

# TPTEF/TE: indice prognostico di wheezing ricorrente nei bambini ricoverati per bronchiolite

TPTEF/TE: prognostic index of recurrent wheezing in children diagnosed with bronchiolitis

Chiara Maggiulli, Laura Petrarca, Alice Grelloni, Maria Giulia Conti, Domenico Paolo La Regina, Greta Di Mattia, Fabiola Del Parco, Antonella Frassanito, Luigi Matera, Enea Bonci, Enrica Mancino, Raffaella Nenna, Fabio Midulla

Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma

**Corrispondenza:** Chiara Maggiulli **e-mail:** maggiullichia@gmail.com

## Riassunto:

**Obiettivi** Valutare l'andamento delle curve TV-FV eseguite nel primo anno dopo il ricovero per bronchiolite di 129 pazienti arruolati e correlare i valori TPTEF/TE con gli episodi di wheezing durante un follow-up di 12 mesi.

**Risultati** La correlazione tra TPTEF/TE a T6 e a T12 è statisticamente significativa e il 65% dei soggetti che riferiscono wheezing a T6 hanno un TPTEF/TE medio < 25% sia a T6 che a T12. Il TPTEF/TE a T1 correla con la comparsa di  $\geq 3$  episodi di wheezing a T12.

**Conclusioni** Il monitoraggio della funzionalità respiratoria nei bambini con bronchiolite si dimostra un possibile strumento per prevedere le sequele a distanza.

**Parole chiave:** bronchiolite, wheezing, TPTEF/TE, indice prognostico, curva TV-FV.

## Abstract:

**Aims of the study** Evaluating the trend of TV-FV loops performed in the first year after hospitalization for bronchiolitis of 129 enrolled patients and correlating the values of TPTEF/TE with wheezing episodes during a 12-month follow-up.

**Results** The correlation between TPTEF/TE at T6 and T12 is statistically significant and 65% of subjects reporting T6 wheezing have an average TPTEF/TE < 25% at both T6 and T12. The TPTEF/TE at T1 correlates with the occurrence of  $\geq 3$  episodes of wheezing at T12.

**Conclusions** Monitoring of respiratory function in children with bronchiolitis proves to be a possible tool for predicting sequelae in the long-term.

**Keywords:** bronchiolitis, wheezing, TPTEF/TE, prognostic index, TV-FV loop.

## INTRODUZIONE

La bronchiolite è l'infezione acuta più comune del tratto respiratorio inferiore nei neonati e la prima causa di ospedalizzazione in questa fascia di età (1). Il suo decorso clinico è imprevedibile ed estremamente eterogeneo: è stato dimostrato che le infezioni acute del tratto respiratorio inferiore (ALRTI) causate da RSV e hRV durante l'infanzia sono associate alla comparsa di wheezing ricorrenti nei due decenni successivi all'infezione, ed è stato stimato che il 50% dei bambini che hanno bronchiolite svilupperà l'asma più tardi nella vita. (2, 3). Il wheezing è la più importante manifestazione clinica di una parziale ostruzione delle vie aeree e i bambini risultano essere più suscettibili a motivo delle ridotte dimensioni delle vie aeree (4). Tuttavia, Martinez et al. hanno dimostrato che man mano che le vie aeree dei neonati aumentano di dimensioni in corso di crescita, possono diventare meno inclini a presentare episodi di wheezing durante le infezioni virali (5). Ad oggi, non esistono validi indici prognostici che possano aiutarci ad orientare sull'esito clinico a lungo termine della bronchiolite e numerosi studi oggi si concentrano generalmente su analisi di laboratorio o test di natura funzionale, come la curva Flusso-Volume a volume corrente: questa è una prova di funzionalità respiratoria rivolta ai pazienti più piccoli che, non essendo collaboranti, non sono capaci di eseguire una spirometria tradizionale. Questo esame, eseguito per valutare un'analisi del respiro corrente, è una metodologia rapida, non invasiva e ripetibile che consente di misurare il grado di ostruzione delle vie aeree durante la respirazione spontanea. Viene eseguito mentre il bambino è sdraiato supino con la linea mediana della testa e il collo leggermente esteso per ridurre al minimo l'ostruzione, preferibilmente quando dorme (6). È stato dimostrato che i parametri della curva TV-FV possono subire delle variazioni a seconda che il neonato sia sveglio o dormiente: in particolare si è osservato che i soggetti testati durante uno stato di veglia presentavano un minore tempo espiratorio e dunque un TPTEF/TE maggiore rispetto al gruppo dormiente (7). I principali parametri misurati dal test sono i seguenti: volume corrente (VT), frequenza respiratoria (RR), il tempo del picco di flusso espiratorio (TPTEF), il picco di flusso espiratorio (PEF),

