

## La gestione del paziente con displasia broncopolmonare

La riduzione del rischio e della gravità della BPD è una delle sfide più importanti nella gestione del neonato pretermine, minimizzando i danni provocati dalla ventilazione meccanica, ottimizzando gli apporti nutrizionali e trattando in maniera efficace le patologie intercorrenti.

Giacomo Bonitatibus, Stefano Ghirardello  
Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo, Pavia

### ABSTRACT INGLESE

*Bronchopulmonary dysplasia (BPD) represents the most common complication of prematurity. The management of the extremely preterm baby should aim at reducing both the risk and the severity of BPD, minimizing mechanical ventilation damage, optimizing nutritional intakes and treating the intercurrent diseases successfully. A phenotype-based approach could be useful for the implementation of personalized care in the long-term.*

### ABSTRACT ITALIANO

La displasia broncopolmonare (BPD) rappresenta ancora oggi la più frequente complicanza della prematurità. La gestione del neonato estremamente pretermine deve essere volta alla riduzione del rischio e della gravità della BPD, minimizzando i danni provocati dalla ventilazione meccanica, ottimizzando gli apporti nutrizionali e trattando in maniera efficace le patologie intercorrenti. Nel lungo periodo, un approccio basato sul fenotipo clinico può rivelarsi utile nell'implementare strategie di trattamento personalizzate sul singolo paziente.

### INTRODUZIONE

La displasia broncopolmonare (BPD) rappresenta la più comune complicanza della prematurità. Fu descritta per la prima volta da Northway et al. nel 1967 in neonati prematuri di età gestazionale (EG) compresa tra 32 e 36 settimane come una patologia polmonare disomogenea caratterizzata da alterazioni fibrotiche, iperinflazione e aree di atelettasia, conseguenti all'utilizzo di ventilazione meccanica e ossigenoterapia aggressiva (BPD classica nota anche come "old" BPD). I progressi nella cura dei neonati prematuri, con l'introduzione della profilassi steroidea alla madre, del surfattante esogeno, della ventilazione "gentile" e del supporto respiratorio non invasivo, sebbene abbiano aumentato la sopravvivenza dei neonati estremamente prematuri, non hanno ridotto significativamente l'incidenza della BPD, che al giorno d'oggi è caratterizzata principalmente da alterazioni nello sviluppo parenchimale (riduzione nel numero degli alveoli e semplificazione della loro struttura) e rimodellamento del letto vascolare, con conseguente riduzione dell'area di scambio gassoso ("new" BPD). (1,2). Si stima che

circa il 35-40% dei neonati di EG estremamente bassa (inferiore alle 28 settimane) sviluppi la BPD, sebbene l'incidenza vari tra i singoli centri (1).

## DEFINIZIONE DI DISPLASIA BRONCOPOLMONARE

Dalla prima descrizione clinico-radiologica proposta da Northway si sono susseguite diverse definizioni cliniche di BPD, modificate sulla base dei cambiamenti nella tipologia dei pazienti e dell'evoluzione nei trattamenti (Figura 1). Nel 1988, Shennan propose il criterio dell'ossigenodipendenza a 36 settimane di età corretta nei neonati di EG inferiore a 32 settimane come predittivo di alterazioni respiratorie a lungo termine (3). Tale limite temporale è stato mantenuto nelle definizioni più recenti di BPD. Nel 2018, il *National Institute for Child Health and Human Development* suddivise la BPD in diversi gradi di severità a seconda del livello di supporto respiratorio richiesto a 36 settimane di età post-concezionale (EPC) in neonati con alterazioni radiologiche persistenti, includendo nel grado IIIA neonati deceduti per insufficienza respiratoria dopo i

primi 14 giorni di vita e prima del compimento delle 36 settimane; in questa definizione è stato eliminato il criterio dell'ossigenodipendenza a 28 giorni proposto nel lavoro del 2001 in quanto scarsamente specifico nel predire l'outcome a lungo termine (4). Il modello elaborato da Jensen nel 2019, che suddivide la BPD in gradi di severità sulla base del supporto respiratorio richiesto a 36 settimane di EPC eliminando il riferimento alla frazione di ossigeno inspirata ( $FiO_2$ ), si è dimostrato in grado di predire gli outcome avversi (morte e morbilità respiratoria) nell'81% dei neonati inclusi nello studio (5). Queste definizioni, sebbene utili nella pratica clinica e in ambito di ricerca, non tengono tuttavia conto della complessità e dell'eterogeneità dei pazienti affetti da BPD nell'epoca odierna, per cui si rende necessaria una più precisa caratterizzazione fenotipica ed endotipica (4). Il termine displasia broncopolmonare riflette infatti differenti forme di danno polmonare, causate da multipli meccanismi che agiscono sia sul feto che dopo la nascita e che spiegano l'interessamento eterogeneo delle vie aeree, degli alveoli,

