

Premi SIMRI 2016 ed Abstract dal Congresso SIMRI



Studio della funzionalità respiratoria in soggetti con displasia broncopolmonare dall'infanzia all'età adulta: la coorte di Padova

Evaluation of lung function in broncho-pulmonary dysplasia survivors from infancy to adulthood: the Padua cohort

Laura Moschino, Silvia Carraro, Stefania Zanconato, Marco Filippone, Eugenio Baraldi
Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Padova, Italia

Corrispondenza: Laura Moschino email: lauramoschino13@gmail.com

Riassunto: Pochi studi hanno valutato la funzionalità respiratoria in soggetti con displasia broncopolmonare (BPD) dall'infanzia all'età adulta. Questo studio, condotto da Marzo 1991 a Marzo 2016, ha indagato longitudinalmente l'evoluzione della funzionalità polmonare in 17 soggetti con BPD moderata-severa (peso alla nascita <1250 gr).

Per ogni soggetto sono stati ottenuti il flusso massimo alla capacità funzionale residua (VmaxFRC) a 2 anni e la funzionalità polmonare (FEV₁, FVC e FEF₂₅₋₇₅) a 9, 15, 20 e 24 anni. Per l'analisi statistica dei dati sono stati utilizzati l'analisi della varianza per misure ripetute, il test t e la regressione lineare.

I soggetti con BPD presentano un consistente *tracking* di funzionalità respiratoria da 2 a 24 anni di età. Non sono emerse variazioni significative tra gli *z-scores* medi delle misure di flusso espiratorio a 2 (zVmaxFRC, -1.48; SD, 1.38), 9 (zFEV₁, -1.74; SD, 1.03), 15 (zFEV₁, -1.71; SD, 1.72), 20 (zFEV₁, -1.73; SD, 1.65) e 24 anni (zFEV₁, -2.14; SD, 1.74) ($p = 0.42$). Analogamente, non si sono evidenziate differenze significative tra gli *z-scores* medi di FVC e FEF₂₅₋₇₅ a tutte le età ($p > 0.5$ e $p = 0.45$, rispettivamente). È emersa, infine, una correlazione significativa tra zVmaxFRC a 2 anni e zFEV₁ a 15 ($r = 0.74$, $p = 0.001$), 20 ($r = 0.75$, $p < 0.001$) e 24 anni ($r = 0.69$, $p = 0.003$).

A 24 anni il 23.5% dei soggetti presenta una risposta positiva al broncodilatatore (FEV₁ ≥12%).

Il nostro studio mostra un *tracking* di funzionalità polmonare in soggetti con BPD fino a 24 anni, con persistente limitazione al flusso aereo. Un ridotto flusso espiratorio a 2 anni identifica i pazienti a maggior rischio di sviluppare un fenotipo simil-broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Parole chiave: displasia broncopolmonare; Funzionalità polmonare; *Tracking*.

Summary: Few studies have assessed respiratory function in bronchopulmonary dysplasia (BPD) survivors from infancy to adulthood. This study was conducted from March 1991 to March 2016 and longitudinally evaluated the evolution of lung function in 17 moderate-to-severe BPD survivors (birth weight <1250 gr).

The maximum flow at functional residual capacity (VmaxFRC) at 2 years and lung function (FEV₁, FVC, and FEF₂₅₋₇₅) at 9, 15, 20 and 24 years were recorded for each subject. Analysis of variance for repeated measures, t test and linear regression were used for data analysis.

BPD survivors showed a consistent lung function tracking from 2 to 24 years of age. There were no significant changes in mean *z-scores* among expiratory flow measures at 2 (zVmaxFRC, -1.48; SD, 1.38), 9 (zFEV₁, -1.74; SD, 1.03), 15 (zFEV₁, -1.71; SD, 1.72), 20 (zFEV₁, -1.73; SD, 1.65), and 24 years (zFEV₁, -2.14; SD, 1.74) ($p = 0.42$). At any age, no significant differences among mean *z-scores* of FVC and FEF₂₅₋₇₅ were found as well ($p > 0.5$ and $p = 0.45$, respectively). Furthermore, there was a significant correlation between VmaxFRC *z-score* at 2 years and FEV₁ *z-scores* at 15 ($r = 0.74$, $p = 0.001$), 20 ($r = 0.75$, $p < 0.001$) and 24 years ($r = 0.69$, $p = 0.003$). A positive bronchodilator response (FEV₁ ≥12%) was observed at 24 years in 23.5% of the cases.