il picco di flusso inspiratorio (PIF), tempo per raggiungere il picco di flusso espiratorio rapportato al tempo espiratorio totale (TPTEF/TE), il tempo espiratorio (TE), il tempo inspiratorio (TI), il volume espiratorio (VE) e il volume inspiratorio (VI) (8). Il risultato del test è un ciclo “*Tidal breathing Flow-Volume*”, ottenuto tracciando flusso e volume l’uno contro l’altro in un diagramma del piano di fase. Valori di TPTEF/TE inferiori al 25% sono indicativi di ostruzione delle basse vie aeree.

## OBIETTIVI

Gli obiettivi principali sono stati quelli di valutare l’andamento delle curve TV-FV eseguite nel primo anno dopo il ricovero per bronchiolite e di correlare i valori TPTEF/TE con gli episodi di wheezing durante un follow-up di 12 mesi.

## METODI

Da ottobre 2021 a dicembre 2021 sono stati arruolati 129 neonati di età inferiore a 1 anno ricoverati presso il Pronto Soccorso Pediatrico del “Policlinico Umberto I” di Roma con diagnosi di bronchiolite. All’ingresso in reparto, è stato effettuato un aspirato nasofaringeo per la ricerca di 15 virus respiratori. I pazienti sono stati seguiti attraverso follow-up prestabiliti precisamente a 1 mese di distanza dal ricovero per bronchiolite (T1), a 6 (T6) e a 12 mesi di vita (T12).

Sono state eseguite prove di funzionalità respiratoria in dimissione (To) e durante i follow-up a T1, a T6 e a T12 tramite la misurazione di curve Flusso-Volume a volume corrente che sono state registrate attraverso l’ausilio del dispositivo “*Exhalyzer and Spiroware, ECO MEDICS*” per testare la funzionalità polmonare infantile. Lo studio funzionale delle vie aeree è stato eseguito durante un sonno tranquillo o uno stato di veglia calmo, in posizione supina con la testa in linea mediana e il collo leggermente esteso per ridurre al minimo l’ostruzione delle vie aeree o della glottide. La macchina è stata calibrata in base al peso e alla lunghezza del neonato ad ogni test. Sono stati registrati almeno tre respiri consecutivi come minimo richiesto per avere un test valido.

In parallelo, in sede di follow-up, sono stati conteggiati anche gli episodi di wheezing che si sono eventualmente manifestati nei mesi precedenti a ciascuna visita tramite un questionario standardizzato.

I tutori legali dei bambini sono stati informati che i dati ottenuti sarebbero stati conservati e utilizzati in conformità con le leggi e i regolamenti vigenti ed è stato ottenuto il consenso informato. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell’Ospedale “Policlinico Umberto I”.

## ANALISI STATISTICA

L’analisi statistica è stata eseguita utilizzando il software statistico SPSS (versione 27, IBM, New York, USA). Per tutte le variabili studiate è stata eseguita un’analisi descrittiva utilizzando valori percentuali per le variabili qualitative e valori medi e relative deviazioni standard per le variabili quantitative. Per le variabili discrete sono stati utilizzati test statistici univariati non parametrici (test X<sup>2</sup> e test esatto di Fischer per frequenze molto basse). Il test di Spearman o di Pearson è stato utilizzato per studiare la correlazione tra le variabili quantitative. Per avere una significatività statistica, sono stati considerati valori di  $p < 0,05$ .

