltro fortemente legati l'uno con l'altro. Per i primi, sono necessari ulteriori studi che definiscano il valore della terapia con inibitori di pompa nel prevenire le complicanze respiratorie dell'AE dopo trattamento chirurgico. Per i secondi, campi finora poco approfonditi comprendono la tolleranza allo sforzo, così come la relazione tra l'iperattività bronchiale e la comparsa di asma ed infine, considerato che almeno un sottogruppo di pazienti raggiunge l'età adulta con funzionalità polmonare alterata, sarebbe interessante valutare se in questi è presente un rischio aumentato di sviluppare broncopneumopatia cronica ostruttiva.

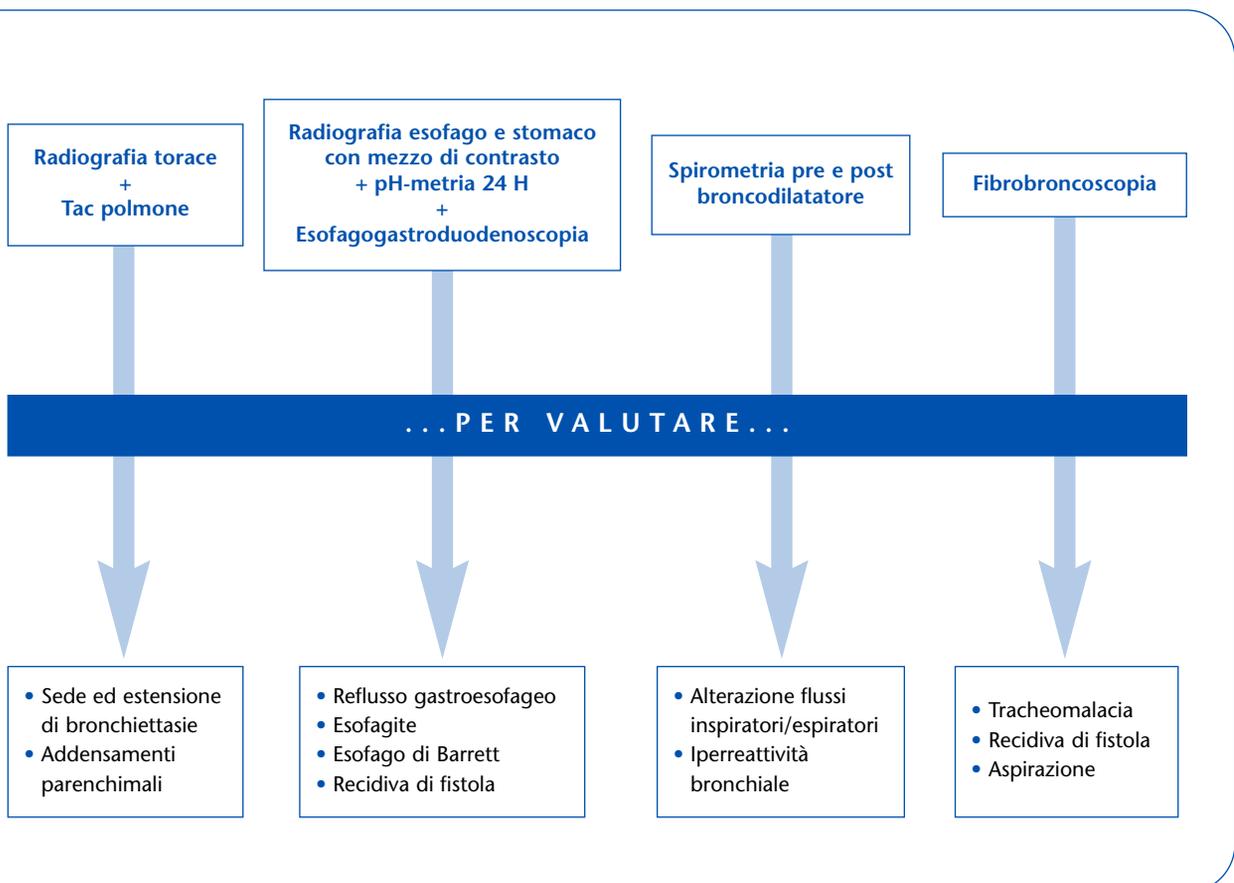


Figura 4 Follow up respiratorio diagnostico-strumentale del bambino con pregressa atresia esofagea con/senza fistola.

Bibliografia

1. Fine G, Ma CK. *Alimentary tract*. In: Kissane JM, Anderson WAD (eds). "Anderson's pathology". St. Louis, MO: Mosby 1985; 1055.
2. Thilo EH, Rosenberg AA. *The newborn infant*. In: Hay WW Jr, Hayward AR, Levin MJ, Sondheimer JM (eds). "Current pediatric diagnosis and treatment". Stamford, CT: Appleton & Lange 1999; 58.
3. Krummel TM. *Congenital malformations of the lower respiratory tract*. In: Chernick V, Boat TF, Kendig EL (eds). "Kendig's disorders of the respiratory tract in children". Philadelphia, PA: WB Saunders Company 1998; 287-328.
4. Choudhury SR, Ashcraft KW, Sharp RP, et al. *Survival of patients with esophageal atresia: influence of birth weight, cardiac anomaly, and late respiratory complications*. J Pediatr Surg 1999; 34: 70-74.
5. Zach MS, Eber E. *Pediatric origins of adult lung diseases*. Thorax 2001; 56: 65-72.
6. Deurloo JA, Ekkelkamp S, Schoorl M, et al. *Esophageal atresia: historical evolution of management and results in 371 patients*. Ann Thorac Surg 2002; 73: 267-272.
7. Harmon CM, Coran AG. *Congenital anomalies of the esophagus*. In: O'Neill JA Jr, Rowe MI, Grosfeld JL (eds). "Pediatric surgery". St. Louis, MO: Mosby 1998; 941-967.
8. Vogt EC. *Congenital atresia of the esophagus*. Am J Roentgenol 1929; 22: 463-465.
9. Gross RE. *The surgery of infancy and childhood*. Philadelphia, PA: WB Saunders Co. 1957.
10. Foker JE, Linden BC, Boyle EM Jr, Marquardt C. *Development of a true primary repair for the full spectrum of esophageal atresia*. Ann Surg 1997; 226: 533-541.
11. Somppi E, Tammela O, Ruuska T, et al. *Outcome of patients operated on for esophageal atresia: 30 years' experience*. J Pediatr Surg 1998; 33: 1341-1346.
12. Robertson DF, Mobaireek K, Davis GM, Coates AL. *Late pulmonary function following repair of tracheoesophageal fistula or esophageal atresia*. Pediatr Pulmonol 1995; 20: 21-26.
13. LeSouëf PN, Myers NA, Landau LI. *Etiologic factors in long-term respiratory function abnormalities following esophageal atresia repair*. J Pediatr Surg 1987; 22: 918-922.
14. Engum SA, Grosfeld JL, West KW, et al. *Analysis of morbidity and mortality in 227 cases of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula over two decades*. Arch Surg 1995; 130: 502-508.
15. Chetcuti PI, Mayers NA, Phelan PD, Beasley SW. *Adults who survived repair of congenital oesophageal atresia and tracheoesophageal fistula*. BMJ 1988; 297: 344-346.
16. Biller JA, Allen JL, Schuster SR, et al. *Long-term evaluation of esophageal and pulmonary function in patients with repaired esophageal atresia and tracheoesophageal fistula*. Dig Dis Sci 1987; 32: 985-990.
17. Kawahara H, Imura K, Yagi M, Kubota A. *Clinical characteristics of congenital esophageal stenosis distal to associated esophageal atresia*. Surgery 2001; 129: 29-38.
18. McKinnon LJ, Kosloske AM. *Prediction and prevention of anastomotic complications of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula*. J Pediatr Surg 1990; 25: 778-781.
19. Chittmittrapap S, Spitz L, Kiely EM, Brereton RJ. *Anastomotic stricture following repair of esophageal atresia*. J Pediatr Surg 1990; 25: 508-511.
20. Delius RE, Wheatley MJ, Coran AG. *Etiology and management of respiratory complications after repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula*. Surgery 1992; 112: 527-532.
21. Chetcuti PI, Phelan PD. *Respiratory morbidity after repair of oesophageal atresia and distal tracheoesophageal fistula*. Arch Dis Child 1993; 68: 167-170.
22. Spitz L. *Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in children*. Curr Opin Pediatr 1993; 5: 347-352.
23. Rideout DT, Hayashi AH, Gillis DA, et al. *The absence of clinically significant tracheomalacia in patients having esophageal atresia without tracheoesophageal fistula*. J Pediatr Surg 1991; 26: 1303-1305.
24. Schwartz MA, Filler RM. *Tracheal compression as cause of apnea following repair of tracheoesophageal*

- fistula. treatment by aortopexy.* J Pediatr Surg 1980; 15: 842-848.
- 25.** Filler RM, Messineo A, Vinograd I. *Severe tracheomalacia associated with esophageal atresia. results of surgical treatment.* J Pediatr Surg 1992; 27: 1136-1141.
- 26.** Corbally MT, Spitz L, Kiely E, et al. *Aortopexy for tracheomalacia in oesophageal anomalies.* Eur J Pediatr Surg 1993; 3: 264-266.
- 27.** Filler RM, Forte V, Chait P. *Tracheobronchial stenting for the treatment of airway obstruction.* J Pediatr Surg 1998; 33: 304-311.
- 28.** Spitz L, Kiely E, Brereton RJ. *Esophageal atresia: five year experience with 148 cases.* J Pediatr Surg 1987; 22: 103-108.
- 29.** Ghandour KE, Spitz L, Brereton RJ, Kiely EM. *Recurrent tracheoesophageal fistula. experience with 24 patients.* J Pediatr Child Health 1990; 26: 89-91.
- 30.** Couriel JM, Hibbert M, Olinsky A, Phelan PD. *Long-term pulmonary consequences of oesophageal atresia with tracheoesophageal fistula.* Acta Paediatr Scand 1982; 71: 973-978.
- 31.** Agrawal L, Beardsmore CS, MacFayden UM. *Respiratory function in childhood following repair of oesophageal atresia and tracheoesophageal fistula.* Arch Dis Child 1999; 81: 404-408.
- 32.** Beardsmore CS, MacFayden UM, Johnstone MS, et al. *Clinical findings and respiratory function in infants following repair of oesophageal atresia and tracheoesophageal fistula.* Eur Respir J 1994; 7: 1039-1047.
- 33.** Milligan DWA, Levison H. *Lung function in children following repair of tracheoesophageal fistula.* J Pediatr 1979; 95: 24-27.
- 34.** Chetcuti PI, Phelan PD, Greenwood R. *Lung function abnormalities in repaired oesophageal atresia and tracheoesophageal fistula.* Thorax 1992; 47: 1030-1034.
- 35.** Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, et al. *Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children. recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 32 (Suppl 2): S1-S31.
- 36.** Dutta HK, Grover VP, Dwivedi SN, Bhatnagar V. *Manometric evaluation of postoperative patients of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula.* Eur J Pediatr Surg 2001; 11: 371-376.
- 37.** Ronchetti R, Villa MP, Barreto R, et al. *Is the increase in childhood asthma coming to an end? Findings from three surveys of schoolchildren in Rome, Italy.* Eur Respir J 2001; 17: 881-886.
- 38.** Dudley NE, Phelan PD. *Respiratory complications in long-term survivors of oesophageal atresia.* Arch Dis Child 1976; 51: 279-282.
- 39.** Yellon RF, Goldberg H. *Update on gastroesophageal reflux disease in pediatric airway disorders.* Am J Med 2001; 111 (Suppl 8A): 78S-84S.
- 40.** Cucchiara S, Santamaria F, Minella R, et al. *Simultaneous prolonged recordings of proximal and distal intraesophageal pH in children with gastroesophageal reflux disease and respiratory symptoms.* Am J Gastroenterol 1995; 90: 1791-1796.
- 41.** Berquist WE, Rachelefsky GS, Kadden M, et al. *Gastroesophageal reflux-associated recurrent pneumonia and chronic asthma in children.* Pediatrics 1981; 68: 29-35.
- 42.** Fawcett HD, Hayden CK, Adams JC, Swischuk LE. *How useful is gastroesophageal reflux scintigraphy in suspected childhood aspiration?* Pediatr Radiol 1988; 18: 311-313.
- 43.** Sacco O, Fregonese B, Silvestri M, et al. *Bronchoalveolar lavage and esophageal pH monitoring data in children with "difficult to treat" respiratory symptoms.* Pediatr Pulmonol 2000; 30: 313-319.
- 44.** Krishnan U, Mitchell JD, Tobias V, et al. *Fat laden macrophages in tracheal aspirates as a marker of reflux aspiration. a negative report.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35: 309-313.

