



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 10, n. 40

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

Tecnologia per il pediatra: cosa c'è di nuovo

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

*Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society*

www.simri.it



 Primula

La funzionalità respiratoria: <
Spirometria e Resistenze alla portata di tutti? <

Un saturimetro sempre in borsa: <
quale e perché? <

È possibile misurare l'infiammazione bronchiale <
(l'ossido di azoto in Ambulatorio)? <

Monitorare il wheezing? <

Un respiro... bollente <
(la temperatura dell'aria esalata) <

Gli apparecchi per nebulizzazione: tutti uguali? <
Implementare l'innovazione nella clinica <

I Distanziatori: uno vale l'altro? <



INDICE

SUMMARY

Editoriale	3
SEZIONE 1: Le novità che il pediatra deve conoscere	
Novità in tema di... TC e RM	5
<i>S. De Stefano, M. Maglione, S. Montella, C. Mollica, V. Mirra, F. Santamaria</i>	
Novità in tema di discinesia ciliare primaria	9
<i>M. Pifferi, M. Di Cicco, B. Fiori, M. Piras, G. Bettini, P. Macchia</i>	
Bronchite batterica protratta	14
<i>M. Baldini</i>	
Polmonite necrotizzante: un problema emergente?	17
<i>C. Cardarelli, A. Barlotta, M. Berardi, T. Toffolutti, S. Bozzetto, S. Carraro, E. Baraldi</i>	
SEZIONE 2: I giovani ricercatori	
Esposizione al fumo passivo come fattore di rischio per lo sviluppo della sindrome delle apnee ostruttive nel sonno	23
<i>N. Tovaglieri, M. Gaiuzzi, S. Tajè, D. Gadda, A.C. Niespolo, A. Pedrazzini, C. Borghi, V. Spica Russotto, L. Nasetti, L. Nespoli</i>	
Concentrazione di vitamina D nel siero, funzionalità respiratoria e controllo dell'asma in bambini asmatici	27
<i>I. Chinellato, M. Piazza, F. Cardinale, G. Melotti, G.L. Piacentini, D.G. Peroni, A. Bodini, A.L. Boner</i>	
Valutazione della funzione respiratoria e rimodellamento delle vie aeree in pazienti con discinesia ciliare primaria	31
<i>M. Di Cicco, M. Zangani, P. Macchia, D. Caramella, M. Pifferi</i>	
Diagnosi e sierotipizzazione delle polmoniti pneumococciche con Realtime-PCR	34
<i>E. Bartolini, P. Osimani, M. Moriondo, S. Trapani, C. Poggiolesi, F.M. de Benedictis, C. Azzari, M. Resti, Gruppo Italiano per lo Studio delle Malattie Pneumococciche Invasive</i>	
SEZIONE 3: I casi clinici	
Una pleuropolmonite che non risponde alla terapia	38
<i>E. di Palmo, G. Filocamo, E. Facchini, D. Tassinari, I. Corsini, S. Forti, A. Mazzotta, C. Di Silverio Carulli, A. Pession, F. Bernardi</i>	
Difficoltà respiratoria ma non solo ... dopo ingestione di gorgonzola	46
<i>C. Orsi-Battaglini, S. Tucci, S. Contestabile, F. Mori, S. Campana, E. Novembre</i>	
Congressi	50
Articoli del prossimo numero	52

Pneumologia Pediatrica

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

Volume 10, n. 40 - Dicembre 2010

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

Renato Cutrera (Roma)

Codirettori scientifici

Franca Rusconi (Firenze)

Francesca Santamaria (Napoli)

Segreteria scientifica

Francesco Paolo Rossi (Roma)

Comitato editoriale

Mauro Baldini (Ravenna)

Eugenio Baraldi (Padova)

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Angelo Capristo (Napoli)

Fernando Maria de Benedictis (Ancona)

Ahmad Kantar (Misurina, Belluno)

Diego Peroni (Verona)

Lydia Pescollerungg (Bolzano)

Massimo Pifferi (Pisa)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Luigi Terracciano (Milano)

Gruppo Allergologia

coord. Gianluigi Marseglia (Pavia)

Gruppo Disturbi respiratori nel sonno

coord. Luigia Brunetti (Bari)

Gruppo Educazione

coord. Stefania La Grutta (Palermo)

Gruppo Endoscopia bronchiale e delle Urgenze respiratorie

coord. Fabio Midulla (Roma)

Gruppo Fisiopatologia respiratoria

coord. Marcello Verini (Chieti)

Gruppo Riabilitazione respiratoria

coord. Giancarlo Tancredi (Roma)

Gruppo Infettivologia

coord. Mario Canciani (Udine)

Direttore responsabile

Eugenio Baraldi (Padova)

© Copyright 2010 by Primula Multimedia

© Copyright 2010 by Primula Multimedia

Editore

Primula Multimedia S.r.L.

Via G. Ravizza, 22/b

56121 Pisa - Loc. Ospedaletto

Tel. 050 9656242; fax 050 3163810

e-mail: info@primulaedizioni.it

www.primulaedizioni.it

Redazione

Massimo Piccione

Realizzazione Editoriale

Primula Multimedia S.r.L.

Stampa

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)



Domanda di ammissione per nuovi Soci

Il sottoscritto, CHIEDE AL PRESIDENTE della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili di essere ammesso quale socio ordinario. Pertanto, riporta i seguenti dati personali:

DATI PERSONALI

Cognome	Nome		
Luogo e data di nascita			
Domicilio (via/piazza)			
CAP	Città	Prov.	Regione
Sede di lavoro			Reparto
Indirizzo			
Recapiti telefonici: Casa		Studio	Fax
Ospedale	Cellulare		e-mail

Laurea in Medicina e Chirurgia - Anno di laurea _____

Specializzazioni _____

Altri titoli _____

CATEGORIA

Universitario Ospedaliero Pediatra di libera scelta

QUALIFICA UNIVERSITARIA

Professore Ordinario Professore Associato Ricercatore Altro _____

QUALIFICA OSPEDALIERA

Dirigente di 2° Livello Dirigente di 1° Livello Altro _____

Con la presente autorizzo la Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili al trattamento dei miei dati personali ai sensi del D.L. del 30 giugno 2003 n. 196.

Data _____ Firma del Richiedente _____

Soci presentatori (cognome e nome) _____ Firma _____

1) _____

2) _____

Compilare in stampatello e spedire insieme con la copia dell'avvenuto versamento (quota sociale di **euro 30,00. Specializzandi euro 10,00**) a:

Biomedica srl - Segreteria Amministrativa SIP - Via Libero Temolo 4, 20126 Milano
c/c postale N. **67412643** intestato a: **Società Italiana di Pediatria**

È obbligatoria l'iscrizione anche alla SIP (quota sociale di **euro 90,00**), può essere fatto un unico versamento indicando chiaramente nella causale per quali società affiliate viene effettuato il versamento.

Per informazioni: **Biomedica srl** - tel. **02/45498282** - fax **02/45498199** e-mail: **segreteria@sip.it**

Cari colleghi,

sono lieto di presentarvi questo numero della rivista *Pneumologia Pediatrica* dedicato alla tecnologia "pneumologica" a disposizione del pediatra.

I contributi sono stati principalmente strutturati secondo la descrizione delle indicazioni e le valutazioni comparative delle varie tecnologie a disposizione in commercio.

Per quanto riguarda la tecnologia a fini diagnostici sono stati presi in considerazione argomenti storicamente dibattuti cercando di offrire una visione comparativa e obiettiva chiarendo i meccanismi di base di funzionamento, i limiti e le questioni irrisolte.

È questo il caso dei primi tre articoli: "La funzionalità respiratoria: Spirometria e Resistenze alla portata di tutti?" curato da Enrico Lombardi e in cui vengono descritti i principali spirometri a disposizione, con vantaggi e svantaggi nella pratica clinica di ogni strumento descritto; "Un saturimetro sempre in borsa: quale e perché?" in cui Elisabetta Bignamini ci descrive funzionamento e indicazioni della saturimetria, attualmente possibile anche a domicilio del paziente grazie alla commercializzazione di strumenti di piccole dimensioni e dai costi ridotti; "È possibile misurare l'infiammazione bronchiale (l'ossido di azoto in Ambulatorio?)" dove Attilio Turchetta confronta le tecnologie a disposizione per la valutazione dell'infiammazione bronchiale mediante ossido nitrico, facendo riferimento soprattutto ai dispositivi portatili.

Sempre nell'ambito della tecnologia a disposizione della diagnostica del *follow-up* in *Pneumologia pediatrica* vi segnalo i contributi che si riferiscono a nuove possibilità diagnostiche a disposizione del pediatra: Diego Peroni e collaboratori in "Monitorare il wheezing?" e Giorgio Piacentini con "Un respiro... bollente (la temperatura nell'aria esalata)" ci descrivono il monitoraggio del *wheezing* dal punto di vista "acustico" e una nuova metodologia per valutare la temperatura dell'aria esalata quale marker dell'infiammazione bronchiale.

Infine vi segnalo i due articoli relativi alla tecnologia a disposizione della terapia: "I Distanziatori: uno vale l'altro?" con il quale Michele Miraglia del Giudice propone una panoramica dei principali "spacers" in commercio descrivendone funzionalità, praticità e vantaggi e "Gli apparecchi per nebulizzazione: tutti uguali?" dove Ahmad Kantar mirabilmente e con dovizia di particolari ci presenta vantaggi, svantaggi e funzionalità dei sistemi di erogazione per la nebulizzazione.

Con la speranza che questo numero sia di vostro interesse, che possa essere utile nella scelta delle apparecchiature elettromedicali per la vostra pratica professionale e che rimanga per un po' di tempo di tempo nella vostra libreria.

Vi auguro una buona lettura.

Cordialmente

Renato Cutrera
cutrera@opbg.net



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, materialmente digitato, 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, (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare le 1.500);
- 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

Si prega di allegare al manoscritto anche il testo digitale, purché scritto con programma Microsoft Word versione 4 e succ. (per Mac OS e Win).

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 devono essere materialmente digitate in numero contenuto (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), e numerate progressivamente.

Figure vanno fornite su supporto digitale in uno dei seguenti formati: *tif, jpg* 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. Renato Cutrera
Direttore UOC Broncopneumologia
Dipartimento di Medicina Pediatrica
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS
Piazza Sant'Onofrio, 4
00165 Roma
cutrera@opbg.net

RICHIESTA ESTRATTI

L'Editore si impegna a fornire agli Autori che ne facciano richiesta un pdf del proprio Articolo.

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 G. Ravizza, 22/b
56121 Pisa - Loc. Ospedaletto

Enrico Lombardi, Claudia Calogero, Grazia Fenu, Valentina Luzzi

Sezione di Broncopneumologia, Centro di Allergologia e Broncopneumologia, Clinica Pediatrica 2^a, Ospedale Pediatrico "Anna Meyer", Azienda Ospedaliero-Universitaria, Firenze

La funzionalità respiratoria: Spirometria e Resistenze alla portata di tutti?

Pulmonary function testing: Spirometry and Respiratory Resistance for every paediatrician?

Parole chiave: spirometria, resistenze, interruzione, oscillazioni forzate, ambulatorio, bambini

Keywords: *spirometry, resistance, interrupter, forced oscillations, office, children*

Riassunto. Il raggiungimento ed il mantenimento di una funzionalità respiratoria "normale" o "quasi-normale" è uno degli obiettivi del trattamento del paziente asmatico e il monitoraggio della funzionalità polmonare rappresenta quindi un elemento fondamentale nella gestione dell'asma. Abbiamo recentemente assistito alla diffusione della valutazione della funzionalità polmonare nei bambini di 3-6 anni, che sono stati per lungo tempo trascurati per la loro scarsa collaborazione. L'esecuzione della spirometria in età scolare nell'ambulatorio del pediatra di Famiglia è uno strumento utile, che può in molti casi indurre il pediatra a modificare le proprie decisioni terapeutiche, migliorando quindi la gestione del bambino asmatico. Per quanto riguarda l'età prescolare, a causa del tempo necessario per eseguire le misurazioni, la necessità di due operatori (anche se uno di essi può essere sostituito da un genitore) e la potenziale complessità dell'esecuzione e dell'interpretazione, la misurazione della funzionalità polmonare in età prescolare è da considerare per il momento riservata ai centri di medicina respiratoria pediatrica e poco applicabile nell'ambulatorio del pediatra di Famiglia.

Accettato per la pubblicazione il 4 novembre 2010.