### Definizioni cliniche di BPD nel corso del tempo

Northway 1967	Shennan 1988	NIH 2001	NIH 2018	Jensen 2019
<ul style="list-style-type: none"> <li>BPD definita da alterazioni cliniche, radiologiche e istologiche progressive</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ossigenodipendenza da 36 settimane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>FiO_2 &gt; 0,21</math> per 28 giorni e oltre</li> <li>&lt; 32 settimane: severità definita dal livello di supporto a 36 settimane o alla dimissione</li> <li>&gt; 32 settimane: severità definita dal livello di supporto a 56 giorni di vita o alla dimissione</li> <li>LIEVE: aria ambiente</li> <li>MODERATA: <math>FiO_2 &lt; 0,3</math></li> <li>SEVERA: <math>FiO_2 &gt; 0,3</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neonati &lt; 32 settimane con alterazioni radiologiche che richiedono supporto respiratorio a 36 settimane per 3 giorni e oltre per mantenere <math>SatO_2</math> 90-95%</li> <li>Severità definita dal livello di supporto respiratorio e <math>FiO_2</math> a 36 settimane (Gradi I, II, e III)</li> <li>Grado IIIA: morte &gt; 14 giorni di vita e &lt; 36 settimane di età corretta per insufficienza respiratoria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neonati &lt; 32 settimane</li> <li>Severità definita dal livello di supporto respiratorio a 36 settimane o alla dimissione</li> <li>Grado I: flusso <math>\leq 2</math> L/min</li> <li>Grado II: flusso <math>&gt; 2</math> L/min, CPAP o NIPPV</li> <li>Grado III: ventilazione invasiva</li> </ul>

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; NIPPV: Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation

Modificato da ref. (2)

Figura 1

dell'interstizio, e delle strutture vascolari e linfatiche. In quest'ottica, una classificazione della BPD sulla base del fenotipo clinico potrebbe rivelarsi più utile nella gestione personalizzata del paziente. Sono stati infatti evidenziati differenti pattern di danno polmonare. Il danno alle vie aeree centrali, principalmente dovuto alla ventilazione a pressione positiva, determina tracheomalacia, stenosi sottoglottica, broncomalacia e stenosi bronchiale (1,6). Il danno delle piccole vie aeree determina rimodellamento strutturale, bronco-costrizione e iperreattività bronchiale (7,8). Il danno parenchimale è infine caratterizzato da ridotta alveolarizzazione, rimodellamento vascolare e ostruzione linfatica; si caratterizza per ridotta ossigenazione e ipercapnia (7), riduzione della riserva polmonare e ridotta tolleranza allo sforzo fisico (9). Il rimodellamento vascolare in particolare, con proliferazione delle cellule muscolari lisce e integrazione di miofibroblasti nella parete vascolare, si traduce clinicamente nello sviluppo di ipertensione polmonare (BPD-PH), gravata da un significativo aumento della mortalità e della morbilità (10). L'alterata funzionalità dei vasi linfatici (fenotipo congestizio) predispone allo sviluppo di edema polmonare nei neonati affetti da BPD, traducendosi clinicamente in ulteriore alterazione degli scambi gassosi e riduzione della compliance polmonare (11).

## GESTIONE DEL PAZIENTE CON DISPLASIA BRONCOPOLMONARE

Nella gestione del paziente estremamente prematuro ogni sforzo è diretto a minimizzare il danno polmonare indotto dalla ventilazione assistita e dall'ossigenoterapia, a partire dalla rianimazione in sala parto, regolando la concentrazione di ossigeno erogata per ottenere valori di saturazione superiori all'80% a 5 minuti di vita (12). Sebbene l'utilizzo della CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) nei neonati di peso estremamente basso si associ a una riduzione degli outcome avversi a breve termine, non è stata dimostrata una significativa riduzione nell'incidenza della BPD nel lungo periodo. Per quanto concerne la somministrazione del surfattante esogeno, l'utilizzo di tecniche minimamente invasive (*Less Invasive Surfactant Administration*, LISA) ha dimostrato benefici nella riduzione dell'incidenza di BPD rispetto alla somministrazione con tubo endotracheale (*Intubation*