Lorenzo Mirabile, Roberto Baggi, Paola Serio, Leonardo Bussolin

U.O. di Anestesia, Rianimazione ed Endoscopia Respiratoria, Ospedale "A. Meyer", Firenze

Indicazioni all'esame endoscopico

Indications for airway endoscopy

Parole chiave: vie aeree neonatali, endoscopia respiratoria pediatrica, ostruzioni respiratorie

Key words: *neonate airway, pediatric airway endoscopy, respiratory obstructions*

Riassunto. L'endoscopia respiratoria pediatrica ha assunto un ruolo diagnostico terapeutico ufficiale solo negli anni Settanta, grazie alla disponibilità di strumenti adeguatamente miniaturizzati e sofisticati. Nonostante la disponibilità delle apparecchiature questo approccio strumentale richiede adeguata esperienza, adeguato supporto anestesiológico-rianimatorio oltre a mezzi tecnici per il monitoraggio delle funzioni vitali intra- e post-operatorie. Le caratteristiche morfoistologiche e la funzionalità delle vie aeree presentano specifiche peculiarità nel neonato, soprattutto se prematuro. I primi tratti delle vie aeree sono, infatti, particolarmente predisposti a fenomeni ostruttivi, a causa delle ridotte dimensioni, della predisposizione del tessuto mesenchimale alla diffusione dei processi flogistici e della peculiarità della funzionalità neuromuscolare, con tendenza al vagotonismo ed alla spasmofilia.

Pertanto, nei neonati sottoposti a queste procedure, gli approcci diagnostici e strumentali risultano di grande impegno e rischio e le indicazioni vanno opportunamente selezionate. Sono essenzialmente le patologie ostruttive congenite a fornire l'indicazione assoluta ad eseguire un'endoscopia respiratoria in epoca neonatale.

Summary. *Pediatric airway endoscopy achieved a diagnostic and therapeutic role only by the '70s thanks to the availability of adequately dimensioned and improved tools and devices. In spite of such availability, this instrumental approach needs of adequate experience and anesthesiological/intensive care support, besides suitable intra- and postoperative monitoring of life functions. Neonatal and premature airway show specific anatomical and functional characteristics. Indeed, upper airway are particularly prone to obstruction because of the reduced sizes, the strong disposition to diffusion of inflammatory processes, and the propensity to vagotonia and spasmophilia. Consequently, since in neonates such diagnostic and therapeutic procedures are very demanding and risky, the indications should be appropriately selected. In neonates, the main indication to airway endoscopy is represented by congenital obstructive disease.*

Accettato per la pubblicazione il 22 luglio 2005.

Corrispondenza: Dott.ssa Paola Serio, U.O. di Anestesia, Rianimazione ed Endoscopia Respiratoria, Ospedale "A. Meyer", Via L. Giordano 13, 50132 Firenze; e-mail: pserio@hotmail.com

Caratteristiche cliniche ed endoscopiche delle patologie indagabili

I fenomeni ostruttivi costituiscono la gran parte delle indicazioni all'indagine (*Tabella 1*).

L'ostruzione può localizzarsi in qualunque porzione delle vie aeree, dalle cavità nasali fino alle arborizzazioni bronchiali. La diagnosi e la valutazione clinica iniziale della gravità e della sede dell'ostruzione si basano sulla sintomatologia clinica del piccolo paziente (*Tabella 2*) e sullo score a punteggio di Hollinger (*Tabella 3*).

Caratteristiche delle principali patologie indagabili in epoca neonatale

Atresia delle coane

È determinata dalla presenza di un setto, osseo o membranoso (*Figura 1*) tra:

- corpo dello sfenoide (superiormente);
- apofisi pterigoidee (lateralmente);
- porzione ossea del vomere (medialmente);
- lamina orizzontale osso palatino (inferiormente).

La forma unilaterale può passare inosservata, mentre la forma bilaterale determina:

Tabella 1 Ostruzioni respiratorie congenite.

- Atresia delle coane
- Laringotracheomalacia
- Emangioma faringolaringotracheobronchiale
- Laringocele
- Cisti congenita (sacculare, duttale, glossoepiglottica)
- Linfangioma cistico
- Laringotracheoschisi
- Paralisi congenita delle corde vocali
- Micrognazia con glossoptosi e dimorfismi facciali
- Fistola esofagotracheale
- Compressione estrinseca delle vie aeree (anelli vascolari, cardiopatie congenite, timomi)

Tabella 2 Sintomi clinici dell'ostruzione.

- Tirage
- Stridore
- Cornage
- Aumento della durata in-espilatoria
- Cianosi disturbi cardiologici e neurologici
- Edema polmonare

Sintomi di particolare gravità

- Asfissia-cianosi, sudorazione, tachicardia, ipertensione (da ipercapnia)
- Pallore accentuato
- Ritmo respiratorio irregolare con presenza di gasp
- Polso paradossio

Tabella 3 Valutazione della gravità dell'ostruzione.

Score a punteggio di Hollinger				
	0	1	2	3
Stridore	Assente	Lieve	Moderato	Grave
Colorito	Normale	Normale score 0	Normale score 0	Grigio/cianosi
Retrazioni giugolodiaframmatiche	Nessuna	Lieve (se pianto)	Modesta (a riposo)	Marcata
Coscienza	Normale	Irrequietezza	Agitazione	Letargia
Ingresso aria	Normale	Lieve riduzione	Moderata riduzione	Marcata riduzione

Valori <3 sono da ritenersi tranquillizzanti; >10 impongono corretta valutazione ed approccio terapeutico.

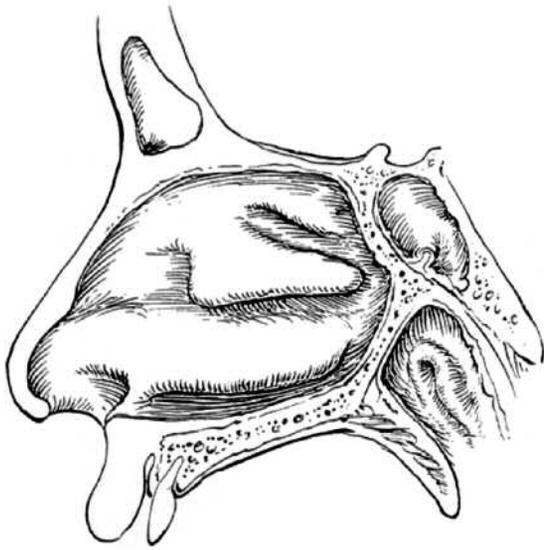


Figura 1 Atresia delle coane da setto osseo.

- grave insufficienza respiratoria;
- rientramenti inspiratori;
- dispnea;
- cianosi;
- crisi asfittiche.

La sintomatologia regredisce durante il pianto e si accentua alla poppata. Il sospetto clinico avviene per la mancata progressione di una sonda per aspirazione 5-6 French. La terapia è chirurgica.

Laringomalacia

È la più frequente anomalia laringea congenita. È caratterizzata da uno stridore gradualmente ingravescente che compare generalmente dopo la 2^a-4^a settimana di vita. I sintomi si esacerbano durante il *pianto, l'agitazione, la suzione*. Esistono forme gravi in cui allo stridore si associano: alterazioni della deglutizione, obstructive sleep apnea e dispnea. Solitamente la sintomatologia si riduce d'intensità o scompare entro il primo anno di vita. La diagnosi viene sospettata in base alla variazione dell'intensità dello stridore con le modifiche della postura ed all'eventuale scomparsa in decubito prono. Vengono distinti 3 tipi di laringomalacia:

1. *Forma anteriore*: rientramento esclusivo porzione margine vestibolare epiglottica (*Figura 2*).
2. *Forma posteriore*: interessamento zona aritenoidica con basculamento anteriore delle due cartilagini.

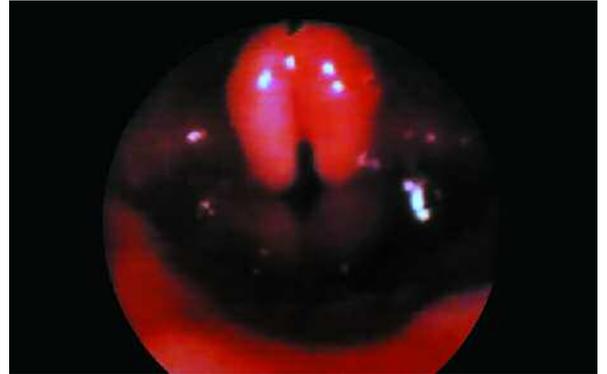


Figura 2 Laringomalacia anteriore.

3. *Forma globale*: rientramento globale della struttura marginovestibolare.

Quadro endoscopico: rientramento inspiratorio delle pliche ariepiglottiche e del vestibolo laringeo. Le pliche ariepiglottiche sono brevi e ridondanti di mucosa al di sopra delle aritenoidi.

Laringe neurologica

È caratterizzata da una patologia laringea associata ad alterazioni del SNC: asfissia neonatale, sindrome di Ondine, ipotonie centrali generalizzate, microcefalia, atrofia corticale, etc. Sono coinvolte sia la laringe che la faringe, con collasso inspiratorio globale ed alterazione della coordinazione motoria faringolaringea (*Figura 3*).



Figura 3 Emangioma sottoglottico superficiale.

Sintomi:

- *distress* respiratorio accentuato durante il sonno;
- turbe della deglutizione per incoordinazione motoria ed inalazione ai pasti;
- reflusso gastroesofageo (RGE).

Quadro endoscopico:

- glossoptosi correlata ad ipotonia dei muscoli intrinseci della lingua;
- faringomalacia con collasso inspiratorio delle pareti laterali faringee;
- alterazioni sopraglottiche-laringee (chiusura inspiratoria completa per basculamento anteriore delle aritenoidi e ripiegamento posteriore dell'epiglottide, appiattimento anteroposteriore globale del piano sopraglottico).

Emangioma

L'emangioma sottoglottico o tracheale rappresenta il più comune tumore dell'infanzia. Nel 60% dei casi si manifesta alla testa o al collo.

Le manifestazioni cutanee multiple sono frequentemente associate ad angiomatosi viscerale (fegato, polmone o in sede gastrointestinale). Relativamente rara è la localizzazione sottoglottica o tracheale (1,6%) che si rende manifesta tra i 30 e i 60 giorni di vita con *stridore bifasico* a prevalente componente inspiratoria ed è associata nel 50% dei casi ad angiomatosi cutanea.