Corrispondenza: Corrispondenza: Enrico Lombardi, Sezione di Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico "Anna Meyer", Viale Pieraccini 24, 50139 Firenze; e-mail: e.lombardi@meyer.it

Introduzione

La domanda "Spirometria e Resistenze alla portata di tutti?" è estremamente attuale, soprattutto alla luce della grande diffusione sul mercato di apparecchi per la misurazione della funzionalità respiratoria che riguardano anche tecniche diverse dalla spirometria. Il raggiungimento ed il mantenimento di una funzionalità respiratoria "normale" o "quasi-normale" è uno degli obiettivi del trattamento del paziente asmatico [1] e il monitoraggio della funzionalità polmonare rappresenta quindi un elemento fondamentale nella gestione dell'asma. Inoltre, la recente pubblicazione delle raccomandazioni per la

misurazione della funzionalità respiratoria in età prescolare [2] ha reso possibile la diffusione della valutazione della funzionalità polmonare nei bambini di 3-6 anni, che sono stati per lungo tempo trascurati per la loro scarsa collaborazione e la loro difficoltà nell'eseguire le manovre forzate.

In questo articolo prenderemo in considerazione l'utilità e la fattibilità nella pratica clinica routinaria della misurazione della funzionalità respiratoria nel bambino, con speciale attenzione all'uso della spirometria e delle resistenze respiratorie nell'ambulatorio del pediatra di Famiglia.

Spirometria

La spirometria ha un'alta fattibilità a partire dai 6 anni di vita ed esiste una standardizzazione aggiornata per la sua esecuzione ed interpretazione [3]. Tutte le linee guida sulla gestione dell'asma ne raccomandano l'utilizzo per diagnosticare la malattia e modularne la terapia [1, 4]. In generale, dopo che i sintomi e la funzionalità respiratoria si sono stabilizzati, l'esecuzione della spirometria (in un laboratorio di fisiopatologia respiratoria o in ambulatorio) è consigliata almeno una volta all'anno nei bambini asmatici e può essere indicata anche più frequentemente a seconda della gravità clinica e della risposta al trattamento [1].

Due lavori hanno dimostrato l'utilità dell'esecuzione della spirometria nell'ambulatorio del pediatra. In uno studio su 367 bambini fra i 4 e i 18 anni, Nair e collaboratori [5] hanno trovato una spirometria anormale in circa il 40% dei bambini asmatici che non riportavano storia di esacerbazioni e in più del 60% di quelli che avevano storia di esacerbazioni, ma esame obiettivo negativo. In questo studio il risultato della spirometria induceva il pediatra a cambiare la decisione terapeutica nel 15% dei pazienti [5]. In uno studio meno numeroso (56 bambini con esacerbazione asmatica in

atto), dopo aver visto la spirometria le decisioni terapeutiche del pediatra venivano cambiate nel 30% dei pazienti [6].

Uno studio italiano [7] ha valutato l'attendibilità dell'esecuzione e dell'interpretazione della spirometria nell'ambulatorio di dieci pediatri di Famiglia che avevano sostenuto un corso apposito. L'interpretazione dei 109 test spirometrici da parte dei pediatri di Famiglia era corretta nel 79% dei casi, dimostrando che la spirometria eseguita nell'ambulatorio del pediatra è attendibile se esiste un approccio integrato fra la Pediatria del Territorio e i Centri di Medicina respiratoria pediatrica [7].

La *Tabella 1* riporta il confronto tra le caratteristiche di alcuni spirometri portatili. Il loro costo parte da cifre inferiori ai 1000 euro. Questa tabella non è esaustiva ed intende dare semplicemente un'idea degli spirometri portatili esistenti sul mercato. Poiché il rapporto FEV₁/FVC, fra volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV₁) e la capacità vitale forzata (FVC), rappresenta un indice importante per l'interpretazione diagnostica della spirometria, abbiamo escluso dalla tabella gli spirometri portatili che non riportano la misurazione dell'FVC e che sono soprattutto disegnati per il monitoraggio domiciliare da parte del paziente (*Tabella 1*).

Tabella 1 Alcuni spirometri portatili e loro caratteristiche.

Nome, produttore	Parametri misurati	Sensore	Possibilità di sterilizzazione	Criteri di qualità programmati
MicroDL/MicroGP, Micromedical (CareFusion)	FVC, FEV ₁ , FEV ₁ /FVC, PEF, FEF ₅₀ , FEF ₂₅ , FEF ₂₅₋₇₅	Turbina digitale	Sì	Sì
Pony FX/Microquark, Cosmed	FVC, FEV ₁ , FEV ₁ /FVC, PEF, FEF ₅₀ , FEF ₂₅ , FEF ₂₅₋₇₅	Turbina digitale	Sì	Sì
SpiroPro/MasterScope PC, Jaeger (CareFusion)	FEV ₁ , FEV ₁ /FVC, FVC, PEF, FEF ₂₅₋₇₅	Pneumotacografo	Sì	Sì
SpiroTel/Spirobank, MIR	FVC, FEV ₁ , FEV ₁ /FVC, PEF, FEF ₂₅₋₇₅	Turbina digitale	Sì	Sì
Easyone, ndd	FVC, FEV ₁ , FEV ₁ /FVC, PEF, FEF ₂₅₋₇₅ uso singolo)	Ultrasuoni	Non necessaria (boccaglio interno)	Sì
2120/Compact/Spirotrac 6800, Vitalograph	FVC, FEV ₁ , FEV ₁ /FVC, PEF, FEF ₂₅₋₇₅	Pneumotacografo	Sì	Sì

Resistenze respiratorie

Il grande vantaggio della misurazione delle resistenze respiratorie con la tecnica dell'interruzione o con le oscillazioni forzate è che la misurazione deve essere eseguita a volume corrente, rendendo possibile la valutazione della funzionalità polmonare in bambini che non sono in grado di eseguire la spirometria. L'alta morbilità respiratoria dei bambini in età prescolare rende l'uso delle resistenze respiratorie particolarmente appetibile in questa fascia di età. Per la trattazione tecnica dei due metodi, rimandiamo ad altri articoli [2, 8].

La misurazione delle Resistenze respiratorie con la tecnica dell'Interruzione (Rint) è basata sul principio che, durante un'improvvisa interruzione di flusso a volume corrente, la resistenza può essere calcolata come il rapporto fra il cambiamento in pressione e il flusso misurato immediatamente prima (tecnica classica) o immediatamente dopo (tecnica "opening") l'interruzione. La tecnica dell'interruzione ha una buona fattibilità in età prescolare con valori che vanno dall'81% al 98% [2]. Il Coefficiente di Variazione intra-misurazione (CV) è intorno al 12% [2] sia nei bambini sani, che in quelli con asma o fibrosi cistica. Il Coefficiente di Ripetibilità inter-misurazione a breve termine (CR, due volte la deviazione standard della differenza fra le due misurazioni) è stato riportato con valore che varia fra 0,17 e 0,28 kPa.L⁻¹.s [1] in bambini sani e in bambini con respiro sibilante ricorrente. Sono anche state pubblicate varie equazioni di riferimento sia in età prescolare che in età scolare [1] e i dati provenienti da vari centri per la tecnica classica sono stati recentemente unificati ottenendo una singola equazione di riferimento internazionale [9]. Esistono, inoltre, molti dati pubblicati sulla misurazione della risposta al broncodilatatore [1] ed un recente studio ha dimostrato che

una diminuzione delle resistenze di >0,25 kPa.L⁻¹.s (corrispondente ad un cambiamento di >1,25 Z-score) riesce a discriminare bambini con sintomi respiratori al momento del test con una sensibilità dell'80% ed una specificità dell'82% [10]. In letteratura viene riportato che la risposta al broncodilatatore misurata con Rint ha una sensibilità che varia tra il 24% ed il 76% ed una specificità fra il 70% ed il 92% nel distinguere bambini con respiro sibilante ricorrente e bambini sani. Inoltre, molti studi hanno riportato la potenziale utilità della misurazione di Rint nella pratica clinica [8, 11]. Gli apparecchi disponibili per la misurazione di Rint sono riportati in *Tabella 2*. Il loro costo parte da cifre di circa 5.000 euro.

Il principio alla base della Tecnica delle Oscillazioni Forzate (FOT) è che un'onda pressoria esterna applicata all'apertura delle vie aeree causa cambiamenti del flusso e della pressione che possono essere misurati ottenendo il valore di Impedenza del sistema respiratorio (Zrs), scomposta nelle sue due componenti di resistenza (Rrs) e reattanza (Xrs). Rrs riflette le perdite frizionali del sistema respiratorio, Xrs ne riflette l'elasticità e l'inerzia [2]. L'uso simultaneo di un range di frequenze (che possono essere di tipo "pseudo-random" o ad impulsi ricorrenti) permette di studiare la dipendenza del sistema respiratorio dalle varie frequenze [2]. Anche la tecnica delle oscillazioni forzate presenta una fattibilità in età prescolare che varia tra il 79% ed il 95%. Per la ripetibilità inter-misurazione, molti studi riportano un CR a breve termine fra 0,20 e 0,26 kPa.L⁻¹.s per Rrs e fra 0,12 e 0,25 kPa.L⁻¹.s per Xrs. Sono anche disponibili varie equazioni di riferimento per la tecnica delle oscillazioni forzate [2, 12]. Sono inoltre disponibili dati sulla broncodilatazione [2] e molti studi riportano un decremento di Rrs del 20-40%

Tabella 2 Apparecchi per la tecnica dell'interruzione.

Produttore	Tecnica	Trigger dell'occlusione
Cosmed	Classica	Flusso
Ecomedics	Classica	Flusso o Volume
Jaeger (CareFusion)	Opening	Volume
Medisoft	Classica	Volume
MicroMedical (Jaeger)	Classica	Flusso
SpyroDyn'R	Classica	Volume

rispetto al valore di base. In un recente lavoro condotto su bambini sani italiani in età prescolare viene suggerito di usare un *cut-off* corrispondente ad un cambiamento in Z-score di $-1,88 \text{ hPa.s.L}^{-1}$ per Rrs e di $2,48 \text{ hPa.s.L}^{-1}$ per Xrs [12]. FOT è stata anche usata in molti studi in bambini con asma, FC o nati prematuri con una sensibilità del 90% ed una specificità del 53% nel discriminare bambini sani da bambini con una possibile diagnosi di asma [8, 13]. Gli apparecchi attualmente disponibili sul mercato per FOT sono l'i2M Cosmed (che utilizza lo "pseudorandom noise") e l'opzione IOS della Jaeger (CareFusion) (che utilizza gli impulsi).

Il loro costo parte da cifre di circa 15.000 euro. Quanto detto dimostra la potenziale utilità della misurazione delle resistenze respiratorie nella pratica clinica, soprattutto in età prescolare. Tuttavia – a causa del tempo necessario per eseguire le misurazioni, la necessità di due operatori (anche se uno di essi può essere sostituito da un genitore) e la potenziale complessità dell'esecuzione e dell'interpretazione – la misurazione della funzionalità polmonare in età prescolare è da considerare per il momento riservata ai centri di medicina respiratoria pediatrica e poco applicabile nell'ambulatorio del pediatra di Famiglia.

Bibliografia

1. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Institutes of Health Publication, Number 08-5846, October 2007.
2. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1304-1345.
3. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-338.
4. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. e-pub www.ginasthma.org.
5. Nair SJ, Daigle KL, DeCur P, et al. The influence of pulmonary function testing on the management of asthma in children. *J Pediatr* 2005; 147: 797-801.
6. Holt EW, Tan J, Hosgood HD. The impact of spirometry on pediatric asthma diagnosis and treatment. *J Asthma* 2006; 43: 489-493.
7. Zanconato S, Meneghelli G, Braga R, et al. Office spirometry in primary care pediatrics: a pilot study. *Pediatrics* 2005; 116: e792-e797.
8. Lombardi E, Boccaccino A, Peroni D, et al. Lo studio della funzionalità respiratoria in età prescolare. *Pneumologia Pediatrica* 2006; 22: 16-32.
9. Merkus PJFM, Stocks J, Beydon N, et al. Reference ranges for interrupter resistance technique: the Asthma UK Initiative. *Eur Respir J* 2010; 36: 157-163.
10. Mele L, Sly PD, Calogero C, et al. Assessment and validation of bronchodilation using the interrupter technique in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 633-638.
11. Beydon N, Calogero C, Lombardi E. Interrupter technique and passive respiratory mechanics. *Eur Respir Mon* 2010; 47: 105-120.
12. Calogero C, Parri N, Baccini A, et al. Respiratory impedance and bronchodilator response in healthy Italian preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 1086-1094.
13. Marchal F, Hall GL. Forced Oscillation Technique. *Eur Respir Mon* 2010; 47: 121-136.

Elisabetta Bignamini, Irene Esposito, Manuela Goia, Luigi Luccoli, Mario Castello, Giorgio Cordola

SC Pneumologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Regina Margherita-Sant'Anna, Torino

Un saturimetro sempre in borsa: quale e perché?