Our study demonstrates lung function tracking in BPD survivors until adulthood, with flow limitation persisting at 24 years of age. Reduced expiratory flows at 2 years identify patients at higher risk of developing a chronic obstructive pulmonary disease-like phenotype during adulthood.

Key words: Bronchopulmonary dysplasia; Lung function; Tracking.

INTRODUZIONE

Il parto pretermine resta la principale causa di morbidità infantile nel mondo, nonostante gli importanti progressi in campo neonatologico negli ultimi decenni (1-2). La displasia bronco-polmonare (BPD) è una delle *sequelae* più importanti della prematurità e rappresenta la malattia polmonare cronica più comune dell'infanzia (1-2).

Nei soggetti sani nati a termine, FEV₁ ed FVC aumentano progressivamente dalla nascita, per raggiungere un *plateau* attorno ai 25 anni di età, presentando verso l'età adulta un fisiologico declino della funzionalità polmonare (3-5). Studi che hanno valutato l'andamento della funzionalità respiratoria in pazienti con BPD hanno dimostrato una limitazione al flusso aereo persistente in età scolare ed adulta (6, 7). Tuttavia, la maggior parte di questi studi è stata di tipo *cross-sectional*, retrospettivo o con brevi periodi di *follow-up*.

La coorte analizzata a Padova per valutare longitudinalmente l'evoluzione della funzionalità polmonare dalla nascita fino ai 24 anni di vita include 17 soggetti con BPD moderata-severa, seguiti da Marzo 1991 a Marzo 2016 (8).

MATERIALI E METODI

Tutti i soggetti reclutati, nati presso l'azienda ospedaliera di Padova (età gestazionale <37 settimane, peso alla nascita <1250 gr), erano affetti da BPD definita come ossigeno-dipendenza a 28 giorni di vita (8). A 2 anni di età è stato determinato il flusso espiratorio massimale alla capacità funzionale residua (VmaxFRC) mediante tecnica di compressione rapida toraco-addominale. A 9, 15, 20 e 24 anni ogni soggetto ha eseguito una valutazione spirometrica con determinazione di FEV₁, FVC e FEF₂₅₋₇₅ e test di broncodilatazione con 400 mcg di salbutamolo. I risultati sono presentati come media ± deviazione standard (SD). I valori di funzionalità respiratoria sono stati confrontati utilizzando gli *z-scores* calcolati in base ad età, sesso ed altezza (9). Per l'analisi statistica dei dati sono stati utilizzati l'analisi della varianza per misure ripetute, il test t e la regressione lineare mediante il programma Statistica 13 (Dell Inc., Tulsa, US). Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università di Padova.

RISULTATI

Dei 17 soggetti reclutati alla nascita (7 maschi; età gestazionale media, 28.1 settimane; peso medio alla nascita, 930 gr; durata media di ventilazione meccanica, 31.5 giorni; durata media di O₂-terapia, 141 giorni), 12 avevano ricevuto terapia con surfactante. Non sono state riscontrate variazioni significative tra *z-score* medio di VmaxFRC a 2 anni (zVmaxFRC, -1.48 ± 1.38) e quelli di FEV₁ ottenuti a 9 (zFEV₁, -1.74 ± 1.03), 15 (zFEV₁, -1.71 ± 1.72), 20 (zFEV₁, -1.73 ± 1.65) e 24 anni (zFEV₁, -2.14 ± 1.74) ($p = 0.42$). Allo stesso modo, non vi erano differenze significative tra gli *z-scores* medi di FVC e FEF₂₅₋₇₅ a 9 (zFVC, -1.31 ± 1.16; zFEF₂₅₋₇₅, -1.8 ± 1.49), 15 (zFVC, -1.37 ± 1.33; zFEF₂₅₋₇₅, -1.51 ± 1.74), 20 (zFVC, -1.25 ± 1.41; zFEF₂₅₋₇₅, -1.59 ± 1.52) e 24 anni di età (zFVC, -1.58 ± 1.71; zFEF₂₅₋₇₅, -1.93 ± 1.55) ($p > 0.5$ e $p = 0.45$, rispettivamente). L'analisi di regressione lineare ha evidenziato una correlazione significativa tra *z-score* di VmaxFRC a 2 anni e *z-scores* di FEV₁ a 15 ($r = 0.74$, $p = 0.001$), 20 ($r = 0.75$, $p < 0.001$) e 24 anni ($r = 0.69$, $p = 0.003$). La percentuale di soggetti con test di broncodilatazione positivo (FEV₁ ≥12%) è stata di 29.4% (5/17), 23.5% (4/17) e 23.5% (4/17) a 9, 15 e 24 anni, rispettivamente.