Gli angiomi di dimensioni maggiori possono manifestarsi sin dalla nascita. Nelle forme sottoglottiche si evidenzia:

- dispnea inspiratoria con stridore a tipo corne;
- retrazioni giugulari, intercostali e xifoidee;
- dispnea bifasica (in concomitanza di una forma tracheale).

Quadro endoscopico (Figura 3):

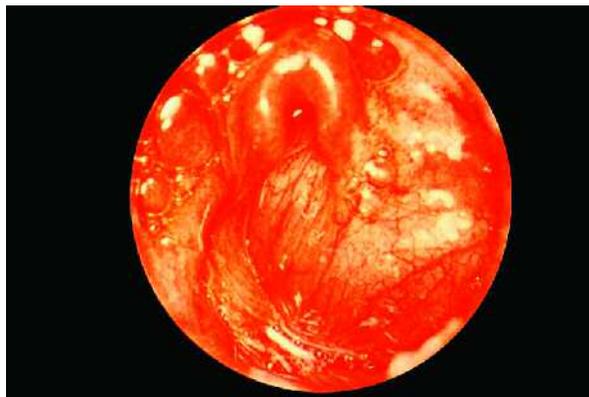
- lume asimmetrico;
- massa sessile facilmente comprimibile;
- mucosa di colore normale, bluastra o rossa se superficiale (Figura 3).

Laringocele

È un'anomalia congenita relativamente rara. Si tratta di un'estroflexione sacciforme a contenuto aereo generata da un'erniazione dell'appendice o sacculo del ventricolo di Morgagni, in comunicazione con il lume laringeo (Figura 4). Aumenta di dimensioni durante il pianto.

Sintomi (varietà ad estrinsecazione endoluminale):

- stridore inspiratorio ad alta tonalità;
- disfonia;

**Figura 4** Laringocele.

- afonia;
- dispnea.

Spesso si esteriorizza nel collo in sede extra laringea: la presenza di una massa in sede cervicale anterolaterale è fortemente diagnostica.

Cisti sacculare

La cisti sacculare (mucocele o cisti congenita della laringe) si distingue dal laringocele, in quanto il suo lume non è in connessione con quello della laringe, non contiene aria ed è ricoperta da normale mucosa (Figura 5). Il bambino è sintomatico già nei primi giorni di vita.

Se ne distinguono 2 forme:

**Figura 5** Cisti sacculare.

1. Forma laterale: tra le false corde vocali e le pli- che ariepiglottiche;
2. Forma anteriore: origina dall'orifizio del sacco- lo e protrude nel lume laringeo.

Sintomi:

- stridore con possibili accessi di dispnea;
- cianosi;
- turbe dell'alimentazione.

Quadro endoscopico:

massa di dimensioni variabili a partenza dai ventri- coli di Morgagni, che ricopre una corda vocale in tutta la sua lunghezza. La puntura della cisti con- sente la fuoriuscita di un liquido denso ed è allo stesso tempo diagnostica e terapeutica.

Cisti glossoepiglottiche

Sono di origine tireoglossa (mediane) o da ritenzione ghiandolare (localizzate nelle fossette glossoepiglottiche).

Sintomi:

simili alla laringomalacia. Si esacerbano in decubito supino.

Linfangiomi

Solo i linfangiomi anteriori a sviluppo faringolarin- geo sono responsabili di sintomatologia ostruttiva respiratoria.

Cleft laringotracheale

È una patologia congenita determinata dalla man- cata separazione della laringe dall'ipofaringe in sede centrale, posteriormente.

È spesso associata ad anomalie congenite multiple (atresia esofagea, RGE, cardiopatie congenite, ano- malie gastrointestinali e genitourinarie). Si manife- sta con inalazione di latte, crisi di cianosi e polmo- niti recidivanti. Lo stridore inspiratorio o la dispnea ostruttiva è determinata dal collasso delle struttu- re ridondanti, ostruenti il lume laringotracheale.

Quadro endoscopico:

- *tipo 0*, fissurazione interaritenoidica e mancanza totale del muscolo interaritenoidico. Schisi fino a livello del piano glottico senza interessamento del castone cricoideo;
- *tipo I*, interessamento del castone cricoideo fino al polo inferiore;
- *tipo II*, *cleft* laringotracheale con fissurazione della porzione superiore della trachea;
- *tipo III*, *cleft* laringotracheale completo. Estremamente raro. Coinvolge tutta la trachea fino alla carena.

Sintomi:

tipo 0 (scarsa sintomatologia):

- tendenza all'inalazione di liquidi;
- rare problematiche broncopolmonari;

altri tipi:

- episodi massivi di inalazione;
- frequenti e gravi affezioni broncopolmonari.

Paralisi delle corde vocali

Dopo la laringomalacia, rappresenta la più fre- quente causa di stridore in età pediatrica.

Quadro endoscopico:

- mancanza di apertura in fase inspiratoria, di una o entrambe le corde vocali;
- posizionamento in un piano anteriore dell'arite- noide interessata;
- ipoplasia della corda paralitica e meccanismo di compensazione della controlaterale, la cui arite- noide ruota e si sovrappone all'altra.

Le alterazioni della motilità laringea possono avere genesi centrale o periferica e possono essere: *mono-* o *bilaterali*, *incomplete* o *complete*, *congenite* o *acquisite*. Le paralisi periferiche sono general- mente unilaterali (*Figura 6*) e complete. Le paralisi centrali sono in genere bilaterali e spesso incom- plete. Una parte delle forme *congenite centrali*, *bila- terali*, è *incompleta*, non è accompagnata a lesioni del SNC e tende a regredire spontaneamente. Un'altra quota fa invece seguito ad alterazioni del SNC, indotte da traumi da parto, mielomeningoce- le, idrocefalo, sofferenza cerebrale neonatale, etc. Esistono forme bilaterali correlate a danno perife- rico, come per esempio quelle indotte da parti

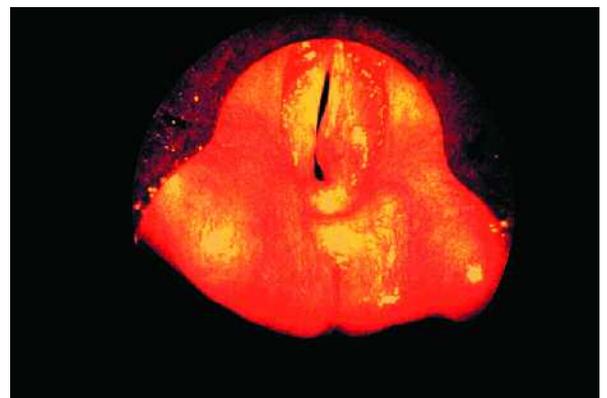


Figura 6 Paralisi cordale in adduzione.

altamente distorcibili, con eventuale uso del forcipe.

Sintomi:

forme unilaterali:

- inalazione;
- tosse;
- soffocamento;
- disfonia;
- stridore;
- altri sintomi di ostruzione respiratoria;

forme bilaterali:

- sintomatologia ostruttiva e/o fonatoria a seconda del tipo di paralisi.

Discinesia laringea

Anomalia della motilità laringea, causa non rara di stridore, quasi sempre associata nel lattante a reflusso gastroesofageo.

Quadro endoscopico:

- abduzione delle corde vocali in fase inspiratoria;
- paresi o paralisi cordale bilaterale.

Sintomi:

- stridore acuto ed intenso (sovrapponibile a quello delle paralisi laringee);
- importante RGE;
- episodi di dispnea e cianosi.

Laringostenosi congenita

Rappresenta la seconda causa di ostruzione respiratoria dopo le laringomalacie.

Le stenosi sono costituite da:

- *atresie laringee*;
- *palmatore*, localizzate nel 75% dei casi a livello glottico (Figura 7);



Figura 7 Palmatura intercordale anteriore.

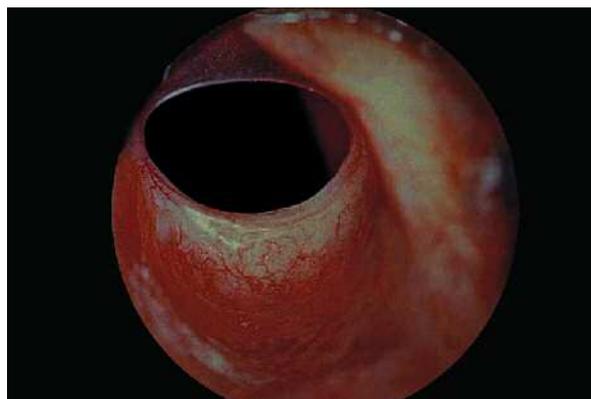


Figura 8 Membrana bronchiale.

- *diaframmi*, interessanti tutta la circonferenza;
- *stenosi sottoglottiche*, caratterizzate da un restringimento concentrico dell'anello cricoideo (troppo piccolo o troppo stretto). Talvolta il primo anello tracheale è incarcerato nella concavità dell'anello cricoideo stesso.

Sintomi:

- *forme minori*: sintomatologia ostruttiva di grado lieve moderato con pianto flebile;
- *forme più gravi*: grave *distress* respiratorio.

Enfisema lobare congenito

Interessa nella maggior parte dei casi un unico lobo polmonare:

- 42% dei casi: lobo superiore sinistro;
 - 35% dei casi: lobo medio di destra;
 - 21% dei casi: lobo superiore di destra;
 - in rari casi può avere interessamento plurilobare.
- È determinato da un'incompleta ostruzione bronchiale che determina *air trapping*. Le cause di ostruzione sono:

a. intraluminali, correlate a membrane intrinseche (Figura 8);

b. murali, da deficit della sostanza fondamentale cartilaginea e, quindi, da minor sostegno strutturale;

c. estrinseche, causate da compressione extraluminale da parte di strutture vascolari o tumorali.

La causa più frequente è una deficienza distrettuale delle cartilagini bronchiali.

Sintomi:

- dispnea ingravescente;
- diminuzione dell'escursione ventilatoria dal lato interessato.

Il trattamento messo in atto è generalmente la *pneumectomia*. È lecito, in prima istanza, il tentativo di trattamento endoscopico che, per essere efficace, deve essere tempestivo, cioè attuato prima che si instaurino i danni irreversibili correlati all'iperdistensione polmonare.

Tracheobroncomalacia

È caratterizzata da ridotta rigidità degli anelli e delle placche tracheobronchiali cui consegue deformazione del lume della trachea che assume forma ovoidale e schiacciata. È spesso associata ad altre malformazioni, in particolare fistola tracheoesofagea (FET) ed anelli vascolari. Il quadro clinico si rende manifesto alla nascita o nei primi giorni di vita con:

- stridore;
- *wheezing* espiratorio;
- enfisema ostruttivo o atelettasia.

Il quadro sintomatologico tende ad accentuarsi quando la trachea è sede di fenomeni flogistici che, a causa dell'edema parietale, tendono a ridurre ulteriormente il lume.

Quadro endoscopico: collasso delle pareti tracheali nel corso dell'espirazione.

Discinesia tracheale

Collasso espiratorio della struttura tracheale che riduce il suo lume più del 50% facendogli assumere una forma a quarto di luna, a virgola. Nei due terzi dei casi la patologia è primitiva (*Figura 9*), nel rimanente terzo è secondaria alla compressione estrinseca di una struttura vicina (arco aortico, succlavia lusoria, cisti broncogene).