An oximeter always in the bag: which and why?

Parole chiave: saturimetro, SatpO₂, patologia respiratoria acuta

Keywords: oximeter, pulse saturation, acute respiratory disease

Riassunto. L'utilizzo del saturimetro è diventato "standard of care" nella gestione del paziente in ambiente ospedaliero o a domicilio se affetto da insufficienza respiratoria cronica in ossigenoterapia a lungo termine o in ventilazione meccanica per via invasiva o non invasiva. In questo breve articolo si prende in considerazione la possibilità, per il pediatra di Famiglia, di utilizzare il saturimetro in corso di patologie acute, quali le infezioni delle vie aeree e l'asma bronchiale, per valutare l'efficacia della terapia o decidere l'indicazione al ricovero ospedaliero. Per fare ciò il pediatra deve conoscere la tecnologia che sta alla base della rilevazione della saturazione ed utilizzare lo strumento più idoneo per il piccolo paziente, in base all'età ed al peso dello stesso. L'utilizzo, però, non può essere "acritico": è necessario attenersi alle Linee Guida presenti e favorire il confronto tra specialisti per arrivare a definire la "best practice" per la saturimetria domiciliare.

Accettato per la pubblicazione il 4 novembre 2010.

Corrispondenza: Elisabetta Bignamini, SC Pneumologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Regina Margherita-Sant'Anna, Torino;
e-mail: elisabetta.bignamini@oirmsantanna.piemonte.it

Introduzione

L'utilizzo della pulsossimetria nella pratica quotidiana nell'ospedale pediatrico è ormai un "standard of care" in molte situazioni cliniche, dall'accettazione in Pronto Soccorso, al monitoraggio di pazienti in ambiente intensivo e subintensivo, alla neonatologia.

Un recente articolo comparso su *Pediatrics*, ha messo in evidenza come le conoscenze, pratica e teorica, dello strumento non siano però così scontate [1]. L'interesse del lavoro è legato all'indagine trasversale fatta tra operatori sanitari di diversi profili professionali ed in diversi setting lavorativi, dal territorio alla clinica universitaria. Le conclusioni dello studio sottolineano come le conoscenze teoriche riguardanti i principi ed i limiti di funzionamento del metodo siano inadeguate, potendo così favorire errori di interpretazione talvolta anche con risvolti importanti sul paziente acuto.

L'esperienza insegna che l'utilizzo di tecnologia al di fuori dell'ospedale, da parte dei pediatri di libera scelta o degli operatori (medici ed infermieri) dei servizi territoriali è in continuo aumento e che, tra gli strumenti sicuramente da considerare, c'è il saturimetro. Pare importante, quindi, per rispondere alla domanda formulata dal titolo di questo scritto: seguire un percorso "a tappe" per arrivare ad una scelta consapevole dello strumento più idoneo.

Prima tappa: ricordare come funziona un saturimetro

La misurazione della saturazione dell'ossigeno utilizzando l'assorbimento della luce è stata descritta negli anni Trenta del secolo scorso, ma ha assunto rilevanza nella pratica clinica grazie allo sviluppo dei LEDs e dei microprocessori, della pletismografia ottica e della spettrofotometria [2-3].

Il principio del funzionamento del saturimetro è basato sulla legge di Bouguer-Lambert-Beer, che stabilisce una relazione empirica che correla la quantità di luce assorbita da un mezzo alla natura chimica, alla concentrazione ed allo spessore del mezzo attraversato, riuscendo così a stabilire la concentrazione di un soluto ignoto in un solvente dall'assorbimento della luce stessa. La legge spiega quello che accade quando posizioniamo un sensore e la luce attraversa il dito o il lobo dell'orecchio.

La fonte luminosa è costituita da due *led* che emettono fasci di luce a lunghezza d'onda nota, generalmente 660 nm (rossa) e 940 nm (infrarossa). La maggior parte della luce è assorbita dal tessuto connettivo, dalla pelle, dalle ossa e dalle vene in modo costante e non varia con la pulsazione cardiaca. Ad ogni battito cardiaco vi è un piccolo aumento (pulsazione) di sangue arterioso che viene assorbito dalla luce che rappresenta, invece, la quota variabile. La saturazione viene calcolata dalla differenza del rapporto tra assorbimento pulsatile/assorbimento basale di luce rossa e infrarossa. Quando il pulsossimetro riceve il segnale del sensore, restituisce quella che è stata definita la "saturazione funzionale" ossia la percentuale di ossiemoglobina rapportata alla somma della ossiemoglobina ed emoglobina ridotta (Figura 1). Lo svantaggio di questo sistema, che utilizza solo due differenti lunghezze d'onda, è che si riesce a distinguere solo due componenti (l'emoglobina ossidata e ridotta) e questo fa sì che la misurazione non risulti attendibile qualora vi siano altri tipi di emoglobina (per esempio la metaemoglobina).

Il saturimetro può essere posizionato al dito della mano o al lobo dell'orecchio: in queste sedi la SatpO₂ è confrontabile con i dati ottenuti con il

prelievo arterioso; il posizionamento al dito del piede può dare valori meno attendibili [15].

I valori ottenuti da un pulsossimetro andrebbero confrontati con le saturazioni calcolate dalla pressione parziale dell'ossigeno (pO₂) ottenuta da un campione di sangue arterioso; in generale i risultati pulsossimetrici sono diversi se la saturazione calcolata non viene opportunamente corretta a causa di alcune variabili che modificano la relazione tra pO₂ e saturazione, quali temperatura, pH, pressione parziale di biossido di carbonio (pCO₂), 2,3-DPG, ed emoglobina fetale.

Seconda tappa: tenere conto dei "limiti" di lettura del saturimetro e della tecnologia che utilizza

Innanzitutto bisogna ricordare che la saturazione in età pediatrica dopo l'anno di età è normalmente intorno al 98% con un 5° centile di 96-97% [10]. Si può considerare comunque normale una SatpO₂ >95% in aria ambiente; mentre valori di allarme sono la riduzione della SatpO₂ al di sotto del 92%. L'accuratezza della misurazione della SatpO₂ è compresa tra il 70% ed il 100% ed è riconducibile alla curva di dissociazione della emoglobina. È opportuno eseguire una emogasanalisi per la valutazione di pH e CO₂ in tutti i pazienti con valori "stabili" di SatpO₂ ≤92%.

Nella Tabella 1 sono riportate le principali condizioni in cui la lettura della saturazione può non corrispondere al reale stato di ossigenazione del paziente.

In età pediatrica, lo scoglio più importante da superare nella lettura della saturimetria è quello legato agli artefatti da movimento. In questo senso si sono sviluppate tecnologie come la SET (*Signal Extraction Technology*). I normali pulsossimetri si basano sul presupposto che il sangue arterioso sia l'unico presente (pulsante) nel sito di misurazione ma, quando il paziente si muove, si mette in circolo anche sangue non arterioso, per cui il saturimetro rileva un valore più basso, non riuscendo ad eliminare il cosiddetto "rumore di fondo". La tecnologia SET, attraverso l'uso di filtri adattativi, è in grado di adeguarsi ai vari "rumori" fisiologici e di distinguerli analizzando l'intero segnale e suddividendolo nei suoi componenti fondamentali. In tal modo il valore visualizzato sul monitor corrisponde al vero valore di saturazione dell'ossigeno arterioso [5-6].



Figura 1 Schema di funzionamento del saturimetro.

Tabella 1 Fattori che influenzano il risultato della saturimetria (2-4).

Condizione		Limitazione
Disemoglobinemie	COHb MetHb	Satp O2 sovrastimata Raggiungimento di plateau di desaturazione a 80-85% indipendente dai livelli reali di saturazione
Coloranti e pigmenti	Blu di metilene Smalto per unghie scuro	Il blu di metilene ha un'alta assorbenza a 660 nm: desaturazione non attendibile Riduzione del segnale
Bassa perfusione	Ipovolemia, patologia periferica vascolare, vaso soppressori, freddo, ipotensione	Segnale inadeguato
Anemia grave	Riduzione significativa sotto un livello di 5 g/dl Hb, ma con variabilità intra e intersoggettiva	Segnale inadeguato. Si può avere una Satp O2 normale anche con valori di Hb patologici!
Fonti luminose esterne	Lampade chirurgiche, luce del sole, lampade ad infrarossi	Segnale inadeguato
Pulsazione venose	Possono verificarsi, p.e., in caso di grave insufficienza cardiaca destra, ma anche per posizionamento dello sfigmomanometro sopra la sede di misurazione della saturazione	Lettura della saturazione più bassa del reale

Terza tappa: scegliere un saturimetro da mettere in borsa

Siamo giunti quindi a decidere di far uscire il saturimetro dall'ospedale e metterlo nella nostra borsa. Dobbiamo essere consci che la nostra decisione comporta un cambiamento fondamentale nella nostra pratica clinica quello cioè di valutare anche il "quinto segno vitale" al normale [7].

Per far questo il saturimetro deve avere le caratteristiche elencate nella *Tabella 2*.

Le aziende produttrici di saturimetri forniscono sensori specifici per i pazienti classificandoli in base al peso; in linea di massima possiamo schematizzare la scelta di un sensore con la *Tabella 3*.

Quarta tappa: capire quando utilizzarlo

L'utilizzo del saturimetro al domicilio del paziente non è una novità: bambini in ossigenoterapia a lungo termine, in ventilazione domiciliare invasiva e non invasiva, con patologie neuromuscolari rapidamente degenerative (per esempio la SMA1) hanno, tra i loro strumenti, il saturimetro quale ausilio diagnostico di riacutizzazione o come

monitor, con allarmi, per la notte. I *caregiver* di questi bambini sono "abilitati" dal personale dei centri ospedalieri di dimissione, all'utilizzo dello strumento secondo quanto riportato da Linee Guida e protocolli condivisi.

La situazione è diversa se è il pediatra di libera scelta che arriva al domicilio del paziente, peraltro "sano", con il saturimetro nella borsa. Quando deve utilizzarlo?

La patologia respiratoria acuta su cui si trovano precise indicazioni su tutte le Linee Guida nazionali ed internazionali, è l'asma bronchiale. La gestione di un'asma lieve, moderata o moderata-grave al domicilio può essere effettuata con maggior successo se all'anamnesi ed all'esame clinico si affianca l'utilizzo del saturimetro, importante sia nella classificazione iniziale di gravità, sia nella valutazione dell'efficacia della terapia. La *conditio sine qua non* è che siano conosciute le Linee Guida e vengano rispettati i criteri di sicurezza e di indicazione alla ospedalizzazione [12-13].

Nei bambini con bronchiolite è stato rilevato che l'introduzione della valutazione della saturazione all'ingresso in Pronto Soccorso ne abbia aumentato

Tabella 2 Caratteristiche del saturimetro domiciliare.

Caratteristica	Utilità
Probe pediatrico di varie misure a cerotto	Indispensabile per la valutazione nel neonato-lattante-età scolare-adolescente
Allarmi	Non indispensabili per il monitoraggio estemporaneo
Tecnologia di riduzione degli artefatti di movimento	Utile, soprattutto nel lattante
Peso/dimensioni/robustezza/batteria	Da considerare in relazione alla necessità di trasporto

Tabella 3 Sensori disponibili sul mercato.

Adulto-neonatale	<3 kg o >40 kg	Cerotto mano/piede
Pediatrico I	3-40 kg	Cerotto dito (piede da evitare come sede o mano)
Pediatrico II	10-50 kg	Cerotto dito (mano)
Adulto	>40 kg	Pinza
Clip auricolare	>30 kg	
Sensore nasale	>40 kg	Sconsigliato in età pediatrica

i ricoveri del 250% negli ultimi venti anni e ne abbia prolungata la degenza e questo nonostante la mortalità per bronchiolite sia rimasta invariata nelle ultime due decadi [11]. Se la diagnosi di ipossia venisse fatta a domicilio, dal pediatra, con il suo saturimetro, che vantaggio ne avremmo? Sicuramente potrebbero ridursi le visite in DEA per i casi lievi e moderati, se la saturazione si mantiene a valori di sicurezza (>95%), ma l'invio all'osservazione ospedaliera verrà sicuramente effettuato per valori inferiori, non essendo pratica comune la prescrizione di ossigenoterapia in acuto a domicilio.

Le infezioni delle basse vie respiratorie spesso causano ipossia e pongono indicazione alla ossigenoterapia [16]. L'utilizzo del saturimetro in associazione alla valutazione della dispnea, della tosse e della frequenza respiratoria, aumenta la correttezza di diagnosi di polmonite [14] riducendo, quindi, l'invio improprio al DEA. Da ricordare la possibilità che, nel lattante, vi siano lievi desaturazioni in corso di infezioni virali delle alte vie aeree che conducano ad ostruzione nasale. La valutazione clinica e della saturazione deve, in questi casi, essere ripetuta dopo accurata igiene delle fosse nasali [8].