## RISULTATI

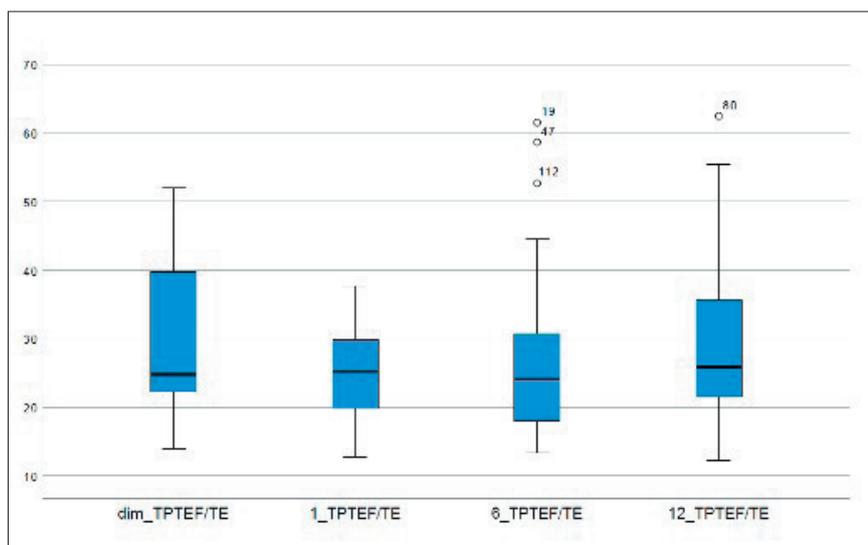
Nel nostro studio sono stati arruolati 129 neonati con diagnosi di bronchiolite, di cui 70 (54,3%) maschi e 59 (45,7%) femmine, con un’età media di 3,16 mesi ( $\pm 1,3$  DS), peso medio di 5,92 kg ( $\pm 2,19$  DS) e lunghezza media di 60,32 cm ( $\pm 8,84$  DS).

Abbiamo osservato che tra i 129 pazienti arruolati, 87 (67,4%) sono stati sottoposti al test di funzionalità respiratoria alla data di dimissione (To); 86 si sono presentati al follow-up a un mese di distanza dall’episodio di bronchiolite, dei quali 73 (56,6%) hanno eseguito la prova di funzionalità respiratoria (T1); a 6 mesi di vita 62 pazienti su 129 si sono presentati in visita pneumologica e 57 (44,2%) di questi hanno eseguito il test di valutazione della curva Flusso-Volume (T6); infine, al compimento dell’anno di età, 70 pazienti su 129 si sono presentati in visita, di cui 41 (31,8%) sono stati sottoposti alla prova di funzionalità respiratoria (T12). Sul totale dei pazienti, il 17% ha effettuato tutte e quattro le prove di funzionalità respiratoria, mentre il 40% ha compilato il questionario standardizzato per il conteggio degli episodi di wheezing ad ogni follow-up. Abbiamo osservato l’andamento generale dei parametri principali che descrivono la curva del test (Tabella 1).

**Tab. 1:** Andamento generale dei valori medi dei parametri principali della curva TV-FV.  
General trend of average values of the main parameters of the TV-FV loop.

	<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T6</b>	<b>T12</b>
<b>Visita</b>	129	86	62	70
<b>TV-FV loop</b>	87 (67,4%)	73 (56,6%)	57 (44,3%)	41 (31,8%)
<b>VE</b> ml	37,36 (±14,34 DS)	52,52 (±19,08 DS)	75,08 (±19,48 DS)	94,68 (±32,51DS)
<b>PEF</b> ml/s	86,35 (±29,94 DS)	101,91 (±32,89 DS)	127,25 (±38,14 DS)	151,85 (±63,03 DS)
<b>TPTEF/TE</b> %	26,12 (±9,95 DS)	24,05 (±7,98 DS)	28,27 (±17,27 DS)	31,64 (±14,65 DS)
<b>VT/Kg</b> ml/Kg	6,82 (±2,06 DS)	8,42 (±2,78 DS)	9,25 (±2,21 DS)	9,61 (±3,38 DS)
<b>RR</b> apm	49,46 (±13,97 DS)	42,55 (±13,09 DS)	37,35 (±10,94 DS)	37 (±15,48 DS)

In particolare, valutando i valori medi del parametro TPTEF/TE, è stato osservato un nadir in corrispondenza del follow-up a 1 mese di distanza rispetto al ricovero per bronchiolite, stesso andamento che si presenta anche in relazione al 17% dei pazienti che hanno seguito tutti i follow-up, che a T1 riportano un valore medio di 24,77% (±6,14DS) <25%, dunque indicativo di ostruzione delle basse vie aeree (Figura 1).