DISCUSSIONE

Il parto pretermine, in particolare quando associato a displasia broncopolmonare, è correlato di *per se* ad una ridotta funzionalità respiratoria nei primi 2 anni di vita, misurata mediante VmaxFRC (10-12). Diversi studi hanno dimostrato una persistente ostruzione al flusso aereo in questi soggetti dall'età prescolare all'adolescenza, con riduzione dei valori di FEV₁ e FEF₂₅₋₇₅

maggiore nei casi con BPD rispetto a quelli non-BPD (6, 12-15). Tali dati sono emersi sia in soggetti *old BPD*, sia su coorti di “*new BPD*” (16).

I risultati del nostro studio longitudinale confermano un “*tracking*” di funzionalità respiratoria nei nati prematuri con BPD (6,17), con una limitazione al flusso aereo che si mantiene dai 2 anni di vita fino all’età adulta. In particolare, i bambini di 2 anni con flussi espiratori molto ridotti (<5° percentile) presentano una maggiore bronco-ostruzione a 24 anni, indice sia di un possibile ruolo predittivo del VmaxFRC sul successivo andamento di funzionalità polmonare, sia dell’importante ruolo che potrebbero svolgere i test di funzionalità respiratoria in questi soggetti fin dall’infanzia (18).

CONCLUSIONI

Questo studio dimostra che i soggetti affetti da displasia broncopolmonare presentano un *tracking* di funzionalità respiratoria dall’infanzia all’età adulta. Un flusso espiratorio ridotto a 2 anni di vita potrebbe identificare i soggetti a maggior rischio di sviluppare nel tempo un fenotipo simil-broncopneumopatia cronica ostruttiva.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Gortner L, Misselwitz B, Milligan D, et al. *Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: results from the MOSAIC cohort*. Neonatology 2011; 99: 112-117.
- (2) Manuck TA, Rice MM, Bailit JL, et al. *Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort*. Am J Obstet Gynecol 2016; 215: 103.
- (3) Baraldi E, Filippone M. *Chronic lung disease after premature birth*. N Engl J Med 2007; 357: 1946-1955.
- (4) Bolton CE, Bush A, Hurst JR, et al. *Lung consequences in adults born prematurely*. Thorax 2015; 70: 574-580.
- (5) Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. *ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations*. Eur Respir J 2012; 40: 1324-1343.
- (6) Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ, et al. *Effect of preterm birth on later FEV1: a systematic review and meta-analysis*. Thorax 2013; 68: 760-766.
- (7) Priante E, Moschino L, Mardegan V, et al. *Respiratory Outcome after Preterm Birth: A Long and Difficult Journey*. Am J Perinatol 2016; 33: 1040-1042.
- (8) 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.
- (9) Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MS, Zheng J, Stocks J. *ERS Global Lung Function Initiative. JERS. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function equations*. Eur Respir J 2012;40:1324-1343.
- (10) Gappa M, Stocks J, Merkus P. *Lung growth and development after preterm birth: further evidence*. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 399.
- (11) Schmalisch G, Wilitzki S, Roehr CC, et al. *Development of lung function in very low birth weight infants with or without bronchopulmonary dysplasia: longitudinal assessment during the first 15 months of corrected age*. BMC Pediatr 2012; 12: 37.
- (12) Lum S, Kirkby J, Welsh L, et al. *Nature and severity of lung function abnormalities in extremely preterm children at 11 years of age*. Eur Respir J 2011; 37: 1199-1207.
- (13) Hacking DF, Gibson AM, Robertson C, et al. *Respiratory function at age 8-9 after extremely low birth-weight or preterm birth in Victoria in 1997*. Pediatr Pulmonol 2013; 48: 449-455.

- (14) Vollsæter M, Røksund OD, Eide GE, et al. *Lung function after preterm birth: development from mid-childhood to adulthood*. Thorax 2013; 68: 767-776.
- (15) Islam JY, Keller RL, Aschner JL, et al. *Understanding the Short- and Long-Term Respiratory Outcomes of Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia*. Am J Respir Crit Care Med 2015; 192: 134-156.
- (16) Fortuna M, Carraro S, Temporin E, et al. *Mid-childhood lung function in a cohort of children with “new bronchopulmonary dysplasia”*. Pediatr Pulmonol 2016; 51: 1057-1064.
- (17) Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, et al. *Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study*. Lancet 2007; 370: 758-764.
- (18) Greenough A, Pahuja A. *Updates on Functional Characterization of Bronchopulmonary Dysplasia - The Contribution of Lung Function Testing*. Front Med (Lausanne) 2015; 2: 35.