Può essere, quindi, che l'introduzione del saturimetro, se utilizzato con appropriatezza nell'ambito della visita "tradizionale" del pediatra a domicilio del paziente, possa ridurre gli accessi "impropri"

al DEA, per alcune patologie acute respiratorie.

Vi sono altre condizioni cliniche in cui si può rilevare una SatpO₂ ridotta, quali bambini affetti da cardiopatie congenite o con patologia cerebrale complessa. Per questo è importante che il pediatra ricordi che si parla sempre di "supporto tecnologico" alla diagnosi, che non sostituisce l'anamnesi ed un esame obiettivo del paziente.

Nel *flow-chart* proponiamo un modello per l'introduzione del saturimetro nel percorso diagnostico domiciliare del paziente con patologia respiratoria acuta (Figura 2).

Conclusioni

In alcune condizioni l'utilizzo della saturimetria a domicilio del paziente con patologia respiratoria acuta, può essere decisivo per la corretta terapia e l'indicazione al ricovero ospedaliero. È necessario però conoscere ed attenersi alle linee guida già a disposizione, che prevedono l'utilizzo di tale supporto tecnologico, come quelle dell'asma bronchiale, ricordando che la tecnologia è un aiuto alla diagnosi, ma richiede la consapevolezza che non sempre l'informazione ottenuta è di per sé valida e che i numeri espressi dal saturimetro devono essere correttamente "incorporati" nel paziente che si sta visitando.

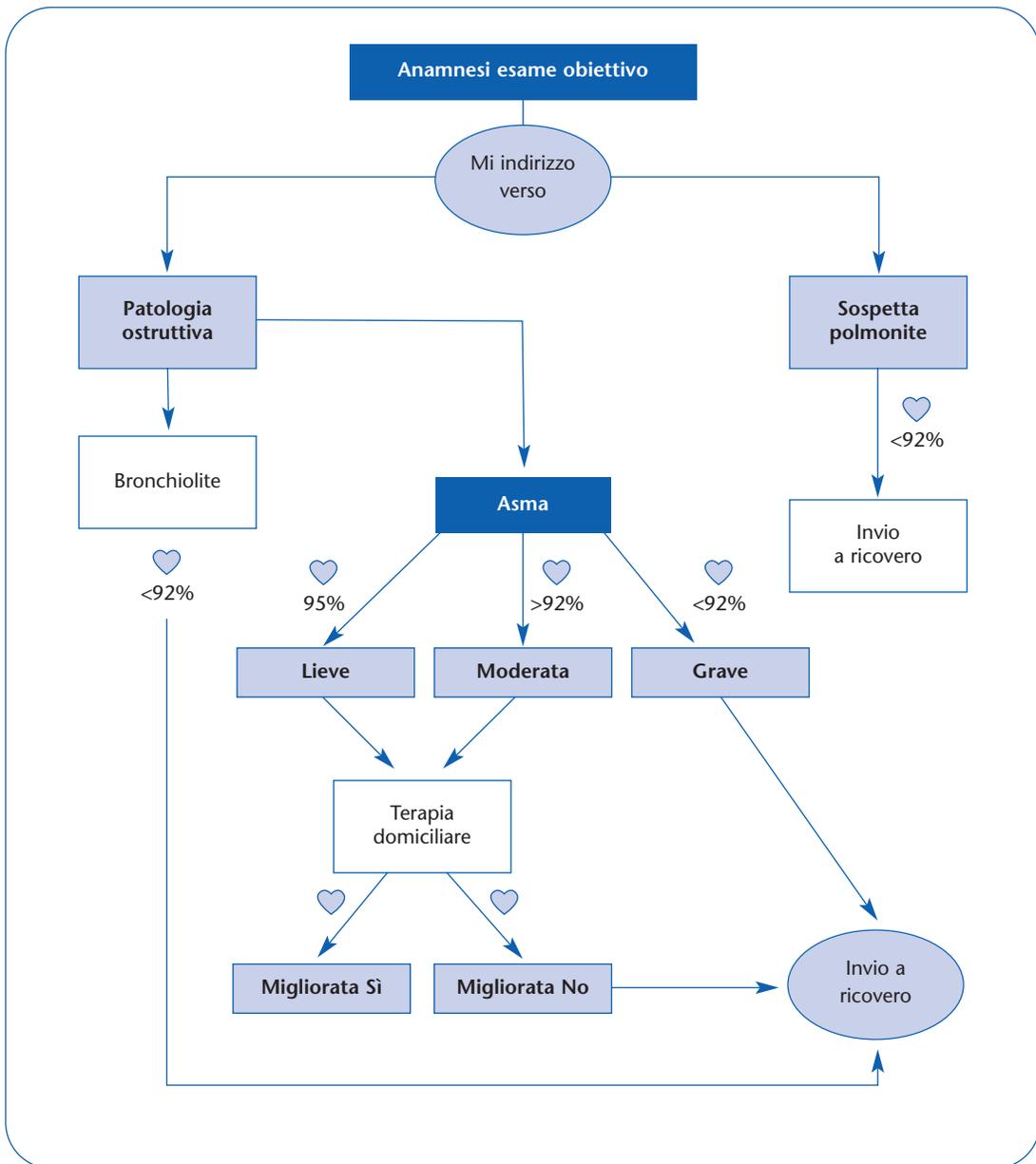


Figura 2 Flow chart sull'utilizzo del saturimetro nel percorso diagnostico domiciliare del paziente con patologia respiratoria acuta. ♡ misurazione saturazione; Nota importante: ricordare che l'invio in ospedale in caso di desaturazione deve essere sempre fatto in condizioni di sicurezza.

Bibliografia

1. Fouzas S, Politis P, Skylogianni E, et al. Knowledge on Pulse Oximetry Among Pediatric Health Care Professionals: A Multicenter Survey. *Pediatrics*; 126 (3): e657-e662. E-pub 2010 Aug 2.
2. Schnapp LM, Cohen NH. *Pulse oximetry. Uses and abuses*. *Chest* 1990; 98: 1244-1250.
3. Sinex JE. *Pulse Oxymetry: principles and limitations*. *Am J Emerg Med* 1999; 17: 59-67.
4. Muñoz X, Torres F, Sampol G, et al. Accuracy and reliability of pulse oximetry at different arterial carbon dioxide pressure levels. *Eur Respir J* 2008; 32 (4): 1053-1059. E-pub 2008 May 14.
5. Salyer JW. Neonatal and pediatric pulse oxymetry. *Respiratory Care* 2003; 48 (4): 386-396.
6. Gehring H, Hornberger C, Matz H, et al. The Effects of Motion Artifact and Low Perfusion on the Performance of a New Generation of Pulse Oximeters in Volunteers Undergoing Hypoxemia. *Respir Care* 2002; 47 (1): 48-60.
7. Mower R, Sachs C, Nicklin EL, et al. Pulse Oximetry as a Fifth Pediatric Vital Sign William. *Pediatrics*; 99 (5): 681-686.
8. Lavin A. Pulse Oximetry So What? *Pediatrics*; 101 (2): 323-324.
9. Corrigan D, Paton JY. Paediatric emergencies. *Eur Respir Mon* 2006; 36: 214-240.
10. Guidelines for home oxygen in children, British Thoracic Society, Home Oxygen Guideline development Group. *Thorax* 2009, 64, Suppl II.
11. Bergman AB. Pulse Oximetry Good Technology Misapplied. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158 (6): 594-595.
12. British Guidelines on the management of asthma. May 2008, revised June 2009.
13. Gorelick M, Scribano PV, Stevens MW, et al. Predicting need for hospitalization in acute pediatric asthma. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24 (11): 735-744.
14. Thompson M, Coad N, Harnden A, et al. How well do vital signs identify children with serious infections in paediatric emergency care? *Arch Dis Child* 2009; 94 (11): 888-893. E-pub 2009 Jul 15.
15. Bilan N, Behbahan AG, Abdinia B, et al. Validity of pulse oximetry in detection of hypoxaemia in children: comparison of ear, thumb and toe probe placements. *East Mediterr Health J* 2010; 2: 218-222.
16. Rojas-Reyes MX, Granados Rugeles C, Charry-Anzola LP. Oxygen therapy for lower respiratory tract infections in children between 3 months and 15 years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. N. CD005975.

Attilio Turchetta¹, Francesco Paolo Rossi², Alessandra Schiavino², Renato Cutrera²

¹ Dipartimento di Cardiologia Pediatrica, UOC Medicina Cardiorespiratoria e dello Sport, ² Dipartimento di Medicina Pediatrica, UOC Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS Roma

È possibile misurare l'infiammazione bronchiale (l'ossido di azoto in Ambulatorio)?

Measuring the bronchial inflammation in asthma clinic?

Parole chiave: ossido nitrico, FeNO, infiammazione, asma

Keywords: nitric oxide, FeNO, inflammation, asthma

Riassunto. L'ossido nitrico (NO) rappresenta il prototipo dei gas misurabili nell'aria esalata come indicatore di flogosi bronchiale e quindi di asma. La frazione di ossido nitrico riscontrabile nell'aria esalata (FeNO) viene utilizzata come marker di flogosi delle vie aeree nel bambino asmatico, soprattutto come strumento di monitoraggio della terapia inalatoria con corticosteroidi. La disponibilità di strumentazioni portatili e di basso costo in grado di eseguire la sua determinazione anche nell'ambulatorio pediatrico, rappresenta un'ottima possibilità per migliorare la gestione extraospedaliera di questa popolazione pediatrica.

Accettato per la pubblicazione il 4 novembre 2010.

Corrispondenza: Francesco Paolo Rossi, Dipartimento di Medicina Pediatrica, UOC Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS Roma, Piazza Sant'Onofrio, 4, 00165 Roma; e-mail: francescop.rossi@opbg.net

Di cosa stiamo parlando?

L'ossido nitrico (NO) rappresenta il prototipo dei gas misurabili nell'aria esalata come indicatore di flogosi bronchiale e quindi di asma. Dalla prima descrizione nel 1987 del ruolo dell'ossido nitrico come mediatore, molteplici sono gli studi fatti su questa molecola. La sua sintesi avviene a partire dalla L-arginina mediante la NO sintetasi (NOs), enzima che presenta tre isoforme, di cui due costitutive ed una inducibile. Tutte e tre le isoforme dell'enzima sono state identificate nel polmone umano [1-2]. Le due forme costitutive sono localizzate rispettivamente nelle cellule neuronali ed in quelle endoteliali.

La NO sintetasi neuronale è stata identificata nel sistema nervoso centrale, nel sistema NANC (*Non Adrenergic Non Cholinergic*), oltre che nelle vie respiratorie, tratto gastrointestinale ed urogenitale. La NO sintetasi endoteliale si trova sia nel sistema arterioso che in quello venoso.

Infatti è da tempo noto il ruolo del NO nella regolazione del flusso sanguigno, nella vasodilatazione, nella neurotrasmissione, nella regolazione piastrinica e nei processi immunitari.

La terza forma dell'NOs è indotta da varie citochine infiammatorie [3]. A dimostrazione del fatto che nell'asma sembra esservi una aumentata attività dell'isoforma NOs2, lo studio di Robbins, Barnes, Springall e collaboratori del 1994 ha dimostrato che la terapia steroidea inibisce l'attività della NOs2 [4]. All'inibizione enzimatica segue una riduzione nella concentrazione dell'NO esalato.

Alcuni studi hanno dimostrato che i valori del NO esalato si riducono in forma dose dipendente durante terapia con corticosteroidi [5-6]. È quindi possibile utilizzare il valore dell'NO esalato come indicatore della *compliance* terapeutica.

Perché misurare la frazione esalata di NO?

La frazione di ossido nitrico riscontrabile nell'aria esalata (FeNO) viene utilizzata come marker di flogosi delle vie aeree nel bambino asmatico, tuttavia i suoi livelli risultano alti anche in altre patologie pediatriche. Da non trascurare poi il fatto che i seni paranasali e le stesse cavità nasali producono elevati livelli di NO, il quale potrebbe alterare i valori di campionamento.