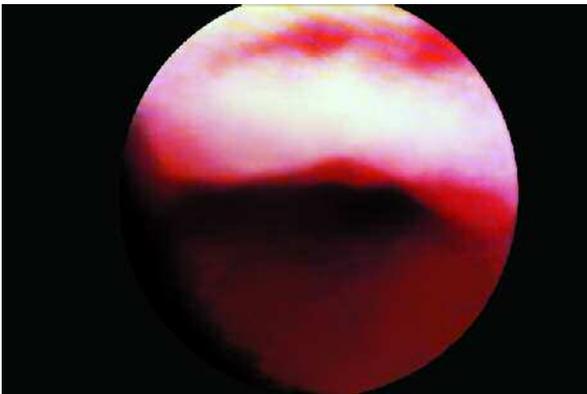


Figura 9 tracheomalacia primaria.

Quadro endoscopico:

collasso tracheale.

Sintomi (si evidenziano qualche settimana dopo la nascita):

- rumore respiratorio, con espiro protratto;
- tosse tenace e ribelle, insolita per un lattante;
- accessi di apnea e cianosi;
- *tirage* intercostale, bronchite dispneizzante, pneumopatia (atelettasia/enfisema) distrettuale;
- spesso coesistono turbe della deglutizione e/o RGE.

Discinesia bronchiale

Collasso della parete bronchiale, non sostenuta da una struttura cartilaginea idonea (*forme primitive*) o compressa da una struttura vicina (*forme secondarie*). Il bronco più colpito è il sinistro, spesso bilaterale.

Quadro endoscopico:

diminuzione del lume di oltre i tre quarti, con aspetto di una fessura trasversale.

Sintomi:

- bronchiti o bronchioliti recidivanti;
- broncopneumopatie e bronchiectasie;
- tosse incoercibile.

Anomalie vascolari

L'ostruzione delle vie aeree può essere dovuta all'anomalia dell'anello vascolare che avvolge la trachea e l'esofago: doppio arco aortico (*Figura 10*), destroposizione dello stesso con legamento arterioso a sinistra, arteria succlavia sinistra aberrante, arteria anonima anomala (*Figura 11*), arteria comune anomala, anomalie del dotto arterioso o del



Figura 10 Doppio arco aortico.

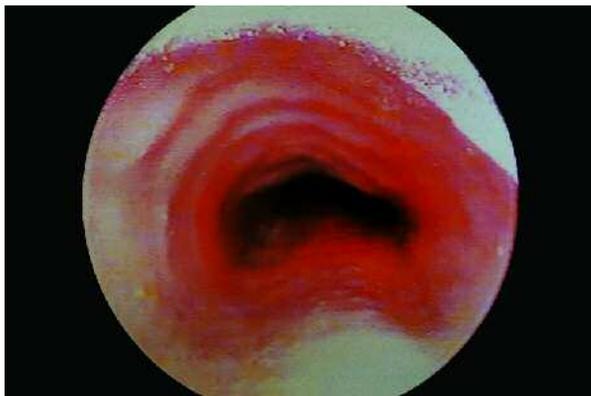


Figura 11 Arteria innominata anonima.

tronco brachiocefalico, arteria polmonare aberrante. I sintomi possono esordire già alla nascita o nelle settimane successive e sono rappresentati da:

- stridore inspiratorio;
- tosse secca;
- cianosi;
- difficoltà respiratoria con espirazione prolungata e rumorosa;
- disturbi della deglutizione, (rigurgito, vomito, talvolta presenti a causa della compressione esercitata dall'anello vascolare sull'esofago).

Conclusioni

L'endoscopia respiratoria rappresenta una nuova possibilità diagnostica e terapeutica in tutte le patologie ostruttive respiratorie anche in età neonatale. Resta inteso, che la tecnica richiede la presenza di esperti endoscopisti pediatri, di anestesisti rianimatori avvezzi alle problematiche e di apparecchiatura idonea.

Lettere consigliate

1. Wood RE. *Physiology of the larynx, airways and lungs*. In: Blueston CD, Stool SE, Sceetz MD (eds). "Pediatric otolaryngology". Philadelphia: Saunders 1990; 2: 1041.
2. Lobe TE, Hayden K, Nicolas D, Richardson CJ. *Successful management of congenital tracheal stenosis in infancy*. J Pediatr Surg 1987; 22: 1137.
3. Mirabile L. *Ostruzioni respiratorie in età pediatrica. Guida all'endoscopia ed al trattamento*. Milano: Poletto Editore 2002; 43-85.
4. Niggermann B, Haack M, Machotta A. *How to enter the pediatric airway for bronchoscopy*. Pediatr Int 2004; 46: 117-121.
5. Nicolai T. *Pediatric bronchoscopy*. Pediatr Pulmonol 2001; 31: 150-164.

Paolo Biban, Pierantonio Santuz, Massimo Soffiati, Federico Zaglia

Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica, U.O. Pediatria, Ospedale Civile Maggiore, Azienda Ospedaliera di Verona

Ipertensione polmonare persistente nel neonato: trattamento e follow-up

Persistent neonatal pulmonary hypertension: treatment and follow-up

Parole chiave: ipertensione polmonare, ossido nitrico per via inalatoria, funzionalità respiratoria, neonato

Key words: *pulmonary hypertension, inhaled nitric oxide, lung function, newborn*

Riassunto. L'ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN) rappresenta una condizione clinica grave, tuttora gravata da mortalità e morbilità elevate. La PPHN può essere idiopatica o, più frequentemente, essere associata ad asfissia perinatale, sepsi, polmonite, *distress* respiratorio, aspirazione di meconio, ernia diaframmatica congenita. Il trattamento ottimale della PPHN è complesso e richiede un approccio integrato che comprende sia la terapia convenzionale sia vari trattamenti alternativi, tra cui la ventilazione ad alta frequenza, il surfattante e alcuni vasodilatatori. Recentemente l'ossido nitrico per via inalatoria, un vasodilatatore selettivo polmonare, è divenuto il trattamento di scelta per la PPHN. Nuove terapie includono le prostaciline per via inalatoria ed altri vasodilatatori come il sildenafil, ma sono necessarie ulteriori ricerche prima di poterle raccomandare l'uso di routine. Durante l'infanzia, alcuni pazienti con PPHN possono presentare alterazioni della funzionalità polmonare, con malattia polmonare cronica, ipereattività prolungata e ripetuti episodi di ospedalizzazione. Tuttavia, bambini con PPHN alla nascita e seguiti fino all'età di un anno, possono mostrare livelli di capacità funzionale residua e di *compliance* respiratoria comparabili a controlli sani.

Summary. *Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) represents a severe clinical condition, with a relatively high mortality and morbidity. PPHN may present either in its idiopathic form or in association with perinatal asphyxia, sepsis, pneumonia, respiratory distress syndrome, meconium aspiration syndrome, or congenital diaphragmatic hernia. The optimal treatment of PPHN is complex and requires an integrated approach with both conventional therapy and alternative treatments, such as high frequency ventilation, surfactant and vasodilators. Recently, inhaled NO, a truly selective pulmonary vasodilator, has become the treatment of choice for PPHN. Novel therapies include inhaled prostacyclin and other pulmonary vasodilators such as sildenafil, but further research is still required before their use become routinely recommended. During infancy, some patients with PPHN may show impaired lung function, with CLD, prolonged bronchial hyperreactivity and repeated episodes of hospitalisation. However, PPHN infants followed-up to one year of age, may reveal functional residual capacity and respiratory compliance comparable with those of healthy controls.*

Accettato per la pubblicazione il 13 luglio 2005.

Corrispondenza: Dott. Paolo Biban, Terapia Intensiva Pediatrica, U.O. Pediatria, Azienda Ospedaliera di Verona, Piazzale Stefani 1, 37126 Verona; e-mail: paolo.biban@azosp.vr.it

Introduzione

L'ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN, persistent pulmonary hypertension of the newborn) è una complessa patologia caratterizzata da grave ipossiemia sistemica secondaria a resistenze vascolari polmonari persistentemente elevate dopo la nascita, con *shunt* del flusso polmonare verso la circolazione sistemica attraverso il forame ovale ed il dotto arterioso e conseguente cianosi (1, 2). La PPHN rappresenta spesso una vera emergenza neonatale, tuttora associata a

mortalità e morbilità elevate. A livello mondiale la prevalenza della PPHN è stimata fra lo 0,43 ed il 6,8 per 1.000 nati vivi, con una mortalità del 10-20%. Negli Stati Uniti ed in Canada la prevalenza è attorno a 1,9/1.000 nati vivi (3). In Francia la stima è circa 0,3/1.000, mentre non sono ancora disponibili stime ufficiali per Germania e Italia. La severità del quadro clinico e la prognosi dipendono dalla natura della malattia, dalle eventuali anomalie anatomiche di base e dalle conseguenti alterazioni anatomo-patologiche del letto vascolare

polmonare. I sopravvissuti presentano elevata morbilità, con possibile compromissione dello sviluppo neurologico, ritardo della capacità cognitiva, sordità, ed un'elevata frequenza di riospedalizzazione (4-6).

Fisiopatologia della PPHN

Nella vita intrauterina, la quasi totalità del sangue del feto non attraversa il letto vascolare polmonare. Dall'arteria polmonare, attraverso il dotto arterioso di Botallo (DA), e dall'atrio destro attraverso il forame ovale (FO), il sangue passa infatti al circolo sistemico e successivamente alla placenta, distretto con resistenze vascolari molto basse. Non appena il neonato inizia la respirazione spontanea, le pressioni parziali di ossigeno negli alveoli e nel sangue arterioso salgono, condizionando la progressiva chiusura funzionale del DA, che nell'80-90% dei casi sarà completa a distanza di 24-36 ore dalla nascita. La crescente e più efficiente ossigenazione, aumentando la produzione endogena di vasodilatatori endogeni come l'ossido di azoto (NO) e le prostaciline (PGI₂), riduce le resistenze vascolari polmonari mantenendole a livelli inferiori di quelle sistemiche (2,7).

La PPHN si verifica nel momento in cui, dopo la nascita, le resistenze vascolari polmonari rimangono elevate, nonostante l'espansione polmonare e la migliorata ossigenazione alveolare. Sebbene con la perdita della placenta le resistenze vascolari sistemiche siano aumentate, quelle polmonari rimangono allo stesso livello o diventano addirittura superiori, condizionando la persistenza (e la pervietà) degli *shunt* fetali (DA e/o FO). A volte questo fenomeno può essere transitorio, con pronta riduzione delle resistenze vascolari polmonari una volta risolto il problema di base. Nel caso l'ipertensione polmonare dovesse persistere, la grave ipossiemia che ne deriva può mettere a rischio la sopravvivenza del neonato.

La PPHN viene classicamente distinta in primaria o secondaria. Nella *PPHN primaria* (o idiopatica), descritta da Gersony negli anni '60, lo stato di profonda ipossia non si accompagna generalmente a grosse evidenze radiografiche di patologie parenchimali polmonari (8). Gli *shunt* fetali rimangono pervi e la condizione fisiopatologica che si crea viene definita come persistenza della circolazione fetale. Tale condizione può essere legata a varie cause, quali ad esempio l'asfissia intrauterina

misconosciuta con chiusura *in utero* del DA, la prematura riduzione del calibro fino alla chiusura del DA da assunzione cronica materna di FANS vicino al termine della gestazione, l'ipossia fetale cronica associata a diabete o ipertensione materna. L'enzima che sintetizza l'NO a livello della cellula endoteliale (NO sintasi endogena, eNOS) è presente già dalle prime fasi dello sviluppo intrauterino ed aumenta la sua concentrazione con il progredire della gestazione e nelle prime fasi dopo la nascita (9, 10). L'inibizione dell'attività della eNOS attenua il fisiologico calo delle resistenze polmonari che si verifica dopo il parto e suggerisce che circa il 50% dell'aumento del flusso polmonare alla nascita sia da ricondurre direttamente alla sintesi acuta di NO endogeno. L'NO endogeno diffonde rapidamente dalle cellule endoteliali alle cellule muscolari lisce della sottostante tonaca muscolare, con produzione di cGMP e rilassamento delle fibre muscolari lisce vascolari (9, 10).