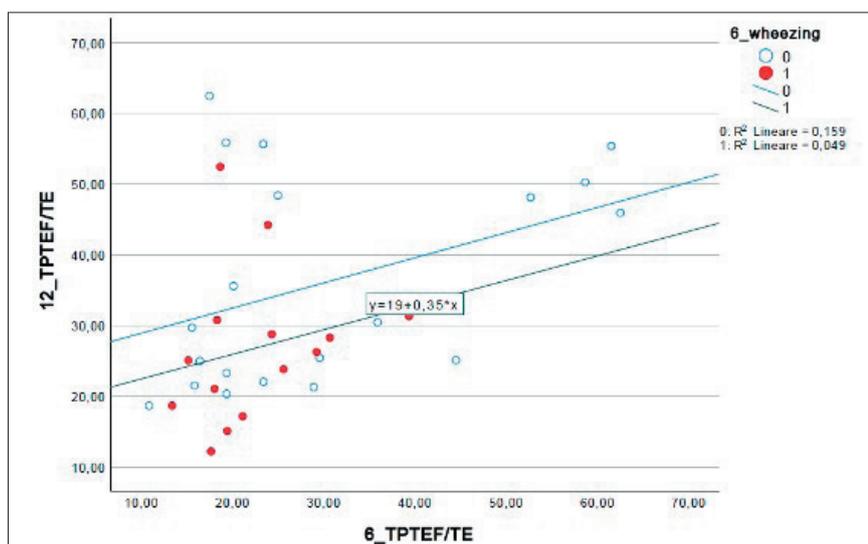
**Fig. 1:** Andamento dei valori medi del parametro TPTEF/TE delle curve TV-FV eseguite a T0, T1, T6 e T12 in riferimento al 17% dei pz che hanno eseguito tutte le 4 prove.

*Trends of the mean values of the TPTEF/TE parameter of the TV-FV curves performed at T0, T1, T6 and T12 concerning the 17% of the patients who performed all 4 tests.*

Durante le visite pneumologiche di controllo i genitori hanno riferito gli episodi di wheezing verificatisi nei mesi precedenti: complessivamente abbiamo osservato che il 62% del totale dei pazienti riferisce almeno un episodio di wheezing nel corso dell'anno.

### CORRELAZIONE TRA TPTEF/TE E GLI EPISODI DI WHEEZING

È risultata una correlazione statisticamente significativa tra i valori medi del parametro TPTEF/TE rilevato nel corso del follow-up a 6 mesi e quello rilevato nel follow-up a 12 mesi di vita, riportando un p-value = 0,014. Inoltre, il 65% dei pazienti che a T6 riferisce episodi di wheezing, presenta un TPTEF/TE <25% sia a T6 che a T12, indicativo di ostruzione delle basse vie aeree (Figura 2).



**Fig. 2:** Correlazione tra TPTEF/TE a T6 e a T12 e i wheezing a T6: il 65% dei pz con wheezing a T6 ha un TPTEF/TE < 25% sia a T6 che a T12.

*Correlation between TPTEF/TE at T6 and at T12 and wheezing at T6: 65% of patients with wheezing at T6 have a TPTEF/TE < 25% at both T6 and T12.*

## CONFRONTO TRA GRUPPO DI CONTROLLO E GRUPPO IN STUDIO

Abbiamo confrontato il nostro gruppo di pazienti con un gruppo di controllo preso dalla letteratura [7], simile per peso, altezza ed età, e che aveva eseguito la stessa prova di funzionalità respiratoria. In particolare, abbiamo messo a confronto i pazienti sani con i pazienti dello studio (n 55) che avevano eseguito la prova di funzionalità respiratoria a T1 e che avevano compilato il questionario standardizzato dei wheezing a T12.

Abbiamo osservato una differenza statisticamente significativa tra il valore medio di TPTEF/TE rilevato nel test a T1 del nostro gruppo di pazienti (24,22% ±8,1 DS) e il valore medio del TPTEF/TE del gruppo di controllo (34,0% ±7 DS).

Successivamente, abbiamo distinto i nostri 55 pazienti in base alla ricorrenza di wheezing a T12, notando che la differenza rispetto al TPTEF/TE medio del gruppo di controllo è più marcata in riferimento a quel gruppo di pazienti che riferiscono un numero di episodi di wheezing ricorrente (≥3) e che riportano un TPTEF/TE pari a 21,24 ±9,13 DS, inferiore a 25% e, dunque, indicativo di ostruzione delle basse vie aeree (Tabella 2).