Interessante risulta la scoperta di una correlazione positiva tra i valori dell'NO esalato e la concentrazione di eosinofili nell'espettorato indotto, dati che, sommandosi, aumentano la validità diagnostica di asma [7-8]. Inoltre l'NO esalato mostra una buona correlazione con i test di funzionalità respiratoria, dato quest'ultimo controverso e non sempre confermato dai dati della letteratura, motivo per cui in realtà la valutazione della frazione esalata di ossido nitrico (FeNO) non rientra nei criteri diagnostici di asma a livello internazionale [9-10]. Altri campi di applicazione della determinazione del FeNO sono relative allo studio dell'infiammazione bronchiale in corso di patologie croniche come la Fibrosi Cistica (FC) e la Discinesia Ciliare Primaria (DCP). L'utilizzo del FeNO quale marker infiammatorio in tali patologie ha tutt'ora un ruolo controverso, soprattutto per quanto riguarda l'FC.

Quali strumenti misurano il FeNO?

La rilevazione del FeNO viene eseguita da un analizzatore a chemiluminescenza che lavora sulla reazione fotochimica tra NO e ozono generato dall'analizzatore, producendo una quantità di NO₂ energizzato che ritorna ad un livello di energia basale emessa da un fotone: la quantità di luce emessa è proporzionale alla concentrazione di NO. L'analisi del segnale viene espressa in concentrazione di NO per valori di picco e *plateau*; l'unità di misura con cui si esprime attualmente la concentrazione di eNO è *ppb* (parti per bilione). L'uso di questi analizzatori, come ad esempio il NIOX Flex[®] commercializzato dalla Aerocrine AB, nella pratica clinica quotidiana, tuttavia, è limitato dalle loro dimensioni e dai costi abbastanza elevati (Figura 1).

Un'altra possibilità è quella di utilizzare analizzatori che utilizzano sensori elettrochimici per misurare i livelli di FeNO (gli unici due strumenti disponibili in commercio sono il NIOX Asma MINO

Monitor[®] della Aerocrine AB o il Quark NObreath[®] commercializzato dalla COSMED) (Figura 2-3). Questo tipo di strumentazione è ideale per l'uso ambulatoriale, dove viene normalmente gestita la maggioranza dei pazienti asmatici. La loro affidabilità è stata dimostrata mediante studi di confronto con il gold standard rappresentato dalle metodiche a chemiluminescenza [11].



Figura 1 NIOX Flex Aerocrine AB[®].



Figura 2 NIOX Mino Aerocrine AB[®].



Figura 3 COSMED® Quark Nobreath.

Per tale motivo la severissima Federal Drugs Administration negli Stati Uniti, proprio nel 2010, ha approvato l'uso del NIOX MINO® per valutare l'infiammazione delle vie aeree in corso di asma.

Praticamente come si misura il FeNO?

L'American Thoracic Society e l'European Respiratory Society congiuntamente hanno proposto le raccomandazioni per stabilire metodi standardizzati di misura del FeNO mediante strumentazione a chemiluminescenza nel 1999, che sono stati rivisti nel 2005 [2-3].

Tecnica "Tidal"

La procedura di misurazione del FeNO è stata definita dalla *European Respiratory Society/American Thoracic Society* (ERS/ATS 2002) come segue:

- *on-line*: utilizzando questa tecnica il bambino, partendo da capacità polmonare totale, esegue un'espirazione completa, a flusso di 50 ml/sec attraverso un restrittore connesso ad un analizzatore a chemiluminescenza. Il flusso viene visualizzato su di uno schermo durante la manovra ed il valore di FeNO va registrato quando viene raggiunto, durante l'espirazione, un *plateau* di almeno 2-3 secondi;
- *off-line*: utilizzando questo metodo il bambino inala fino a capacità polmonare totale e quindi compie un'espirazione a flusso costante in una sacca di raccolta. Il vantaggio di questa tecnica è che il campionamento dell'aria può essere fatto

lontano dall'analizzatore e l'analisi può essere fatta in un secondo tempo in quanto i campioni si mantengono stabili per almeno 24 ore.

Tecnica "Single Breath"

Gli strumenti portatili sono dotati di *device* (bocchigli con filtro) monouso collegati al sensore su cui è posto un display. Il bambino viene invitato a praticare una espirazione forzata prima di connettersi al *device*, dopo di che viene connesso al *device* e invitato a fare una inspirazione massimale seguita poi da un'espirazione a flusso costante della durata di alcuni secondi. Al termine dell'espirazione avviene l'analisi automatica del volume campionato. Tutta la manovra ha una durata di pochi minuti (Figura 4). In merito alle tecniche di misura con gli strumenti "portatili", le Linee Guida ERS/ATS prevedono due misurazioni, anche se i produttori suggeriscono che una sola misurazione sia affidabile con un margine di errore pari a ± 5 ppb per valori misurati inferiori a 50 ppb e $\pm 10\%$ per valori misurati ≥ 50 ppb. Tuttavia, ad oggi, solo un piccolo studio pediatrico su 55 bambini ha affrontato questa problematica, giungendo alla conclusione che la prima misura accettabile di FeNo ottenuta con il NIOX MINO® non è stata significativamente diversa dalla media di tutte le misurazioni (24 versus 27 ppb, $p > 0,5$), ma il coefficiente medio di variazione per il NIOX MINO® è stato del 7,4% (intervallo: 0-44,6) suggerendo che una sola determinazione del FeNo non è sufficiente [12].



Figura 4 Esempio della misurazione del FeNO con tecnica "single breath" con la strumentazione COSMED® Quark NObreath.

Fattori limitanti la determinazione del FeNO in età pediatrica

I fattori limitanti l'utilizzo delle tecniche di determinazione del FeNO in età pediatrica sono divisi in fattori fisiologici, come il "pattern respiratorio", e fattori di misurazione, come la concentrazione ambientale di NO, il flusso espiratorio e la frequenza di campionamento del FeNO.

Alving e Malinovski hanno sapientemente schematizzato i fattori tecnici e le manovre respiratorie in grado di modificare i livelli di NO esalato. Tra questi fattori per esempio il tempo e il flusso espiratorio che devono essere costanti nel tempo e nell'intensità, cosa particolarmente difficile da ottenere nei bambini, soprattutto in età prescolare (Tabella 1) [13].

Tabella 1 Fattori tecnici e manovre respiratorie con effetto sulla determinazione di NO. Modificata da (13).

Fattore limitante	Effetto
Manovra inspiratoria	L'inalazione fino a FRC porta a valori più bassi di NO esalato rispetto ad inalare fino a raggiungere TLC. Si raccomanda quindi di giungere ad una inalazione fino a TLC
Apnea	Una determinazione eseguita durante un'apnea determina un picco di FeNO, probabilmente dovuto all'accumulo di NO in oro-faringe. Quindi l'espiazione dovrebbe iniziare subito dopo l'inalazione, senza pause apnoiche
Flusso espiratorio	Il FeNO diminuisce con l'aumento del flusso espiratorio. Pertanto il flusso espiratorio dovrebbe essere costante e registrato con precisione. Il flusso espiratorio per registrazioni a respiro singolo raccomandato è $50 \text{ mL} \cdot \text{s}^{-1}$
Tempo di espirazione	Bassi valori di FeNO possono essere registrati in caso di espirazioni brevi perché non viene raggiunto un plateau. Pertanto nei bambini è necessaria un'espiazione di almeno sei secondi, mentre negli adulti il tempo espiratorio richiesto è di 10 secondi
NO ambientale	Nessun effetto viene riportato per livelli di NO ambientali di 300 ppb

Tabella 2 Influenza di fattori fisiologici, ambientali e tecnici sulla determinazione del FeNO nei bambini. Modificata da (14).

Influenza sui valori di FeNO	Fattori fisiologici e ambientali	Fattori tecnici
Alta	Genitori atopici Esposizione a fumo di sigaretta Tempo e intensità di esposizione al fumo Età gestazionale	Concentrazione ambientale di NO Flusso espiratorio Campionamento misto di NO nasale e orale
Bassa	Sesso Fattori antropometrici	
Nessuna	Allattamento al seno	Sedazione Manovre di espiazione forzata precedenti il campionamento del FeNO
Sconosciuta	Pattern respiratorio (singhiozzo e pianto) Sviluppo dei seni nasali e paranasali Mutazioni (ad es. mutazioni FC) Alimenti diversi dal latte materno	Compressione toracoaddominale Ostruzione nasale Frequenza di campionamento

Singer e Latzin hanno inoltre valutato i fattori influenti sulla determinazione del FeNO, suddividendoli in fattori fisiologici e fattori tecnici relativamente all'età pediatrica (Tabella 2) [14].

Conclusioni

La valutazione della frazione di Ossido Nitrico nell'aria espirata, nei bambini affetti da asma bronchiale, rappresenta un utile strumento per il monitoraggio

dell'andamento clinico del paziente e della risposta alla terapia, in particolare alla terapia steroidea preventiva.

Grazie alla commercializzazione di strumentazioni portatili, di relativo basso costo e di facile utilizzo, anche in ambiente extraospedaliero, è possibile una valutazione non invasiva e rapida di tale parametro per elevare lo standard di trattamento e *follow-up* di tali pazienti.

Bibliografia

1. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. *Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor.* Nature 1987; 327: 524-526.
2. Asano K, Chee CB, Gaston B, et al. *Constitutive and inducible nitric oxide synthase gene regulation, and activity in human lung epithelial cells.* Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 10089-10093.
3. Baraldi E, De Jongste JC, Gaston B, et al. *ERS/ATS Statement. Measurement of exhaled nitric oxide in children.* Eur Resp J 2002; 20: 223-237.
4. Robbins RA, Barnes PJ, Springall DR, et al. *Expression of inducible nitric oxide synthase in human bronchial epithelial cells.* Biochem Biophys Res Commun 1994; 203: 209-218.
5. Kharitonov SA, Barnes PJ. *Clinical aspects of exhaled nitric oxide.* Eur Respir J 2000; 16: 781-792.
6. Kharitonov SA, Donnelly LE, Montuschi P, et al. *Dose-dependent onset and cessation of action of inhaled budesonide on exhaled nitric oxide and symptoms in mild asthma.* Thorax 2002; 57: 889-896.
7. Jakakanon A, Lim S, Kharitonov SA, et al. *Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma.* Thorax 1998; 53: 91-95.
8. Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. *Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial.* Lancet 2002; 360: 1715-1721.
9. Rosias PP, Dompeling E, Dentener MA, et al. *Childhood Asthma: Exhaled markers of airway inflammation, asthma control score, and lung function tests.* Pediatric Pulmonol 2004; 38: 107-114.
10. Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, et al. *Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial.* Am J Resp Crit Care Medicine 2008; 372: 1065-1072.
11. Menzies D, Nair A, Lipworth BJ. *Portable exhaled nitric oxide measurement: comparison with the "gold standard" technique.* Chest 2007, 131: 410-414.
12. McGill C, Malik G, Turner SW. *Validation of a hand-held exhaled nitric oxide analyzer for use in children.* Pediatr Pulmonol 2006, 41: 1053-1057.
13. Alving K, Malinovschi A. *Basic aspects of exhaled nitric oxide.* Eur Resp Mon 2010, 49: 1-31.
14. Singer F, Latzin P. *Exhaled nitric oxide in infants: a marker of inflammation?* Eur Resp Mon 2010, 49: 56-70.

Monitorare il wheezing?

Monitoring the wheezing: respiratory "Holter"?

Parole chiave: bambini, wheezing, suoni respiratori, analisi acustica, test di provocazione bronchiale, FEV₁, asma notturno

Keywords: children, wheezing, respiratory sounds, acoustic analysis, bronchial provocation, FEV₁, nocturnal asthma

Riassunto. Il wheezing o respiro sibilante è la manifestazione acustica dell'ostruzione delle vie aeree, sintomo tipico dell'asma. L'auscultazione toracica resta uno dei più importanti mezzi di valutazione diagnostica nella patologia asmatica: bambini asmatici possono presentare una disfunzione delle vie aeree anche quando sono apparentemente asintomatici indicando spesso che il loro trattamento a lungo termine non è ottimale. L'analisi acustica può essere considerata un parametro clinico non invasivo ed utile per valutare sia l'infiammazione delle vie aeree che la limitazione del flusso aereo nei pazienti asmatici. Il monitoraggio del wheezing attraverso differenti sensori piezoelettrici è un metodo pratico per definire l'attività dell'asma nei bambini, eseguibile anche durante prove da sforzo o farmacologiche o per valutare i sintomi notturni. Tale analisi correla bene con gli indici standardizzati della valutazione dell'asma come la spirometria e lo score clinico e può essere validata anche per definire l'efficacia del trattamento.

Accettato per la pubblicazione il 29 ottobre 2010.