Nella transizione dalla circolazione di tipo fetale a quella neonatale sono implicati numerosi altri mediatori vasoattivi, tra cui: trombossani (TXA), endotelina (ET₁), leucotrieni (LT), prostaglandine (PGF_{2α}), tumor necrosis factor (TNF) e platelet activating factor (PAF) (11, 12). La PPHN potrebbe essere il risultato di una disfunzione endoteliale e del conseguente squilibrio tra vasodilatatori e vasoconstrictori endogeni (11, 12).

Nelle forme di *PPHN secondaria* le resistenze vascolari polmonari restano elevate per una o più cause ben identificabili, e solitamente la radiografia del torace conferma un quadro di compromissione parenchimale (malattia delle membrane ialine, sindrome da aspirazione di meconio o MAS, polmonite batterica, idrope fetale, tachipnea transitoria del neonato) (1). Il mancato reclutamento degli spazi aerei determina una bassa pressione parziale di ossigeno alveolare e quindi mantiene la vasocostrizione arteriosa polmonare. Altri fattori spesso concomitanti e determinanti nel mantenimento a livelli elevati delle resistenze polmonari sono: asfissia perinatale, acidosi, ipotermia, ipoglicemia, ipercapnia, policitemia.

Alcune forme di PPHN sono secondarie a situazioni anatomiche particolari, in cui lo sviluppo dell'albero vascolare polmonare è compromesso sin dalle fasi più precoci della gestazione. Esempi sono l'ipoplasia polmonare osservata nell'ernia diaframmatica congenita (CDH), nella distrofia toracica asfissante o nella sindrome di Potter (13). In queste

forme, il numero delle vie aeree, degli alveoli e delle arterie a queste associate è considerevolmente ridotto, rendendo ragione della scarsa risposta sia alla vasodilatazione farmacologica che alle manovre di reclutamento polmonare. L'ipertrofia della tonaca muscolare media delle arterie polmonari è invece un marker anatomo-patologico fondamentale della displasia alveolo-capillare, patologia a prognosi invariabilmente infausta nella quale la PPHN è il problema clinico principale (14). In rari casi la sindrome da *distress* respiratorio (RDS) con ipossiemia refrattaria può essere dovuta a deficit congeniti delle proteine del surfattante (15).

Aspetti clinici e criteri diagnostici

Di fronte ad un neonato a termine con ipossiemia grave o rapidamente progressiva, le principali possibilità diagnostiche da considerare comprendono una malattia parenchimale polmonare, una cardiopatia congenita cianotizzante o una forma di PPHN. Le caratteristiche cliniche principali della PPHN sono costituite da tachipnea con *distress* respiratorio ingravescente, cianosi rapidamente progressiva, soffio sistolico parasternale basso da insufficienza tricuspide, secondo tono sdoppiato, fisso e rinforzato. All'emogasanalisi il livello di PaCO_2 può essere normale o addirittura basso, mentre l'ipossia è scarsamente responsiva alla supplementazione di ossigeno ($\text{PaO}_2 < 100$ mmHg con FiO_2 di 1,0). Il paziente presenta inoltre una spiccata labilità dell'ossigenazione, con livelli di SaO_2 che possono crollare in seguito a stimoli anche banali (dolore, manovre diagnostico-terapeutiche, ma anche semplici manipolazioni), con necessità di un supporto in ventilazione meccanica e pressione positiva. La presenza di un gradiente nella saturazione arteriosa transcutanea dell'emoglobina pre- e post-duttale dipende dalla sede anatomica dello *shunt* destro-sinistro extrapolmonare. Se questo ha luogo attraverso il dotto arterioso ci potrà essere un marcato differenziale di saturazione tra i distretti pre-duttali (SatO_2 più alta) e quelli post-duttali (SatO_2 più bassa), in genere superiore a 5-10 punti percentuali. Se invece lo *shunt* è intrapolmonare o avviene attraverso il forame ovale (in seguito a precoce chiusura del dotto arterioso), non si noterà alcun gradiente, essendoci un abbondante mixing tra ritorno venoso sistemico e flusso polmonare a livello pre-duttale.

L'ipotensione arteriosa sistemica e lo shock cardiogeno sono reperti generalmente più tardivi, essendo solitamente conseguenza della grave e persistente ipossiemia e del progressivo scompenso cardiaco.

La PPHN idiopatica può presentarsi precocemente con cianosi e minimo *distress* respiratorio, potendo perciò essere misinterpretata come cardiopatia cianotizzante. Alcuni test non invasivi, quali ad esempio il test di iperossia, possono essere utili nella diagnosi differenziale. La gravità dell'ipossia è spesso sproporzionata rispetto all'entità della compromissione polmonare, e alla radiografia del torace i campi polmonari si mantengono pressoché normotrasparenti con segni di scarsa perfusione, mentre l'ombra cardiaca è spesso ingrandita, con allargamento dell'atrio destro e del ventricolo destro.

Nelle forme secondarie di PPHN le manifestazioni cliniche differiscono a seconda dell'eziopatologia sottostante, con un *distress* respiratorio variabile, mentre la radiografia del torace dimostrerà i diversi quadri responsabili della compromissione parenchimale (MAS, RDS, polmonite, CDH, ipoplasia polmonare).

La diagnosi di PPHN va comunque confermata con un esame ecocardiografico bidimensionale ed ecodoppler. Tale indagine va eseguita appena possibile e risulta essenziale per escludere la presenza di una cardiopatia congenita e per impostare quindi un corretto trattamento (16). L'ecografia cardiaca consente inoltre di quantificare la pressione in arteria polmonare, definire la presenza, la direzione e l'entità dello *shunt* destro-sinistro a livello del dotto arterioso e/o del forame ovale, e valutare la funzionalità ventricolare.

I punti cardine per la diagnosi di PPHN sono riassunti nella *tabella 1*.

La storia clinica, il grado di *distress* respiratorio, il quadro radiologico ed emogasanalitico permetteranno di distinguere tra forme primitive e secondarie.

Principi di trattamento della PPHN

L'obiettivo delle varie strategie terapeutiche consiste sostanzialmente nel ridurre selettivamente la pressione polmonare, minimizzando lo *shunt* destro-sinistro e lo squilibrio tra ventilazione e perfusione polmonare, al fine di mantenere un livello sufficiente di PaO_2 e di favorire un adeguato trasporto di ossigeno ai vari organi e tessuti

Tabella 1 Criteri diagnostici per la PPHN.

- Ipossipemia refrattaria alla supplementazione di elevate frazioni inspirate di ossigeno
- Gradiente pre- e post-duttale dei livelli di ossigenazione
- Anatomia cardiaca normale all'esame ecocardiografico
- Shunt duttale bidirezionale o destro-sinistro all'esame ecodoppler
- Pressione in arteria polmonare a livello sistemico o soprasistemico
- Crisi improvvise di desaturazione durante manipolazioni o procedure dolorose

(17). I capisaldi terapeutici maggiormente riconosciuti e condivisi sono indicati nella *tabella 2*.
1. *Ottimizzazione dell'ossigenazione e della ventilazione alveolare (vedi tabella 2)*

La supplementazione di ossigeno agisce come vasodilatatore polmonare ed aiuta a mantenere livelli sufficienti di PaO₂. Alla supplementazione di ossigeno va associata una adeguata strategia ventilatoria di reclutamento alveolare, al fine di ridurre al minimo le aree polmonari con alterazioni del rapporto ventilazione/perfusione. Durante la ventilazione meccanica è spesso necessario sedare profondamente il paziente, monitorare strettamente flussi, pressioni e volumi di ventilazione, ventilare con volumi/minuto ai limiti superiori (TV 10 ml/kg). Sulla scelta della più efficace strategia ventilatoria permangono sostanziali controversie: iperventilazione e ipoventilazione moderata

("gentle ventilation") sono entrambe strategie tuttora ampiamente adottate nei diversi centri (18-20). L'iperventilazione consiste nel mantenere per periodi prolungati la PaCO₂ <35 mmHg, con l'obiettivo di controbilanciare la vasocostrizione polmonare secondaria all'ipossia, migliorando quindi il flusso polmonare e di conseguenza l'ossigenazione. Questo però si ottiene a spese di un danno parenchimale polmonare (volutrauma) e con possibili esiti sfavorevoli a distanza legati alla vasocostrizione cerebrale (21).

Una strategia ventilatoria opposta, con normocapnia o modesta ipercapnia (40-60 mmHg con pH ≥7,25) unita alla somministrazione di iNO, secondo alcuni autori è in grado di limitare il volutrauma e di ottenere risultati ugualmente positivi in termini di sopravvivenza ed *outcome*.

Nel caso in cui la compromissione parenchimale sia grave e la ventilazione convenzionale non sia in grado di consentire scambi gassosi adeguati, può essere iniziata la ventilazione ad alta frequenza oscillatoria (HFOV). L'HFOV, considerata da molti autori come la tecnica migliore per il reclutamento alveolare ("open the lung strategy"), si è dimostrata particolarmente valida nel caso di PPHN secondaria a patologie parenchimali polmonari (22, 23). Tuttavia, la superiorità in termini di efficacia di tale modalità ventilatoria rispetto alla convenzionale, particolarmente nei neonati pretermine, è tuttora fonte di discussione (24).

Un buon reclutamento polmonare in corso di ventilazione meccanica è essenziale per il trattamento della PPHN secondaria. Una bassa capacità funzionale residua può al contrario aumentare le resistenze vascolari polmonari. In neonati a termine con insufficienza respiratoria grave l'instillazione precoce di surfattante può reclutare e stabilizzare gli alveoli, promuovere la loro uniforme inflazione, migliorare il rapporto ventilazione-perfusione e diminuire il ricorso all'ECMO. In neonati con PPHN

Tabella 2 Principi di trattamento della PPHN.

- **Ottimizzazione dell'ossigenazione e della ventilazione alveolare**
 - Supplementazione di ossigeno ad alte concentrazioni
 - Reclutamento alveolare con pressione positiva
 - HFOV
 - Supplementazione con surfattante
- **Vasodilatazione polmonare selettiva per via endovenosa, orale o inalatoria**
 - Ossido nitrico per via inalatoria
 - Altri vasodilatatori per via inalatoria (sildenafil, prostaciline)
 - Vasodilatatori per via endovenosa (tolazolina, prostaciline, sildenafil, solfato di magnesio)
 - Antagonisti dell'endotelina E₁
- **Mantenimento della pressione arteriosa sistemica**
 - Dobutamina, dopamina
- **Ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO)**

secondaria a MAS, il lavaggio broncoalveolare con surfattante è risultato particolarmente efficace nel miglioramento dell'ossigenazione e nella diminuzione della durata della ventilazione meccanica (25).

2. Vasodilatazione polmonare selettiva per via endovenosa, orale o inalatoria (vedi tabella 2)

Sono state proposte numerose terapie vasodilatatorie per la PPHN, l'uso delle quali è stato però limitato dalla mancanza di selettività verso il circolo polmonare, con rischio di ipotensione sistemica e peggioramento dello *shunt* destro-sinistro.

Tra i vari agenti vasodilatatori somministrati per via sistemica, la tolazolina e le prostacicline sono stati gli agenti usati più frequentemente, nonostante il loro impiego non sia sostenuto da studi randomizzati (26). Altri farmaci utilizzati comprendono: inibitori delle fosfodiesterasi, antagonisti dell'endotelina-1, agenti bloccanti i canali del calcio, solfato di magnesio. Tuttavia, è stata l'introduzione dell'ossido nitrico per via inalatoria (iNO) nella pratica clinica ad aver radicalmente mutato la storia naturale della PPHN (27).