*Surfactant Extubation*, INSURE) (13). La profilassi delle apnee della prematurità con caffeina, iniziata entro i primi 3 giorni di vita, si associa a una riduzione significativa del rischio di BPD (14). Nel corso della degenza in Terapia Intensiva Neonatale, si raccomanda di raggiungere una saturazione target compresa tra 90 e 95% (2). Nei neonati che necessitano di ventilazione assistita in fase acuta, è preferibile utilizzare strategie con controllo del volume target (4-6 mL/kg) (15). Nonostante l'accordo unanime sui benefici degli steroidi prenatali nell'induzione della maturazione polmonare, persistono perplessità sull'utilità dei corticosteroidi post-natali nella riduzione del rischio di BPD, per il loro possibile impatto sul neurosviluppo, in particolare quando somministrati entro la prima settimana di vita (16). Dopo i primi 8 giorni, il desametasone, a dosi cumulative intermedie (2-4 mg/kg), si è invece dimostrato utile nella prevenzione della BPD senza significativi effetti avversi a lungo termine (17). Nel prescrivere cortisonici post-natali è bene tenere conto che i loro benefici sembrano superiori ai rischi connessi alla loro somministrazione qualora il rischio di BPD sia superiore al 50% (18). L'edema polmonare associato alla BPD può beneficiare della restrizione idrica e del trattamento diuretico per brevi periodi, mentre i benefici a lungo termine dei diuretici sono equivoci, e il loro uso prolungato è gravato da molteplici complicanze (13). Fondamentale è invece l'incremento dell'apporto calorico (140-150 kcal/kg/die), al fine di soddisfare l'aumento delle esigenze metaboliche connesso soprattutto allo sforzo respiratorio dei neonati con BPD (19). La gestione della ventilazione nel paziente con BPD severa rimane tutt'oggi estremamente complessa. In questo stadio, infatti, il parenchima polmonare è disomogeneo, con aree di atelettasia e aree enfisematose, con conseguenti differenze di compliance e resistenza nei diversi distretti polmonari. Sono necessari pertanto tempi inspiratori più lunghi, frequenze respiratorie ridotte (per permettere un adeguato svuotamento dei polmoni e prevenire l'air-trapping) e volumi correnti più ampi; in alcuni casi è necessario sedare il paziente. In rari casi, dopo plurimi fallimenti nello svezzamento dalla ventilazione meccanica, si rende necessaria l'esecuzione della tracheostomia sia per migliorare il comfort del paziente che per ridurre le complicanze legate all'intu-

## Monitoraggio ossigenoterapia domiciliare

- Valutazioni ambulatoriali ogni 2-4 settimane
- Pulsossimetria domiciliare continua, mantenere saturazione stabilmente > 93%
- Al raggiungimento della stabilità clinica, ridurre il flusso a intervalli di 0,1 L/min
  - Monitoraggio continuo della saturazione durante i pasti e il sonno
  - Istruire la famiglia ad aumentare il flusso se la saturazione scende al di sotto di 93%, previo contatto medico (saturazione target 93-95%)
  - Considerare riduzioni più lente in caso di ipertensione polmonare o scarsa crescita
- Tentare la sospensione dell'ossigenoterapia inizialmente durante i periodi di veglia
- Al raggiungimento della stabilità in aria ambiente durante i periodi di veglia, eseguire il test dell'ossimetria notturna:
  - Se la saturazione si mantiene > 90% per il 98% del tempo di registrazione, passare in aria ambiente
  - Considerare svezamento dall'ossigenoterapia se la saturazione si mantiene > 90% per il 96% del tempo di registrazione in assenza di gravi desaturazioni o se si sospettano artefatti, tranne in caso di comorbidità (ipertensione polmonare, scarsa crescita)
  - Ripetere il test dell'ossimetria notturna in aria ambiente
- Una volta ottenuta la stabilità in aria ambiente, proseguire il monitoraggio con pulsossimetro per almeno 3 mesi

Modificato da ref. (23)