Corrispondenza: Diego Peroni, Clinica Pediatrica, Policlinico "G.B. Rossi", P.le Scuro 10, 37134 Verona;
e-mail: diego.peroni@ospedaleuniverona.it

Definizione di wheezing

Il *wheezing*, sintomo abbastanza comune nell'infanzia, specialmente nei primi anni di vita, è un termine onomatopoeico difficile da tradurre, ma genericamente descritto come 'sibilo' o 'fischio espiratorio'. Esso è generato dalla turbolenza del flusso aereo attraverso i bronchi ed è dovuto ad un restringimento delle vie aeree intratoraciche o ad ostruzione bronchiale con conseguente limitazione del flusso aereo [1-2]. Infatti, la letteratura inglese tende a sostituire la definizione di "asma" con quella di "wheezing", dato che l'asma rappresenta la causa più frequente di *wheezing* al di là del periodo neonatale [3].

Stabilire l'esatta prevalenza del *wheezing*, comunque, è problematico poiché tale stima risente di alcuni fattori confondenti; ad esempio, la percezione del *wheezing* da parte di genitori e medici cambia con il tempo, i medici diagnosticano asma spesso troppo velocemente, ed il *wheezing* non è un sintomo omogeneo descritto allo stesso modo nelle diverse lingue [4].

Un termine spesso frequentemente descritto nelle popolazioni asiatiche come sinonimo del *wheezing* è "squeaking" che più correttamente invece può essere tradotto come 'cigolio'. Il *wheezing* può essere definito come un 'suono continuo acuto con una qualità musicale emesso dalla gabbia toracica durante l'inspirazione' ed è soltanto una delle diverse forme di respirazione rumorosa nei bambini in età prescolare [5]. A tal riguardo, ci sono parecchi studi che, valutando l'aspetto sonoro del *wheezing*, dimostrano che i genitori spesso non sono in grado di identificare la natura e le caratteristiche del *wheezing* e ciò può essere motivo di difficoltà o ritardo nella diagnosi. I genitori usano il termine *wheezing* per descrivere una serie di rumori respiratori udibili, alcuni lo interpretano come un suono che mima un cigolio, un fischio o *gasping*, altri lo definiscono come un diverso modo di respirare (frequenza), altri lo paragonano alla tosse [6].

Molti neonati e bambini con respiro rumoroso descritto dai genitori come *wheezing* invece producono un suono conosciuto nei paesi anglosassoni come “ruttle”, “rattle”, “ranckle”, termini che, in lingua italiana possono essere tradotti come ‘rantoli’, ma perdono le sfumature sonore della lingua inglese.

Secondo Elpick i genitori utilizzano il termine “wheeze” per descrivere diverse forme di rumori respiratori, incluso i rantoli e se non direttamente specificato di descrivere il rumore in dettaglio, il termine “ruttle” viene pronunciato da quei genitori che sono venuti a contatto con l’ospedale, forse perché condizionati dal termine utilizzato dallo staff medico. In questo studio, la parola più utilizzata per descrivere il rumore respiratorio emesso dal bambino era *wheeze*, la seconda *ruttle*, *rattle*, *ranckle*, altri erano il ruggito di una tigre, il rumore di un labrador, di un piccolo maiale [5].

In un altro studio, veniva chiesto di riconoscere i suoni respiratori solo dopo aver definito il *wheezing*, descritto come un suono acuto tipo fischio o cigolio emesso dal torace e non dalla gola, condizione importante per differenziarlo dal rantolo, che invece è più basso in altezza con qualità di crepitio e privo di ogni caratteristica musicale [6].

Alcuni autori hanno dimostrato che i suoni respiratori possono essere classificati come *wheeze* o rumori diversi dal *wheeze* (stridore, russare) anche in base alle locazioni possibili (torace, naso e gola), in tal modo i genitori risultavano più affidabili nella corretta identificazione rispetto al chiedere se fosse *wheeze* o no [7]. Alcuni genitori utilizzano il termine “whistle” ovvero ‘fischio’ per descrivere un *wheeze* che proviene dal torace e non dalla gola [8].

Parecchi studi infatti hanno dimostrato che in assenza di un gold standard per la definizione dei suoni respiratori nei bambini piccoli, la terminologia è parecchio confusa sia per il personale medico che per i genitori [9]. Cane *et alii* identificarono meno del 50% di concordanza tra medici e genitori nel riportare il *wheezing* e l’asma, solo nel 59% (vs 68% secondo Lee *et alii*) dopo una dimostrazione mediante video [8, 10]. Pertanto, è necessario che il *wheezing* venga confermato da una figura professionale, tenendo in considerazione che non tutti sono ugualmente in grado di determinarne la severità [11].

Analisi acustica

L’auscultazione toracica è un importante strumento nella valutazione e nel management dell’asma bronchiale basandosi sul presupposto che le modifiche dei suoni respiratori si verificano per l’esacerbazione di limitazione/ostruzione del flusso. Nella pratica clinica, può capitare che il bambino non respiri abbastanza profondamente perché i suoni polmonari vengano auscultati chiaramente, quindi bisogna invitarlo ad eseguire pochi respiri ma più profondi e continuare l’auscultazione per un maggiore periodo di tempo.

Oltre ad identificare se il *wheeze* è presente, è necessario capire se esso è inspiratorio, espiratorio o misto, se è auscultato per oltre tre respiri. Può essere utile valutare anche la frequenza cardiaca, la frequenza respiratoria e la saturazione soprattutto se il bambino presenta tosse.

Date queste difficoltà semeiologiche, molti autori hanno scelto di documentare il *wheezing* mediante differenti metodiche di analisi acustica e compararle con la valutazione clinica [5].

La registrazione e l’analisi dei suoni respiratori, anche se non in tutti gli studi, viene generalmente condotta secondo metodiche standardizzate (*Computerized Respiratory Sounds Analysis - CORSA*) [12].

I segnali acustici respiratori sono registrati da cinque sensori di contatto piezoelettrici mediante fonopneumografia (P.....P.....G.....) - PPG applicati sulla trachea, sopra il giugulo, sulle ascelle bilateralmente e su entrambe le basi polmonari. In tal modo, i sensori posizionati in corrispondenza della parete anteriore del torace sono in grado di registrare i suoni polmonari, quelli in regione ascellare registrano la respirazione mediante l’impedenza [11]. I sensori, inoltre, sono posizionati con adesivi in modo da ridurre l’interferenza dell’ambiente ed eliminare i rumori ambientali. I suoni polmonari sono simultaneamente e continuamente registrati ed analizzati attraverso i sensori utilizzando tutti i dati ricevuti. Con altre metodiche, i sensori acustici sono posizionati in corrispondenza di ogni lobo polmonare superiore e una cintura di induttanza è posizionata intorno al torace per registrare la fase della respirazione (particolarmente in corso di *challenge*) [13]. La moderna PPG attraverso i suoi sensori acustici ha una frequenza che si estende fino a 4000 Hz e tali sensori sono comunque capaci di determinare anche episodi di *wheezing* di una maggiore

frequenza che non sarebbero altrimenti udibili con uno stetoscopio classico (Figura 1). L'individuazione del wheeze è eseguita utilizzando un algoritmo modificato di Fourier che dimostra avere una sensibilità del 91% ed una specificità del 89% nell'identificare il wheeze quando comparata con una corretta valutazione auscultatoria [14].

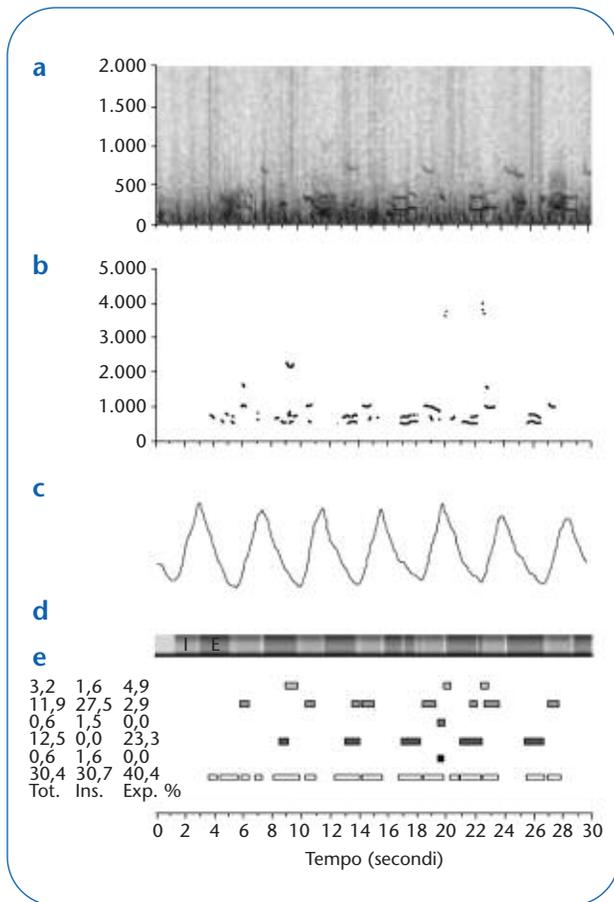


Figura 1 Monitoraggio Respiratorio: **a**, Sonogramma: mostra la frequenza dei wheezes in Hz versus il tempo; **b**, Wheezogram: identifica i wheezes in base ad un automatico algoritmo in 5 canali; **c**, Attività respiratoria mediante impedenza toracica. Frequenza respiratoria 14.1 atti respiratori al minuto; durata inspirazione 1.5 secondi, durata espirazione 2.7 secondi; rapporto inspirazione/espirazione: 0.6; **d**, Identificazione delle fasi inspiratorie (grigio chiaro) e espiratorie (grigio scuro); **e**, Vettore acustico: identifica i wheezes in base al tempo nei differenti canali (prima fila: fischi o whistles tracheali; seconda fila: wheezes tracheali; terza fila: base polmonare destra; quarta fila: base polmonare sinistra; quinta fila: regione ascellare destra; sesta fila: regione ascellare sinistra). Sono inoltre mostrati i tempi totali in percentuale dei wheeze inspiratori (Ins) ed espiratori (Exp). Da Bentur L, Beck R, Shinawi M, Naveh T, Gavrieli N. Wheeze monitoring in children for assessment of nocturnal asthma and response to therapy. Eur Respir J 2003; 21:621-626.

La definizione acustica del "wheeze" usata dall'algoritmo computerizzato è limitata dal range di frequenza di 150 a 800 Hz ed il "wheeze" monofonico inspiratorio non è incluso. I limiti superiori di sensibilità di un moderno stetoscopio sono di circa 1000 Hz [15]. In altri studi, l'algoritmo per l'identificazione del wheeze identificava suoni respiratori in un range di frequenza tra 80 e 4800 Hz nel canale tracheale e 80 a 2400 Hz nei canali della parete toracica. Questi range di frequenza includono anche wheeze e **ronchi???** di più bassa frequenza.

In un altro studio, la frequenza registrata era compresa tra 200-800 Hz ed i suoni erano espiratori polifonici o monofonici o polifonici inspiratori di carattere. Nei soggetti con normale funzionalità polmonare, il range di frequenza dei suoni respiratori vescicolari si estendeva a 1000 Hz, la maggiore quota di suoni si trovava tra 60 e 600 Hz [16]. Altri suoni come il wheezing e lo stridore potevano talvolta essere registrati ad una frequenza di circa 2000 Hz. Secondo altri studi, vi era una buona correlazione tra la valutazione del wheeze da parte del pediatra e la registrazione acustica con una sensibilità del 100% ed una specificità del 91% [17].

Dei rumori acustici inspiratori, il pediatra correttamente identificava il wheeze come inspiratorio nel 82% e presentava errori di fase nel 18%, mentre i risultati per i rumori espiratori erano migliori (94% e 6% rispettivamente). Falsi positivi potevano essere legati o ad un respiro paradossale o potevano essere legati all'errore umano piuttosto che all'errore del computer [17].

Usando la pletismografia è possibile anche distinguere meglio i due suoni maggiormente uditi nella valutazione di un bambino (ad esempio, wheeze vs rattle). Le proprietà acustiche dei due suoni possono essere distinte poiché il wheeze è caratterizzato da un'onda sinusoidale con uno o più distinti picchi allo spettro sonoro, mentre il rattle o ranto è rappresentato da un'onda irregolare sinusoidale con diffusi picchi allo spettro sonoro e con un'incrementata intensità sonora alla frequenza di 600 Hz [18] (Figura 2).