**Tab. 2:** Confronto tra un gruppo di controllo [8] e il gruppo di pazienti (n55) che ha eseguito la curva TV-FV a T1 e il conteggio dei wheezing a T12.

*Comparison between a control group [8] and the group of patients who performed TV-FV loop at T1 and counted T12 wheezing.*

	TPTEF/TE %
<b>GRUPPO DI CONTROLLO*</b> 3,0 mesi (±1DS) (n=91)	34,0 (±7 DS)
<b>PAZIENTI T1</b> 3,6 mesi (±1,3 DS) (n=55)	24,22 (±8,1 DS)
<b>WHEEZING 0</b> (n=36)	23,74 (±6,9 DS)
<b>WHEEZING 1-2</b> (n=12)	26,73 (±9,21 DS)
<b>WHEEZING ≥3</b> (n=7)	21,24 (±9,13 DS)

## DISCUSSIONE

In questo studio è stato valutato il ruolo delle prove di funzionalità respiratoria nel primo anno di vita, attraverso l'esecuzione di una curva TV-FV in tempi definiti del follow-up. È stato osservato che i bambini che hanno episodi di wheezing nei mesi dopo l'infezione acuta delle basse vie respiratorie hanno una funzionalità polmonare ridotta rispetto ai bambini che non riferiscono wheezing e i bambini sani: la riduzione dei valori di questo parametro all'interno di un range patologico è indicativo di un intrappolamento sottostante di aria e di un'ostruzione delle basse vie aeree. Il valore medio di TPTEF/TE rilevato a T1 correla con il numero di episodi di wheezing ricorrente ( $\geq 3$ ) a T12 e la differenza rispetto al valore medio del parametro del gruppo di controllo è statisticamente significativa. Tuttavia, resta ancora ignoto se la riduzione del calibro delle vie aeree sia una caratteristica congenita di alcuni pazienti più esposti all'infezione da bronchiolite o se sia una conseguenza diretta dell'infezione da RSV [9]. Nonostante ciò, possiamo comunque concludere che il monitoraggio della funzionalità polmonare nei bambini sintomatici si dimostra un possibile strumento per prevedere e potenzialmente prevenire le sequele respiratorie, aiutando ad indirizzare il bambino ad un approccio terapeutico adeguato.

## RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia tutto il Consiglio Direttivo SIMRI e il Comitato Scientifico per l'opportunità e il premio ricevuto. Un ringraziamento particolare a tutto il Dipartimento Materno-Infantile del Policlinico Umberto I di Roma e ai Professori Fabio Midulla, Raffaella Nenna ed Enea Bonci per l'aiuto e il supporto continuo.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Midulla F., et al. *Bronchiolitis clinics and medical treatment*. Minerva Pediatr. 2018 Dec;70(6):600-611
- (2) Bessa O.A., et al. *Prevalence and risk factors associated with wheezing in the first year of life*. J. Pediatr. (Rio J) 2014;90:190-6
- (3) Jartti T., et al. *The link between bronchiolitis and asthma*. Infectious disease clinics of North America 2005; 19: 667-89
- (4) Muglia C., et al. *Wheezing in Infancy: An Overview of Recent Literature*. Curr. Allergy Asthma Rep. 2017;17(10):1-6.
- (5) Martinez F.D., et al. *Asthma and wheezing in the first six years of life*. The Group Health Medical Associates. New England Journal of Medicine 1995; 332:133-138
- (6) Leonhardt S., et al. *Novel Features for Automated Lung Function Diagnosis in Spontaneously Breathing Infants*. AIME 2007; 4594: 195-9.
- (7) Bains K.E.S., et al. *Infant tidal flow-volume parameters and arousal state*. ERJ Open Res. 2022;8(4):00163-2022
- (8) Qi Y.Y., et al. *Lung Function in Wheezing Infants after Acute Lower Respiratory Tract Infection and Its Association with Respiratory Outcome*. Chinese Medical Journal 2017; 130: 4-10.
- (9) Midulla F. *The wheezy legacy of infant bronchiolitis*. Thorax 2019; 74: 430-431.