### Box 1

## Indicazioni per la gestione a lungo termine del lattante-bambino con storia di BPD

- Il monitoraggio radiologico polmonare può essere considerato in un sottogruppo di bambini con BPD severa, sintomi respiratori severi e/o ospedalizzazioni ricorrenti per malattia respiratoria (qualità dell'evidenza molto bassa)
- Si suggerisce monitoraggio regolare della funzionalità polmonare (spirometria con test di broncoreversibilità) (qualità dell'evidenza molto bassa)
- Considerare individualmente la possibilità di inserimento precoce in comunità (asilo nido) (qualità dell'evidenza molto scarsa)
- Considerare il trattamento con broncodilatatori in alcuni sottogruppi (BPD con decorso severo, sintomi respiratori severi e asmatiformi, ospedalizzazioni ricorrenti per malattia respiratoria, intolleranza allo sforzo, broncoreversibilità) (qualità dell'evidenza molto bassa)
- Gli steroidi inalatori non sono consigliati (qualità dell'evidenza bassa)
- Considerare la riduzione della dose pro kilo dei diuretici con l'incremento ponderale del bambino (qualità dell'evidenza molto bassa)
- Considerare l'ossigenoterapia supplementare per mantenere la saturazione di ossigeno tra 90 e 95% (qualità dell'evidenza molto bassa)

Modificato da ref. (25)

### Box 2

bazione tracheale e per permettere la domiciliatura del paziente stesso (20,21). La valutazione ecocardiografica fa parte delle indagini strumentali in pazienti con BPD, al fine di verificare l'eventuale presenza di ipertensione polmonare (BPD-PH) e dovrebbe essere eseguita nei neonati in ventilazione meccanica a 7 giorni di vita e comunque alle 36 settimane di EPC nei casi di BPD moderata-severa (13). L'armamentario terapeutico per i casi di BPD-PH include agenti in grado di indurre vasodilatazione polmonare, come gli inibitori della fosfodiesterasi-5 (tra i quali il Sildenafil è generalmente la prima scelta nei bambini) e gli antagonisti del recettore dell'endotelina (Bosentan) (22). Quando nel corso della degenza la necessità di ossigeno supplementare si riduce considerevolmente e il paziente si dimostra in grado di mantenere la stabilità clinica con un supporto minimo (inferiore a 1-2 L/min), può essere considerata la dimissione con ossigenoterapia domiciliare con pulsossimetro. Generalmente, la maggior parte dei bambini in ossigenoterapia domiciliare è in grado di raggiungere la stabilità clinica in aria ambiente entro 10 mesi (23); la riduzione dell'ossigenoterapia dovrebbe essere graduale, con monitoraggio costante e frequenti rivalutazioni (Box 1). La prevenzione delle infezioni respiratorie rappresenta un aspetto importante nella gestione dei lattanti con BPD: un ruolo di primo piano in tal senso è svolto senz'altro dal Palivizumab, anticorpo monoclonale diretto contro il virus respiratorio sinciziale (VRS) (24), la cui somministrazione ai neonati prematuri nel corso della stagione epidemica fa ormai parte della pratica comune. La cura a lungo termine del lattante e del bambino con BPD richiede un approccio multidisciplinare, che includa neonatologi, pneumologi, cardiologi, dietologi. Le attuali

raccomandazioni sulla gestione a lungo termine del lattante-bambino con storia di BPD definita si basano su poche evidenze di bassa qualità (Box 2) (25).

## CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

La displasia broncopulmonare, nonostante gli approcci meno invasivi alla ventilazione introdotti nella pratica clinica, interessa ancora un numero rilevante di neonati, con un impatto significativo sulle funzioni respiratorie a breve e lungo termine, ma anche sul neurosviluppo, del quale è necessario tenere conto durante il follow-up. Terapie innovative per prevenire o mitigare la severità della BPD potrebbero influenzare in maniera importante gli esiti a distanza della crescente popolazione di neonati estremamente pretermine; tra queste, appare promettente la somministrazione endotracheale di cellule staminali mesenchimali derivate da cordone ombelicale entro la prima settimana di vita (1), sebbene la ricerca in questo ambito sia ancora agli albori. Altri potenziali interventi includono la modulazione dell'infiammazione con agenti anti-IL-1 o la somministrazione di IGF-1 (1,2,13).