Molte caratteristiche dei wheezing come il range di frequenza, l'ampiezza, il numero dei suoni simultanei, la durata e la distribuzione toracica possono essere registrati e misurati, ma il parametro che meglio correla con altri indici clinici di severità dell'asma è la durata del wheezing [19]. La percentuale

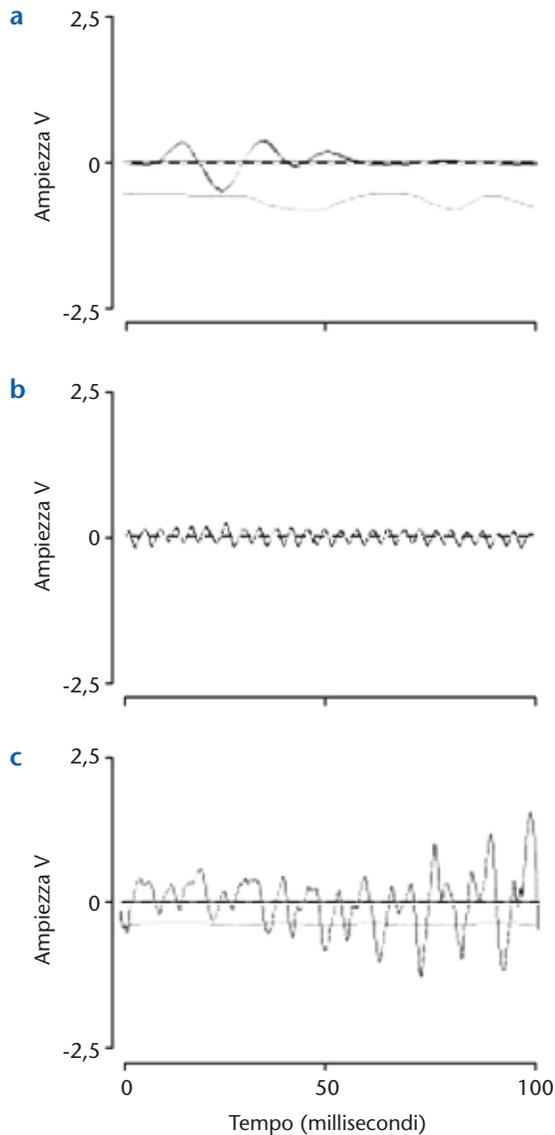


Figura 2 Display onde sonore. **a**, normale registrazione; **b**, wheeze con pattern sinusoidale caratteristico **c**, rattle (rattolo) con pattern irregolare non sinusoidale. Modificata da [19].

di wheeze può essere quantificata in tempo reale come percentuale di tempo di wheezing durante il tempo totale sia in fase inspiratoria che espiratoria (T_{wz}/T_{tot} , dove T_{wz} è il tempo in cui è presente il wheezing mentre T_{tot} è il tempo totale della respirazione registrata). Dunque la percentuale di wheezing è la frazione di suono respiratorio occupato dal wheezing, non necessariamente della stessa altezza del wheeze [11].



Figura 3 Wheezometro: il termometro dell'asma. Modificata da [12].

In commercio, esistono differenti dispositivi di registrazione del wheezing, alcuni tascabili, a batteria che permettono di seguire il paziente nel tempo nel proprio ambiente, di giorno, di notte fino a 24 ore (Figura 3).

L'analisi acustica è quindi l'equivalente di uno stetoscopio intelligente dove le informazioni sono registrate in modo molto preciso, ma hanno la stessa limitazione di uno stetoscopio se utilizzate come unico strumento di valutazione del bambino. Infatti non ci sono dati su bambini normali per escludere la possibilità che l'analisi acustica sopravvaluti i suoni e che tali rumori registrati siano privi di conseguenze cliniche.

Spirometria e analisi acustica

La spirometria costituisce la modalità più semplice e la più utilizzata nella pratica clinica per lo studio della funzionalità respiratoria, in quanto l'infiammazione cronica delle vie aeree tipica dell'asma bronchiale conduce a cambiamenti nella struttura delle vie aeree e limitazione del flusso [20]. La spirometria, tuttavia, richiede una collaborazione attiva. Nei bambini più piccoli, è difficile eseguire test di funzionalità polmonare. L'analisi dei "suoni respiratori" usando una spettrografia sonora mostra una correlazione tra la più alta frequenza dei respiri inspiratori e la limitazione

del flusso aereo determinato sulla spirometria in bambini asmatici stabili, dimostrando che l'analisi dei suoni respiratori può essere un parametro clinico, utile e non invasivo.

Habukawa *et alii* investigarono se la disfunzione delle vie aeree potesse essere rilevata nei bambini asmatici asintomatici, analizzando i suoni respiratori [21]. In questo studio, venivano analizzati i suoni respiratori di bambini asmatici asintomatici e le caratteristiche della più alta frequenza di suoni respiratori inspiratori (H..... F..... I..... - HFI) e dei suoni espiratori (H..... F..... E..... - HFE), comparandoli con la funzionalità polmonare. Con questa metodica, i suoni respiratori venivano registrati usando un microfono tenuto in mano per più di dieci secondi a livello del secondo spazio intercostale lungo la linea medio-clavicolare sulla superficie anteriore del torace. Nello studio di Habukawa, esaminando bambini più grandi capaci di eseguire test di funzionalità polmonare, è stato possibile correlare i suoni respiratori con la funzionalità polmonare, dimostrando che incrementi di HFI e HFE riflettevano una diminuzione della percentuale di FEF₅₀ e di FEF₇₅ che sono parametri di disfunzione delle piccole vie aeree ma non della percentuale di FVC, FEV₁/FVC o di PEF [21].

La frequenza dei suoni respiratori diveniva maggiore in caso di presenza di iperreattività delle vie aeree nei pazienti asmatici; dopo broncodilatazione, la frequenza più alta dei suoni respiratori diventava più debole [22].

Con il restringimento delle vie aeree, altri fattori possono condurre alla presenza di suoni respiratori di maggiore frequenza. L'accelerazione del flusso di gas attraverso il lume più stretto induce oscillazioni della parte delle vie aeree. L'altezza dei suoni respiratori dipende dall'elasticità della parete delle vie aeree e dalla velocità del flusso ma non dalla lunghezza o misura delle vie aeree [23]. Il restringimento delle vie aeree è più severo nei pazienti con *wheezing* o altri suoni respiratori acuti piuttosto che *wheezing* di bassa tonalità [24]. Incremento di HFI e HFE sono legati al restringimento delle vie aeree ed al simultaneo incremento nella velocità del flusso delle vie aeree. In una normale respirazione tranquilla, i suoni respiratori inspiratori sono più alti e più forti di quelli espiratori (suoni bronco vescicolari) così che HFI è maggiore di HFE. Quando i pazienti hanno un'inflammatione delle vie aeree ma non *wheezing* sia HFE che HFI sono più alte del

normale, sebbene HFI sia maggiore di HFE. Nello studio di Habukawa era evidente come HFI avesse una migliore correlazione con la percentuale di FEF₅₀, FEF₇₅ e FEV₁/FVC rispetto all'HFE [25]. Il *wheeze* nei soggetti asmatici si verifica solo quando le vie aeree sono ostruite a tal punto da causare una limitazione del flusso aereo. In queste circostanze, i test convenzionali di funzionalità respiratoria, così come la misurazione del volume espiratorio forzato in un secondo (FEV₁), mostrano un pattern ostruttivo. Non è chiaro, tuttavia, di quanto il FEV₁ debba cadere perché compaia il *wheeze* ed in che modo la gravità del *wheeze* sia in relazione con la riduzione della funzionalità respiratoria. Mc Fadden ha osservato che il *wheeze* scompariva quando il FEV₁ era di almeno il 63% rispetto al predetto normale per il paziente [26]. Noviski *et alii* dimostrarono che il *wheeze* si manifestava quando il FEV₁ era caduto in media del 33% rispetto ai valori di riferimento [27]. Spencer *et alii* hanno osservato che il *wheeze* udibile tramite auscultazione compariva quando il FEV₁ era caduto del 35%, mentre Kon *et alii* quando il FEV₁ era caduto del 31,4% [28-29]. Similmente Sanchez *et alii* e Springer *et alii* rilevarono che il *wheeze* appariva al termine di una prova quando il FEV₁ era caduto del 27,2 e 29,9% rispettivamente [30-31]. In questi studi, il FEV₁ di riferimento prima della prova era tra il 90 e 99% del predetto e basandosi sulla percentuale di caduta del FEV₁ in coloro che presentavano *wheeze* era stato possibile calcolare che in media il FEV₁ si era ridotto di circa il 65-70% rispetto al predetto.

In linea di massima molti studi concordano sul fatto che il *wheezing* lieve è udito quando il FEV₁ è approssimativamente al 55% del predetto, il *wheezing* è moderato quando l'FEV₁ è al 40% del predetto ed il *wheezing* è severo quando l'FEV₁ è approssimativamente al 25% del predetto con variazioni individuali peraltro consistenti [12, 24, 26, 32-33]. Ciò significa che è improbabile che il *wheeze* sia presente nei pazienti asmatici quando il loro FEV₁ è al di sopra del 65-75% del predetto così come l'assenza di *wheeze* durante la respirazione tranquilla non implica che il FEV₁ sia nella norma.

Analisi acustiva del *wheezing* e test di provocazione

Parecchi studi hanno dimostrato l'utilità della rilevazione acustica del *wheezing* come indice di iperresponsività bronchiale [34]. Negli adulti e nei bambini collaboranti di età superiore ai sei anni,

inizialmente si valutavano le prove spirometriche della funzionalità polmonare e l'*endpoint* è definito come la concentrazione di agente capace di causare una caduta del 20% del volume espiratorio forzato in un secondo (FEV_1) dal livello basale (PC_{20}). Nei bambini più piccoli, incapaci di eseguire la spirometria, la risposta al challenge può essere valutata con l'auscultazione polmonare per identificare *wheezing* con o senza lieve ipossia e tachipnea [35-36]. Questa concentrazione dell'agente utilizzato nel challenge è stata definita come PC_{wheeze} . Nei bambini in grado di eseguire la spirometria vi è una buona correlazione tra PC_{20} e PC_{wheeze} [27].

I gradi di score del challenge erano: score 0 (no *wheeze*), score 1: $T_{wz}/T_{tot} < 10\%$, score 2 $T_{wz}/T_{tot} > 10\%$ ma $< 50\%$, score 3 $T_{wz}/T_{tot} > 50\%$ [12].

Ci sono alcune controversie che riguardano la sensibilità del metodo auscultatorio per identificare il *wheezing* dopo la nebulizzazione con metacolina nei bambini piccoli. Wilson *et alii* riportarono che solo il 16% dei bambini di cinque anni presentavano *wheezing* alla concentrazione finale di metacolina [37]. Sprikkelman *et alii*, nella popolazione di bambini studiati di età compresa tra 8 e 15 anni identificarono il *wheeze* solo nel 33% dei bambini con un challenge positivo ai test di funzionalità polmonare, ma in un successivo studio gli stessi autori mostrarono il *wheeze* solo o insieme ad altri segni nel 88% dei challenge positivi [38]. Young *et alii* in bambini di età media 26,5 mesi erano in grado di registrare il *wheezing* all'*endpoint* finale nel 90% dei casi, mentre Godfrey *et alii*, in bambini di età media 4,3 anni, registravano il *wheeze* solo o insieme ad altri suoni nell'81% dei casi [31, 39]. In tutti questi studi la presenza o l'assenza del *wheezing* era determinata dal medico per mezzo dell'auscultazione toracica e mediante un nastro di registrazione dei suoni polmonari. Correlando il *wheezing* misurato mediante tecniche acustiche con i cambiamenti della funzione polmonare durante il challenge bronchiale in bambini oltre i sei anni di età, Sanchez *et alii* trovarono una correlazione significativa tra la concentrazione di metacolina che determinava *wheezing* acustico e la PC_{20} in soggetti nei quali sia il *wheeze* che la caduta della funzione polmonare era dimostrata [30]. Nello studio di Springer *et alii* il *wheeze* auscultato da solo o in combinazione con la desaturazione ($>5\%$) o la tachipnea ($>50\%$) appariva nell'81% dei bambini, sebbene l'incidenza di desaturazione

e tachipnea in combinazione con il *wheeze* fosse lievemente più alta [31].

La principale difficoltà nel valutare il risultato del challenge bronchiale in bambini di età inferiore ai sei anni è l'assenza di un gold standard con il quale compararlo [40].

Godfrey *et alii* utilizzarono il challenge bronchiale per valutare la correlazione tra l'auscultazione toracica, l'analisi acustica, la frequenza respiratoria e la saturazione di ossigeno. Lo stetoscopio veniva utilizzato per almeno cinque respiri tra 15-60 secondi dopo la fine di ogni periodo di nebulizzazione. Il challenge era considerato positivo se il *wheezing* era presente per almeno cinque respiri, anche non consecutivi, auscultati in uno o entrambi i polmoni, se c'era una caduta della saturazione di almeno il 5% del basale o un incremento della frequenza respiratoria maggiore del 50% del basale. Anche con tale metodica, il parametro valutato era la percentuale di *wheeze* (tempo totale di *wheeze*/tempo totale). Una percentuale di *wheeze* ($Wz\%$) superiore al 10% veniva considerata come *endpoint* positivo di provocazione bronchiale nell'identificazione automatica del *wheeze* [41].