Tolazolina

È un potente vasodilatatore non selettivo, usato da almeno vent'anni per ridurre le resistenze vascolari polmonari. Nei neonati con PPHN, tuttavia, la somministrazione per via endovenosa produce un'azione di vasodilatazione polmonare accompagnata a significativa ipotensione sistemica. L'instillazione per via intratracheale è stata riportata efficace e sufficientemente selettiva (28).

Prostaglandine e prostacicline

Sono sostanze derivate dal metabolismo dell'acido arachidonico, dotate di effetti vasoattivi sulla circolazione polmonare fetale e neonatale. La prostaciclina- I_2 (PGI_2) è uno dei principali vasodilatatori polmonari endogeni ed è prodotta fisiologicamente nel polmone al momento della nascita per dilatare i vasi inizialmente in spasmo. Nel neonato la somministrazione endovenosa di PGI_2 può associarsi ad ipotensione arteriosa sistemica; diversamente, in alcuni modelli sperimentali e alcune esperienze cliniche, la PGI_2 per via inalatoria ha mostrato un buon effetto terapeutico senza riduzione della pressione sistemica (29). In un recente studio condotto su quattro neonati con PPHN refrattaria al trattamento con HFOV ed iNO, l'impiego della PGI_2 per via inalatoria ha portato ad un aumento rapido e persistente dell'ossigenazione, con risoluzione dell'ipertensione polmonare (30).

Inibitori della fosfodiesterasi (PDE)

Le PDE sono un gruppo di enzimi che controllano il livello intracellulare di cGMP catalizzandone l'idrolisi. L'esempio più noto di vasodilatazione ottenuta con l'inibizione farmacologica specifica della PDE $_5$ è l'impiego del sildenafil nella disfunzione erettile. Data l'elevata concentrazione di PDE $_5$ nelle cellule muscolari lisce del letto vascolare polmonare, diversi studi hanno valutato il potenziale terapeutico dei farmaci inibitori delle PDE $_5$ nell'ipertensione polmonare. I farmaci di questa classe sperimentati nella PPHN sono: *dipiridamolo*, *zaprinast*, *pentossifillina* e *sildenafil*. Di questo gruppo di farmaci, il più promettente è il sildenafil che, somministrato per via orale, in infusione venosa o in forma aerosolica, si è dimostrato un vasodilatatore polmonare altamente selettivo, in grado di potenziare l'effetto dell'iNO e di aumentare la gittata cardiaca (31, 32). Sono tuttavia necessari ulteriori studi per stabilire l'efficacia del sildenafil nel trattamento della PPHN, e per determinarne la dose e la via ottimale di somministrazione nel neonato.

Antagonisti dell'endotelina I (ETI)

Le endoteline sono una famiglia di peptidi derivati dalle cellule endoteliali. L'ET $_1$ si lega al recettore ET $_a$ della membrana cellulare e determina una potente vasocostrizione. Il legame al recettore ET $_b$, al contrario, determina vasodilatazione cGMP-dipendente. L'ET $_1$ ha un importante ruolo fisiologico nel mantenimento dell'elevato tono vascolare polmonare tipico della vita fetale. Il suo livello plasmatico infatti cala progressivamente nella circolazione transizionale, per diminuire notevolmente a partire dal quarto giorno di vita extrauterina. L'anomala persistenza dell'espressione del gene per l'ET $_1$ può contribuire a spiegare la disregolazione del tono vascolare polmonare dopo la nascita. In neonati con PPHN la concentrazione sierica di ET $_1$ è aumentata e quella di cGMP diminuita. Su queste osservazioni si basa la ricerca su agenti farmacologici ad azione antagonista sul recettore ET $_a$, tra i quali il bosentan è il più conosciuto (33). Il suo impiego nel neonato non è ancora stato sufficientemente esplorato.

Agenti bloccanti i canali del calcio

L'uso di agenti calcio-antagonisti in modelli clinici e sperimentali di ipertensione polmonare è stato limitato dalla loro scarsa specificità per il circolo polmonare. Nei pazienti pediatrici sono usati nel

trattamento sia dell'ipertensione polmonare primitiva che secondaria alla fibrosi cistica. In pazienti pediatriche con broncodisplasia (BPD) la nifedipina si è dimostrata in grado di ridurre significativamente le PVR in modo selettivo. La scarsa specificità polmonare, la possibilità di effetti avversi importanti e l'assenza della predittività di risposta nei pazienti adulti rende non raccomandabile l'uso di questi farmaci nel trattamento della PPHN.

Solfato di magnesio (MgSO₄)

Nel modello sperimentale l'azione miorilassante del magnesio è in grado di prevenire la vasocostrizione polmonare ipossica; tuttavia, l'ipotensione sistemica contemporaneamente indotta ne limita l'uso clinico, anche se sono stati riportati successi terapeutici in alcune piccole serie (34).

Ossido nitrico per via inalatoria

Somministrato per via inalatoria l'iNO è stato il primo presidio terapeutico dotato di specificità per il circolo polmonare in grado di ridurre il rapporto PVR/SVR, lo *shunt* destro-sinistro e quindi di migliorare significativamente l'ossigenazione post-duttale. La sua azione di vasodilatazione è transitoria poiché una volta giunto nel circolo polmonare, in meno di 10 secondi viene legato all'emoglobina e inattivato. Questa breve emivita spiega sia la selettività per il letto vascolare polmonare che l'assenza di effetti sistemici.

Nel 1992, i primi studi clinici sull'impiego dell'ossido nitrico per via inalatoria (iNO) nel neonato avevano evidenziato un effetto acuto e prolungato sull'ossigenazione dei pazienti con ipertensione polmonare persistente (35). Successivamente, vari studi, di cui alcuni randomizzati e controllati, hanno confermato l'efficacia e la sicurezza d'impiego dell'iNO nel neonato di età gestazionale ≥ 34 settimane affetto da insufficienza respiratoria ipossiemica acuta, associata ad ipertensione polmonare (36-40). Tali studi hanno portato alla recente approvazione dell'uso dell'iNO nel neonato da parte della Food and Drug Administration degli Stati Uniti e dell'Agenzia Europea di valutazione dei prodotti farmaceutici (EMA).

L'utilizzo dell'iNO è indicato nei neonati di EG ≥ 34 settimane con insufficienza respiratoria ipossiemica acuta, definita da un indice di ossigenazione (OI) > 25 nonostante trattamento convenzionale ottimale, associata ad evidenza clinica o ecocardiografica di ipertensione polmonare. In questa

popolazione di pazienti l'iNO è in grado di migliorare l'ossigenazione e ridurre la necessità di ECMO (ossigenazione extracorporea a membrana). La migliore risposta clinica si ottiene generalmente in pazienti con PPHN primaria; nel caso di compromissione della ventilazione alveolare, invece, l'impiego dell'iNO va associato ad un efficace reclutamento alveolare, ad esempio con l'uso di HFOV.

L'impiego dell'iNO nel neonato pretermine (EG < 34 settimane), pur avendo dimostrato in alcune circostanze un possibile effetto benefico, non è tuttora raccomandato se non nell'ambito di studi multicentrici randomizzati e controllati (41).

3. Mantenimento della pressione arteriosa sistemica (vedi tabella 2)

Il mantenimento di adeguati livelli di pressione arteriosa sistemica può essere di grande beneficio nel trattamento della PPHN. Un quadro di ridotta gittata cardiaca è comune in questi neonati, e può essere causata sia da un deficit di pompa primario, sia dall'elevato post-carico del ventricolo destro che compromette il flusso transpolmonare e pertanto l'adeguato riempimento delle camere sinistre del cuore. L'aumento della pressione arteriosa sistemica può far diminuire l'entità dello *shunt* destro-sinistro attraverso il dotto arterioso, aumentando il flusso polmonare e migliorando quindi l'ossigenazione. Nonostante il ruolo degli inotropi nella PPHN sia ancora oggetto di discussione, agenti inotropi e cronotropi positivi (dopamina e dobutamina) sono spesso impiegati allo scopo di migliorare la gittata cardiaca e mantenere la pressione arteriosa sistemica.

4. Ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) (vedi tabella 2)

Nei pazienti con PPHN refrattaria alla ventilazione convenzionale, l'impiego di HFOV e di iNO ha ridotto la necessità di ricorso all'ECMO (22, 23, 36, 37, 39). Peraltro, questa tecnica di circolazione extracorporea, pur complessa e gravata di potenziali complicazioni, consente di ottenere ottime percentuali di sopravvivenza ($> 80\%$) in neonati con PPHN ad alto rischio di mortalità, con indice di ossigenazione (OI) > 40 (42). Recentemente, allo scopo di limitare il danno polmonare durante trattamento prolungato con iNO ed HFOV, è stata suggerita l'adozione di criteri di minore gravità. Secondo alcuni autori, ad esempio, pazienti con OI ≥ 25 dopo 72 ore di trattamento con iNO/HFOV sarebbero inevitabilmente destinati a

peggiore e quindi sarebbero candidati al trattamento precoce con ECMO, evitando un prolungato barotrauma (43).

Follow-up respiratorio della PPHN

La PPHN rappresenta un grave insulto per il sistema respiratorio in epoca neonatale, con possibili sequele a distanza. Tuttavia, gli esiti della malattia primitiva in sé finiscono col sovrapporsi ai potenziali danni iatrogeni dovuti alle diverse opzioni terapeutiche (ventilazione convenzionale, HFOV, iNO, ECMO), rendendo difficile l'interpretazione degli eventuali esiti da un punto di vista eziopatogenetico. Ad esempio, i risultati sul *follow-up* derivano spesso da neonati trattati con ECMO e/o iNO e questi trattamenti potrebbero influenzare gli esiti respiratori nel lungo termine. L'ECMO potrebbe infatti ridurre le sequele respiratorie nella PPHN, tramite la messa a riposo del polmone e il presunto minor barotrauma, mentre l'ossido nitrico, al contrario, potrebbe risultare tossico per i polmoni nel lungo termine (17). Un altro problema nel *follow-up* di questi pazienti è dato dall'eterogeneità delle popolazioni studiate e dalle diverse gravità e definizioni di PPHN riportate nei vari studi, con conseguenze non trascurabili sulla valutazione dell'*outcome* (4-6).

Tra i problemi respiratori più significativi correlati alla PPHN si possono riassumere i seguenti:

- malattia polmonare cronica (CLD) ed ipereattività bronchiale;
- ospedalizzazione per problemi respiratori;
- possibili anomalie della funzionalità respiratoria e della tolleranza all'esercizio.

CLD ed ipereattività bronchiale

I neonati che hanno sofferto di PPHN possono presentare come esito un quadro compatibile con CLD, ossia O₂-dipendenza residua e/o necessità di broncodilatatori almeno nei primi anni di vita.

In uno dei primi studi sull'*outcome* della PPHN, circa un terzo di 111 pazienti già sottoposti a iper-ventilazione alla nascita, all'età media di 31 mesi presentava sintomi compatibili con CLD (44).