## Bibliografia

1. Thebaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, Aschner JL, Davis PG, McGrath-Morrow SA, Soll RF, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2019 Nov 14;5(1):78
2. Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. *BMJ* 2021, Oct 20; 375; n1974
3. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988 Oct; 82(4):527-32.
4. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, Ryan RM, Kallapur SG, Steinhorn RH, Konduri GG, Davis SD, Thebaud B, Clyman RI, Collaco JM, Martin CR, Woods JC, Finer NN, Raju TNK. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop. *J Pediatr*. 2018 Jun;197:300-308.
5. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, Kirpalani H, Laughon MM, Poindexter BB, Duncan AF, Yoder BA, Eichenwald EC, DeMauro SB. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med* 2019 Sep 15;200(6):751-759.
6. Hysinger EB, Panitch HB. Paediatric tracheomalacia. *Paediatr Respir Rev*. 2016 Jan;17:9-15.
7. Collaco JM, McGrath-Morrow SA. Respiratory Phenotypes for Preterm Infants, Children, and Adults: Bronchopulmonary Dysplasia and More. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 May;15(5):530-538.
8. Baraldi E, Bonetto G, Zacchello F, Filippone M. Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jan 1;171(1):68-72.
9. MacLean JE, DeHaan K, Fuhr D, Hariharan S, Kamstra B, Henderson L, Adatia I, Majaesic C, Lovering AT, Thompson RB, Nicholas D, Thebaud B, Stickland MK. Altered breathing mechanics and ventilatory response during exercise in children born extremely preterm. *Thorax*. 2016 Nov;71(11):1012-1019.
10. Berkelhamer SK, Mestan KK, Steinhorn R. An update on the diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia (BPD)-associated pulmonary hypertension. *Semin Perinatol*. 2018 Nov;42(7):432-443.
11. Pierro M, Van Mechelen K, van Westering-Kroon E, Villamor-Martínez E, Villamor E. Endotypes of Prematurity and Phenotypes of Bronchopulmonary Dysplasia: Toward Personalized Neonatology. *J Pers Med*. 2022 Apr 26;12(5):687.
12. Oei JL, Finer NN, Saugstad OD, Wright IM, Rabi Y, Tarnow-Mordi W, Rich W, Kapadia V, Rook D, Smyth JP, Lui K, Vento M. Outcomes of oxygen saturation targeting during delivery room stabilisation of preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Sep;103(5):F446-F454.
13. Hennelly M, Greenberg RG, Aleem S. An Update on the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric Health Med Ther*. 2021 Aug 11;12:405-419.
14. Gilfillan M, Bhandari V. Moving bronchopulmonary dysplasia research from the bedside to the bench. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2022 Jun 1;322(6):L804-L821.
15. Robbins M, Trittmann J, Martin E, Reber KM, Nelin L, Shepherd E. Early extubation attempts reduce length of stay in extremely preterm infants even if re-intubation is necessary. *J Neonatal Perinatal Med*. 2015;8(2):91-7.

16. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct 24;10(10):CD001146.
17. Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, Nanda D, Bandiya P, Ahmed J, Garg A, Roehr CC, Nangia S. Assessment of Postnatal Corticosteroids for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2021 Jun 1;175(6):e206826.
18. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. An update on the impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2014 Dec;165(6):1258-60.
19. Bauer SE, et al. Nutrition and growth in infants with established bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2021 Nov;56(11):3557-3562.
20. Sindelar R, Shepherd EG, Ågren J, Panitch HB, Abman SH, Nelin LD; Bronchopulmonary Dysplasia Collaborative. Established severe BPD: is there a way out? Change of ventilatory paradigms. *Pediatr Res.* 2021 Dec;90(6):1139-1146.
21. Vento G, Tirone C, Paladini A, Aurilia C, Lio A, Tana M. Weaning from the Ventilator in Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol.* 2021 Dec;48(4):895-906.
22. Hansmann G, Sallmon H, Roehr CC, Kourembanas S, Austin ED, Koestenberger M; European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN). Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* 2021 Feb;89(3):446-455.
23. Anderson C, Hillman NH. Bronchopulmonary Dysplasia: When the Very Preterm Baby Comes Home. *Mo Med.* 2019 Mar-Apr;116(2):117-122.
24. Andabaka T, et al. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013.
25. Duijts L, van Meel ER, Moschino L, Baraldi E, Barnhorn M, Bramer WM, Bolton CE, Boyd J, Buchvald F, Del Cerro MJ, Colin AA, Ersu R, Greenough A, Gremmen C, Halvorsen T, Kamphuis J, Kotecha S, Rooney-Otero K, Schulzke S, Wilson A, Rigau D, Morgan RL, Tonia T, Roehr CC, Pijnenburg MW. European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J.* 2020 Jan 2;55(1):1900788.