Più recentemente, due grossi trial controllati e randomizzati hanno valutato l'efficacia dell'iNO nella PPHN, riportando anche l'incidenza di CLD/BPD nel breve termine. Nello studio NINOS, condotto su 235 neonati, l'incidenza di BPD a 28 giorni era sovrapponibile fra controlli e trattati con iNO

(12% e 15%, rispettivamente) (36). Nello studio CINORG, su un totale di 248 neonati con PPHN, l'incidenza di CLD a 30 giorni è risultata inferiore nel gruppo iNO (7%) rispetto al gruppo controllo (20%), mentre alla dimissione la differenza non era più significativa (40). Gli stessi autori riportavano successivamente che su 224 sopravvissuti a 1 anno di vita, il 14% in ambedue i gruppi (gruppo iNO e gruppo di controllo) richiedeva terapia per problemi respiratori, mentre l'O₂-dipendenza era trascurabile (1% nei controlli, 0% nel gruppo NO) (45). In 172 pazienti dello studio NINOS, rivalutati fra 18 e 24 mesi nell'ambito di un *follow-up* prevalentemente orientato sull'aspetto neurocomportamentale, non si sono osservate differenze nelle sequele broncopolmonari (O₂-dipendenza ed uso di broncodilatatori) fra neonati trattati con iNO e controlli (6).

In un altro studio, Ellington, et al. hanno seguito 60 neonati con PPHN randomizzati al trattamento con o senza iNO fino all'età mediana di 25 mesi (*range* 12-59 mesi) (46). La presenza di asma è risultata più bassa (14%) nel gruppo iNO contro il gruppo controllo (24%), e la O₂-dipendenza era del 6% contro 16%, rispettivamente, anche se tali differenze non risultavano significative, probabilmente per la bassa numerosità del campione (46).

In un gruppo di neonati con PPHN trattati con iNO, l'O₂-dipendenza, presente nel 16% dei soggetti a 1 anno, si riduceva al 6% a 2 anni, mentre l'ipereattività bronchiale aumentava al 18% a 1 anno e al 24% a 2 anni (5). Questo dato pone l'interrogativo se questa popolazione non sia soggetta a sviluppare un'asma persistente nel corso dell'infanzia.

Ospedalizzazione per problemi respiratori

Nei sopravvissuti di PPHN l'ospedalizzazione è un evento frequente soprattutto nel primo anno di vita, variando fra 11% e 39% (4-6, 45). L'incidenza di patologia respiratoria nei bambini ricoverati è pari al 60-80% nel primo anno e intorno al 30% nel secondo anno (4, 5). Le patologie respiratorie in causa sono l'accesso asmatico, la bronchiolite (soprattutto da VRS) e la broncopolmonite. Tale incidenza è sovrapponibile fra i neonati con PPHN sottoposti a diversi trattamenti quali ventilazione convenzionale, iNO ed ECMO. Sembra che nel 2° anno di vita il tasso di ospedalizzazione tenda comunque a ridursi (5). Non sono noti dati sulla morbilità in età pediatriche oltre i primi anni di vita.

Funzionalità respiratoria e tolleranza all'esercizio

In un recente studio, il gruppo di Denver ha studiato la funzionalità respiratoria di 22 bambini con pregressa PPHN (di cui 15 trattati con NO), confrontandoli con 18 controlli sani a 4-12 mesi dalla dimissione (47). Tali pazienti erano asintomatici eccetto un bambino in trattamento con O₂ domiciliare. Non sono emerse differenze per quanto riguarda la capacità funzionale residua (FRC) e la meccanica respiratoria (*compliance* e resistenza) fra i 3 gruppi. Gli autori concludono che l'iNO somministrato per il trattamento della PPHN non altera la funzionalità polmonare nella prima infanzia.

Per quanto riguarda la funzionalità respiratoria a lungo termine, non vi sono dati su neonati trattati con iNO. Uno studio sull'*outcome* a 10-15 anni di neonati sottoposti ad ECMO per PPHN secondaria a MAS rivela che il 64% di tale popolazione presenta una broncostruzione e un'iperinflazione di base (48). Il confronto con controlli sani tramite test da sforzo evidenzia una reattività bronchiale significativamente superiore nel gruppo PPHN (82% contro 41%). Come fatto degno di nota, la tolleranza all'esercizio, espressa come capacità aerobica massimale, è risultata sovrapponibile fra i 2 gruppi.

Conclusioni

L'ipertensione polmonare persistente del neonato rappresenta una condizione clinica tuttora gravata da una elevata mortalità e morbilità. Il trattamento della PPHN richiede un approccio terapeutico integrato e complesso, che comprende la ventilazione meccanica, l'ossigenoterapia ad alte concentrazioni, farmaci ad azione vasodilatatoria e l'ECMO. Nonostante l'ossido nitrico per via inalatoria costituisca ormai il presidio terapeutico di prima scelta, occorre sottolineare come il reclutamento polmonare, l'ottimizzazione del rapporto ventilazione/perfusione e la riduzione del rapporto tra resistenze vascolari polmonari e resistenze sistemiche, restino i principali obiettivi verso i quali orientare qualsiasi nuova strategia di cura.

Dall'analisi dei dati di *follow-up* disponibili, i neonati affetti da PPHN sembrano presentare un rischio di esiti respiratori a breve e a medio termine, con aumento dell'incidenza di malattia cronica polmonare, di ipereattività bronchiale e di necessità di ricovero ospedaliero per patologie respiratorie. Ulteriori studi sono necessari per verificare l'efficacia dei nuovi trattamenti proposti per la PPHN, e per seguire nel tempo la funzionalità polmonare di questi pazienti, al fine di instaurare adeguati programmi di prevenzione e di eventuale trattamento.

Bibliografia

1. Kinsella JP, Abman SH. *Recent developments in the pathophysiology and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn.* J Pediatr 1995; 126: 853-864.
2. Lakshminrusimha S, Steinhorn RH. *Pulmonary vascular biology during neonatal transition.* Clin Perinatol 1999; 26: 601-616.
3. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, et al. *Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes.* Pediatrics 2000; 105: 14-20.
4. Lipkin PH, Davidson D, Spivak L, et al. *Neurodevelopmental and medical outcomes of persistent pulmonary hypertension in term newborns treated with nitric oxide.* J Pediatr 2002; 140: 306-310.
5. Rosenberg AA, Kennaugh JM, Moreland SG, et al. *Longitudinal follow-up of a cohort of newborn infants treated with inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension.* J Pediatr 1997; 131: 70-75.
6. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. *Inhaled nitric oxide in term and near-term infants: neurodevelopmental follow-up of the neonatal inhaled nitric oxide study group (NINOS).* J Pediatr 2000; 136: 611-617.
7. Abman SH, Chatfield BA, Hall SL, et al. *Role of endothelium-derived relaxing factor during transition of the pulmonary circulation at birth.* Am J Physiol 1990; 259: H1921-H1927.
8. Gersony WM. *Persistence of the fetal circulation: a commentary.* J Pediatr 1973; 82: 1103-1106.
9. Steinhorn RH, Millard SL, Morin FC. *Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Role of nitric oxide and endothelin in pathophysiology and treatment.* Clin Perinatol 1995; 22: 405-428.
10. Ziegler JW, Ivy DD, Kinsella JP, Abman SH. *The role of nitric oxide, endothelin and prostaglandins in the transition of the pulmonary circulation.* Clin Perinatol 1995; 22: 387-403.
11. Rosenberg AA, Kennaugh J, Koppenhafer SL, et al. *Elevated immunoreactive endothelin-1 levels in newborn infants with persistent pulmonary hypertension.* J Pediatr 1993; 123: 109-114.
12. Galie N, Manes A, Branzi A. *The endothelin system in pulmonary arterial hypertension.* Cardiovasc Res 2004; 61: 227-237.
13. Hislop A, Hey E, Reid L. *The lungs in congenital bilateral renal agenesis and dysplasia.* Arch Dis Child 1979; 54: 32-38.
14. Somaschini M, Bellan C, Chinaglia D, et al. *Congenital misalignment of pulmonary vessels and alveolar capillary dysplasia: how to manage a neonatal irreversible lung disease?* J Perinatol 2000; 20: 189-192.
15. Acharyya S, Acharyya K. *Surfactant protein B deficiency: a rare but lethal condition in newborn.* Indian Pediatr 2001; 38: 1039-1041.
16. Evans N. *Echocardiographic assessment of the newborn infant with suspected persistent pulmonary hypertension.* Semin Neonatol 1997; 2: 37-48.
17. Weinberger B, Weiss K, Heck DE, et al. *Pharmacologic therapy of persistent pulmonary hypertension of the newborn.* Pharmacol Ther 2001; 89: 67-79.
18. Walsh-Sukys MC, Cornell DJ, Houston LN, et al. *Treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn without hyperventilation: an assessment of diffusion of innovation.* Pediatrics 1994; 94: 303-306.
19. Gupta A, Rastogi S, Sahni R, et al. *Inhaled nitric oxide and gentle ventilation in the treatment of pulmonary hypertension of the newborn. A single center, 5-year experience.* J Perinatol 2002; 22: 435-441.
20. Wung J, James LS, Kilchevsky E, James E. *Management of infants with severe respiratory failure and persistence of the fetal circulation without hyperventilation.* Pediatrics 1985; 76: 488-494.
21. Gannon CM, Wiswell TE, Spitzer AR. *Volutrauma, PaCO₂ levels and neurodevelopmental sequelae following assisted ventilation.* Clin Perinatol 1998; 25: 159-175.
22. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, et al. *Randomized, multicenter trial of inhaled Nitric Oxide and High Frequency Oscillatory Ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn.* J Pediatr 1997; 131: 55-62.

- 23.** Clark RH, Yoder BA, Sell MS. *Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillation and conventional ventilation in candidates for extracorporeal membrane oxygenation.* J Pediatr 1994; 124: 447-454.
- 24.** Courtney SE, Durand, Asselin JM, et al. *High-Frequency Oscillatory Ventilation versus conventional mechanical ventilation for very-low-birth-weight infants.* N Engl J Med 2002; 347: 643-652.
- 25.** Szymankiewicz M, Gadzinowski J, Kowalska K. *Pulmonary function after surfactant lung lavage followed by surfactant administration in infants with severe meconium aspiration syndrome.* J Matern Fetal Neonatal Med 2004; 16: 125-130.
- 26.** Stevenson DK, Kasting DS, Darnall RA jr, et al. *Refractory hypoxemia associated with neonatal pulmonary disease: the use and limitations of tolazoline.* J Pediatr 1979; 95: 595-599.
- 27.** Mariani G, Barefield ES, Carlo WA. *The role of nitric oxide in the treatment of neonatal pulmonary hypertension.* Curr Opin Pediatr 1996; 8: 118-125.
- 28.** Welch JC, Bridson JM, Gibbs JL. *Endotracheal tolazoline for severe persistent pulmonary hypertension of the newborn.* Br Heart J 1995; 73: 99-100.
- 29.** Kaapa P, Koivisto M, Ylikorkala O, Kouvalainen K. *Prostacyclin in the treatment of neonatal pulmonary hypertension.* J Pediatr 1985; 107: 951-953.
- 30.** Kelly LK, Porta NF, Goodman DM, et al. *Inhaled prostacyclin for term infants with persistent pulmonary hypertension refractory to inhaled nitric oxide.* J Pediatr 2002; 141: 830-832.
- 31.** Shekerdemian LS, Ravn HB, Penny DJ. *Intravenous sildenafil lowers pulmonary vascular resistance in a model of neonatal pulmonary hypertension.* Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 1098-1102.
- 32.** Ichinose F, Erana-Garcia J, Hromi J, et al. *Nebulized sildenafil is a selective pulmonary vasodilator in lambs with acute pulmonary hypertension.* Crit Care Med 2001; 29: 1000-1005.
- 33.** Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. *Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension.* New Engl J Med 2002; 346: 869-903.
- 34.** Tolsa JF, Cotting J, Sekarski N, et al. *Magnesium sulphate as an alternative and safe treatment of severe persistent pulmonary hypertension of the newborn.* Arch Dis Child 1995; 72: F184-F187.
- 35.** Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH. *Low-dose inhalational nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn.* Lancet 1992; 340: 819-820.
- 36.** The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study (NINOS) Group. *Inhaled Nitric Oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure.* N Engl J Med 1997; 336: 597-604.
- 37.** Roberts JD Jr, Fineman JR, Morin FC III, et al. *Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The inhaled nitric oxide Study Group.* N Engl J Med 1997; 336: 605-610.
- 38.** Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, et al. *Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study.* Pediatrics 1998; 101: 325-334.
- 39.** Biban P, Trevisanuto D, Pettenazzo A, et al. *Inhaled nitric oxide in hypoxaemic newborns who are candidates for extracorporeal life support.* Eur Respir J 1998; 11: 371-376.
- 40.** Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, et al. *Low dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn.* N Engl J Med 2000; 342: 469-474.
- 41.** Schreiber MD, Gin-Mestan K, Marks JD, et al. *Inhaled nitric oxide in premature infants with the respiratory distress syndrome.* N Engl J Med 2003; 349: 2099-2107.
- 42.** UK Collaborative ECMO Trial Group. *UK collaborative randomized trial of neonatal ECMO.* Lancet 1996; 348: 75-82.
- 43.** Kössel H, Bauer K, Kewitz G, et al. *Do we need new indications for ECMO in neonates pretreated with HFOV and or iNO?* Int Care Med 2000; 26: 1489-1495.
- 44.** Bernbaum JC, Russell P, Sheridan PH, et al. *Long-term follow-up of newborns with persistent pulmonary hypertension.* Crit Care Med 1984; 12: 579-583.

- 45.** Clark RH, Huckaby JL, Kueser TJ, et al. *Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension: 1-year follow-up.* J Perinatol 2003; 23: 300-303.
- 46.** Ellington M Jr, O'Reilly D, Allred EN, et al. *Child health status, neurodevelopmental outcome, and parental satisfaction in a randomized, controlled trial of nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn.* Pediatrics 2001; 107: 1351-1356.
- 47.** Dobyns EL, Griebel J, Kinsella JP, et al. *Infant lung function after inhaled nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn.* Pediatr Pulmonol 1999; 28: 24-30.
- 48.** Boykin AR, Quivers ES, Wagenhoffer KL, et al. *Cardiopulmonary outcome of neonatal extracorporeal membrane oxygenation at ages 10-15 years.* Crit Care Med 2003; 31: 2380-2384.

Congressi

Congresses

OTTOBRE 2005

Primary Pulmonary Hypertension-2005

Kiev (Ucraina) 01 - 02 ottobre 2005

Segreteria organizzativa:

Tel. 0038-04-453-447-343

E-mail: shevc-kristina@yandex.ru

International Symposium: New trends & recent applications in Allergy, Immunology & Infectious Diseases

Giardini Naxos (ME) 06 - 08 ottobre 2005

Segreteria scientifica:

Prof. Mario La Rosa

Università di Catania, Dipartimento di Pediatria

Tel. 095-3782479

E-mail: mlarosa@unict.it

Segreteria organizzativa:

MEC Meetings Events Congress

Tel. 095-533366 - Fax 095-533366

E-mail: info@meccongress.it

Prevenzione e terapia delle infezioni nel bambino a rischio

Torino 08 - 09 ottobre 2005

Segreteria scientifica:

M. Giacchino, S. Martino, E. Barisone, F. Fagioli -

Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'adolescenza - Dipartimento di Immuno-infettivologia e

onco-ematologia - Ospedale Infantile "Regina

Margherita" di Torino

Tel. 011-3134415 Fax 011-3135487

E-mail: donatella.mele@unito.it

Segreteria organizzativa:

Congress Team Project

Tel. 0382-22650 - Fax 0382-33822

E-mail: ctp@congressteam.com

III Corso Teorico-Pratico di Broncoscopia in Età Neonatale e Pediatrica

Viterbo 10 - 12 ottobre 2005

Segreteria organizzativa:

Julia Caresta - IL LEONE

Tel. e Fax 0761-346040

e-mail: info@illeone.it

Le polmoniti difficili: sapere e saper fare. Un approccio multidisciplinare.

Udine 22 ottobre 2005

Segreteria scientifica:

Dott. M. Canciani, Dott.ssa T. Guerrera, Servizio di

Allergo-Pneumologia - Clinica di Pediatria, DPMSC

- Policlinico Universitario a Gestione Diretta di Udine

Tel. 0432-559244/1 - Fax 0432-559258

E-mail: mario.kanzian@med.uniud.it

6° Congresso Nazionale dell'Unione per la Pneumologia

Venezia 25 - 28 ottobre 2005

Segreteria organizzativa:

Aipo Ricerche

Tel. 02-43911560

E-mail: segreteriaaipo@qubisoft.it

NOVEMBRE 2005

Novità in Tema di Pneumologia ed Allergologia Pediatrica

Genova 4 - 11 novembre 2005

Segreteria organizzativa:

Idea Congress

Tel. 06-36381573 - Fax 06-36307682

E-mail: info@ideacpa.com

Pediatric Assembly of the ERS

Praga (Repubblica Ceca) 12 - 15 novembre 2005

Segreteria scientifica:

E-mail: ers-eaaci2005@guarant.cz

Medical aerosols

Budapest (Ungheria) 25 - 26 novembre 2005

Segreteria organizzativa:

ERS Headquarters

Tel. +41-212130101 - Fax +41-212130100

E-mail: info@ersnet.org

DICEMBRE 2005

51st International Respiratory Congress (the AARC Convention)

San Antonio (USA) 03 - 06 dicembre 2005

Segreteria scientifica:

American Association for Respiratory Care

Tel. 972-2432272 Fax 972-4842720

E-mail: info@aacrc.org

Segreteria organizzativa:

San Antonio Convention & Visitors Bureau

Tel. 210-2076700 - Fax 210-2076768

E-mail: saconv@sanantoniovisit.com



Informazioni per gli autori

comprese le norme per la preparazione dei manoscritti

La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, articoli originali brevi, casi clinici, lettere al Direttore, recensioni (da libri, lavori, congressi), relativi a problemi pneumologici e allergologici del bambino.

I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra Rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca.

Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini.

La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche.

La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

NORME GENERALI

Testo: in lingua italiana o inglese, in triplice copia, dattiloscritto, con ampio margine, con interlinea doppia, massimo 25 righe per pagina, con numerazione delle pagine a partire dalla prima, e corredato di:

- 1) titolo del lavoro in italiano, in inglese;
- 2) parola chiave in italiano, in inglese;
- 3) riassunto in italiano, in inglese (la somma delle battute, spazi inclusi, dei due riassunti non deve superare le 2.500);
- 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

Si prega di allegare al manoscritto anche il testo memorizzato su dischetto di computer, purché scritto con programma Microsoft Word versione 4 e succ. (per Dos e Apple Macintosh).

Nella **prima pagina** devono comparire: il *titolo* (conciso); i *nomi* degli Autori e l'*istituto o Ente* di appartenenza; la *rubrica* cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio del Direttore); il *nome*, l'*indirizzo* e l'*e-mail* dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.

Il manoscritto va preparato secondo le norme internazionali (Vancouver system) per garantire la uniformità di presentazione (BMJ 1991; 302: 338-341). È dunque indispensabile dopo una introduzione, descrivere i materiali e i metodi, indagine statistica utilizzata, risultati, e discussione con una conclusione finale. Gli stessi punti vanno riportati nel riassunto.

Nelle ultime pagine compariranno la bibliografia, le didascalie di tabelle e figure.

Tabelle (3 copie): devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente.

Figure (3 copie): vanno riprodotte in foto e numerate sul retro. I grafici ed i disegni possono essere in fotocopia, purché di buona qualità.

Si accettano immagini su supporto digitale (floppy disk, zip, cd) purché salvate in uno dei seguenti formati: *tif, jpg, eps* e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi); oppure immagini generate da applicazioni per grafica vettoriale (Macromedia Freehand, Adobe Illustrator per Macintosh). Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Power Point. Al contrario, non sono utilizzabili in alcun modo le immagini inserite in documenti Word o generate da Corel Draw.

La redazione si riserva di rifiutare il materiale ritenuto tecnicamente non idoneo.

Bibliografia: va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a quattro si riportano tutti, se sono cinque o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al".

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

articoli e riviste:

Zonana J, Sarfarazi M, Thomas NST, et al. *Improved definition of carrier status in X-linked hypohydrotic ectodermal dysplasia by use of restriction fragment length polymorphism-based linkage analysis.* J Pediatr 1989; 114: 392-395.

libri:

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation.* Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

capitoli di libri o atti di Congressi:

Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty.* In: Conly J, Dickinson JT, (eds). "Plastic and reconstructive surgery of the face and neck". New York, NY: Grune and Stratton 1972: 84-95.

Ringraziamenti, indicazioni di *grants* o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.

Le note, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo a piè di pagina.

Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in Scienze 1954; 120: 1078.

I farmaci vanno indicati col nome chimico.

Per la corrispondenza scientifica:

Dott. Eugenio Baraldi
Dipartimento di Pediatria
Università di Padova
Via Giustiniani 3
35128 Padova
baraldi@pediatria.unipd.it

RICHIESTA ESTRATTI

Gli estratti devono essere richiesti all'Editore contestualmente alle bozze corrette.

Gli estratti sono disponibili in blocchi da 25.

Il costo relativo, comprese le spese di spedizione in **contrassegno**, è il seguente:

- 25 estratti (fino a 4 pagine): € 60,00
- 25 estratti (fino a 8 pagine): € 80,00
- 25 estratti (fino a 12 pagine): € 100,00

Si applicano i seguenti sconti in funzione del numero di copie degli estratti:

- per 50 copie, sconto del 5% sul totale
- per 75 copie, sconto del 10% sul totale
- per 100 copie, sconto del 15% sul totale

ABBONAMENTI

Pneumologia Pediatrica è trimestrale. Viene inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili; i prezzi di abbonamento annuo per i non soci sono i seguenti:

Italia ed Estero: € 72,00; singolo fascicolo: € 20,00.

Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:

Primula Multimedia S.r.l.
Via C. Angiolieri, 7
56010 Ghezzano - Pisa

Articoli del prossimo numero

Forthcoming articles

La storia naturale della fibrosi cistica
nel terzo millennio

- 1** *Natural history of cystic fibrosis
in the third millenium*
B. M. Assale, et al.

Novità della genetica applicata: la diagnosi precoce,
la diagnosi di forme "atipiche" e lo screening del portatore

- 2** *Novelties in applied genetics: early diagnosis,
diagnosis of atypical forms, and screening of carriers*
L. Iapichino, et al.

La fisiopatologia dell'infiammazione polmonare
in corso di fibrosi cistica:
implicazioni per nuove strategie terapeutiche

- 3** *Physiopathology of pulmonary inflammation
in cystic fibrosis: implications for new
therapeutic strategies*
V. Raia, et al.

La diagnostica per immagini polmonari:
cosa c'è di nuovo?

- 4** *Chest imaging techniques:
are there any news?*
F. Santamaria, et al.

Fibrosi cistica: quello che il pediatra e
i genitori devono sapere

- 5** *Cystic fibrosis: what pediatrician and
parents should know*
G. Magazzù, et al.

La riabilitazione respiratoria a domicilio

- 6** *Respiratory rehabilitation at home*
S. Zuffo, et al.

Varianti alleliche della Mannose Binding Lectin
come geni modifiers nella fibrosi cistica

- 7** *Mannose Binding Lectin variant alleles
as a modifier genes in cystic fibrosis*
F. Cardinale, et al.