Da tali studi emerge che nonostante il *wheezing* nei pazienti con asma sia tradizionalmente descritto soprattutto espiratorio, con un carattere polifonico o musicale, il *wheezing* identificato durante il challenge era spesso monofonico ed inspiratorio, suggerendo che il *wheezing* inspiratorio isolato durante un challenge bronchiale possa indicare l'inizio della risposta, che progredisce verso un più severo *wheeze* nel momento in cui si sviluppa la risposta (42).

Questo implica che un'auscultazione continua o meglio l'analisi dei suoni polmonari dovrebbe essere migliore per la valutazione del challenge piuttosto che un'auscultazione intermittente dopo che l'inalazione è completa. La capacità di misurare il *wheeze* tramite mezzi acustici apre la possibilità per migliorare le performance di questo tipo di provocazione bronchiale, in quanto potrebbe essere sviluppato un adeguato algoritmo per la determinazione del *wheeze*.

In conclusione, la registrazione e l'analisi acustica dei suoni polmonari è un metodo pratico e affidabile per la valutazione del challenge bronchiale nei bambini in età prescolare [14].

I vantaggi dell'analisi acustica durante il challenge sono rappresentati dalla brevità del challenge e riduzione della dose del farmaco nei soggetti nei

quali il wheeze si sviluppava prima che si raggiungesse un significativo decremento del FEV₁.

L'inclusione delle caratteristiche del wheeze evita di eseguire il challenge in tutti i soggetti in cui si evidenzia il wheeze prima del challenge, come nella pratica clinica [41].

Il principale svantaggio è invece rappresentato dalla necessità di registrare vari parametri di confronto. Comunque la determinazione del wheeze è semplice e veloce da eseguire e non richiede alcuna collaborazione del soggetto. Inoltre aggiungere un altro test (caratteristiche del wheeze) potrebbe davvero incrementare la sensibilità del challenge per identificare l'iper-responsività delle vie aeree [43].

Wheezing notturno ed analisi acustica

Gli attacchi asmatici sono più comuni di notte, e la maggior parte delle morti per asma si verifica tra la mezzanotte e le 8 del mattino [44-45]. L'asma notturno è riportato nel 47-75% dei pazienti con asma in differenti studi [46] ed è legato alla ridotta funzione polmonare al risveglio secondo il termine "morning dipping" coniato da Turner-Warwick [47]. Inoltre, molti studi indicano che il grado di severità dell'asma al risveglio rifletta la severità dell'asma, tanto che le esacerbazioni notturne dell'asma sono considerate un importante criterio per definire la severità dell'asma secondo le linee guida internazionali GINA [48].

I pazienti con asma notturno spesso non si svegliano finché le vie aeree non sono severamente ostruite. La broncocostrizione nei pazienti asmatici è stata valutata con differenti test, quali la misura della resistenza delle vie aeree [49] o una pletismografia corporea mentre il paziente è addormentato [50], o svegliando il paziente ogni due ore per eseguire test di funzionalità respiratoria [51] o eseguendo un lavaggio broncoalveolare alle 4 del mattino [52]. Questi studi dimostrano tutti come l'esatta consistenza del wheezing notturno sia sottostimata.

La necessità di riconoscere e trattare l'asma notturno è anche basata sull'osservazione che il miglioramento della qualità del sonno e della funzione psicologica diurna, ad esempio, la risoluzione di difficoltà comportamentali e di apprendimento, si verifica nei pazienti con asma notturno che sono trattati con successo [53].

Considerando che, come detto precedentemente, l'auscultazione del wheezing è uno strumento fondamentale per la valutazione della broncocostrizione

nell'asma [24], in quanto il wheezing in una respirazione non forzata è correlato con la severità dell'ostruzione bronchiale, molti autori hanno utilizzato la metodica di analisi acustica (registrando i suoni tracheali durante il sonno) per identificare il wheezing notturno nei soggetti asmatici [54].

In tale studi, venivano utilizzati sensori in miniatura con un microfono posizionati in una camera di gomma di 2 cm di diametro in corrispondenza del giugulo. La severità dei suoni tracheali nel wheezing era strettamente correlata con la broncocostrizione notturna legata alla resistenza delle vie aeree [55]. Tali dati evidenziano che molti pazienti con asma, definiti asintomatici, presentavano wheezing notturno come dimostrato anche dalla riduzione del PEF o picco di flusso espiratorio che si verificava verosimilmente di notte. Gli episodi di wheezing si presentavano sia in fase inspiratoria che espiratoria; quelli di più lunga durata erano inspiratori, mentre quelli di breve durata erano espiratori. I due parametri considerati erano NWC/N (definito dal numero totale di wheezing identificati durante un ISTSR (*Intermittent Sleep Tracheal Sounds Recording*) ovvero registrazione intermittente dei suoni tracheali), e NWC/H il numero totale di wheezing in un'ora. NWC/H era maggiore nei pazienti con sintomi soggettivi rispetto ai pazienti asintomatici, ma alcuni pazienti senza sintomi soggettivi presentavano un moderato incremento del NWC/H [55].

La broncocostrizione notturna può essere difficile da predire solo con indagini come l'auscultazione e le prove di funzionalità respiratorie eseguite durante il giorno, ma necessita di un metodo non invasivo per essere monitorata di notte [56]. Kiyokawa *et alii* dimostrarono che NWC era significativamente maggiore tra le 2:00 e le 5:00 del mattino rispetto alla mezzanotte in accordo a quanto dimostrato precedentemente, ovvero che il FEV₁ dei soggetti asmatici era più basso tra le 4:00 e le 6:00 del mattino [54] e la resistenza delle vie aeree maggiore tra le 3:00 e le 5:00 del mattino [57]. Nello studio di Boner *et alii*, è stata correlata la registrazione acustica del wheezing con un diario dell'asma in ogni notte, sintomi diurni e la limitazione dell'attività su una scala da 0 a 3 [58]. A tali parametri clinici, venivano comparati picco di flusso espiratorio e funzione polmonare per mezzo della spirometria. La percentuale di wheeze (Tw/Ttot) era calcolata continuamente minuto per minuto, in una sorta di misurazione "Holter", e la

strumentazione era in grado di accettare suoni musicali monofonici o polifonici con la durata minima di 100 ms in accordo alle linee guida standardizzate dell'European Respiratory Society Task Force [13]. Vi era una correlazione significativa tra il *wheezing* notturno ed il diario dei sintomi, così come tra il *wheezing* notturno e il PEF. Considerando che il *wheezing* notturno può essere spesso episodico durante la notte, non sempre i sintomi notturni venivano riportati dai bambini. Infatti sebbene la durata totale degli episodi di *wheeze* notturno fosse correlata al diario dei sintomi, la severità degli episodi non era legata al diario dei sintomi notturni. In tale studio, è stata valutata una frequenza sotto 1200 Hz per approssimare il range dei suoni uditi a quello di uno stetoscopio regolare, anche se sono state identificate frequenze di circa 4000 Hz e una piccola quantità di frequenze addizionali maggiori che non possono essere udite con un regolare stetoscopio [58].

Nello studio di Bentur *et alii* su sedici adolescenti sono stati ottenuti gli stessi risultati, dimostrando che la maggior parte dei pazienti asintomatici presentavano un *wheezing* notturno ed un decremento significativo del FEV₁ (<60% del valore predetto) [59]. Tuttavia in quest'ultimo studio venivano registrati solo frequenze più basse degli 800 Hz, riducendo al 20% dal 29% circa gli episodi di *wheeze* registrati, rispetto a quando si considera invece una frequenza di 1200 Hz.

In un altro studio, una variazione diurna maggiore del 15% del FEV₁ o picco di flusso espiratorio ("morning dip") e i sintomi diurni evidenziati nel diario personale del bambino sono stati usati come metodo quantitativo ed obiettivo, anche indiretto per valutare la severità dell'asma. Il FEV₁ dei pazienti asmatici era circa del 31% più basso nella prima parte della mattina rispetto al pomeriggio, ma nessuna modifica né della frequenza respiratoria che della durata espiratoria era evidenziata durante la notte [60].

Altri studi sono stati effettuati con metodiche invasive, ad esempio la misura della resistenza polmonare utilizzando un palloncino esofageo ed una maschera facciale contenente un pneumotacografo in un piccolo numero di pazienti selezionati specificatamente per le esacerbazioni dei sintomi notturni, dimostrando un incremento della resistenza polmonare durante la notte [57]. Tali autori correlarono l'analisi acustica dei suoni tracheali con la misura della resistenza polmonare, evidenziando

che alla presenza di *wheeze* notturno si accompagnava un incremento della resistenza polmonare. Tale metodica pare essere evidentemente poco applicabile alla pratica clinica. Inoltre svegliare il paziente per eseguire le prove di funzionalità respiratoria oltre ad essere una condizione fastidiosa, altera la qualità del test; è stato dimostrato che la resistenza delle vie aeree è maggiore nel paziente addormentato rispetto al paziente che viene mantenuto sveglio in posizione supina [55].

Quindi può essere utile l'identificazione notturna del *wheezing* mediante metodiche di registrazione sonora, considerando che le modifiche della broncoostruzione sono lente, ovvero si verificano nell'arco di alcune ore.

Poiché il *wheezing* notturno è la manifestazione di un asma non controllato, il monitoraggio del *wheezing* notturno insieme ad altri parametri (ad esempio, diario dei sintomi) è un metodo pratico e non invasivo per valutare l'attività dell'asma nei bambini e la risposta alla terapia [15].

In uno studio non disegnato come trial terapeutico ma il cui scopo era di valutare l'utilità del monitoraggio del *wheezing* notturno nella valutazione dell'asma, è stata dimostrata anche la risposta alla terapia con montelukast [61]. Gli autori trovarono un sostanziale e significativo declino nell'attività del *wheezing* e una risoluzione dei sintomi, il 75% di questi pazienti presentava un calo del *wheezing* notturno, risultato confermato anche da un altro studio [62].

Conclusioni

Il *wheezing* è un termine difficile sia da tradurre che da interpretare da parte dei genitori e talvolta anche dal personale sanitario, ma la sua corretta identificazione appare fondamentale nella gestione del bambino asmatico.

Comprendere quali "rumori respiratori" emettano i bambini e come i genitori interpretino tali suoni è un passaggio fondamentale nella diagnosi clinica dell'asma bronchiale.

In aiuto alla semeiotica, purtroppo oggi non molto applicata, l'analisi acustica strumentale non invasiva, mediante sensori piezoelettrici posizionati sulla superficie toracica, permette non solo di auscultare i suoni, ma anche di quantificarli nel tempo e registrarli. Parecchi studi infatti dimostrano l'applicazione dell'analisi acustica nella valutazione iniziale del bambino, durante i test di provocazione bronchiale, durante la notte e infine come monitoraggio della terapia.

Bibliografia

1. Pasterkamp H, Carson C, Daien D, Oh Y. *Digital respirosography: new images of lung sounds*. Chest 1989; 96: 1405-1412.
2. Gavriely N. *Breath sounds*. In: *Methodology*. CRC Press: Boca Raton, FL, 1995.
3. Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods*. Eur Respir J 1995; 8: 483-491.
4. Burney P, Chinn S. *Developing a new questionnaire for measuring the prevalence and distribution of asthma*. Chest 1987; 91: S79-S83.
5. Elphick HE, Sherlock P, Foxall G, et al. *Survey of respiratory sounds in infants*. Arch Dis Child 2001; 84: 35-39.
6. Michel G, Silverman M, Strippoli MP. *Parental understanding of wheeze and its impact on asthma prevalence estimates*. Eur Respir J 2006; 28: 1124-1130.
7. Cane RS, McKenzie SA. *Parents' interpretations of children's respiratory symptoms on video*. Arch Dis Child 2001; 84: 31-34.
8. Cane RS, Ranganathan SC, McKenzie SA. *What do parents of wheezy children understand by "wheeze"?* Arch Dis Child 2000; 82: 327-332.
9. Ostergaard MS. *Childhood asthma: parent's perspective. A qualitative interview study*. Fam Pract 1998; 15: 153-157.
10. Lee H, Arroyo A, Rosenfeld W. *Parents' evaluation of wheezing in their children with asthma*. Chest 1996; 109: 91-93.
11. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. *Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma*. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 697-704.
12. Levy ML, Godfrey S, Irving CS, et al. *Wheeze detection: recordings vs assessment of physician and parent*. J Asthma 2004; 41: 845-853.
13. Earis JE, Sovijarvi ARA, Venderskoot J. *ERS Task Force report: Computerized Respiratory Sounds analysis (CORSA); recommended standards for terms and technique*. Eur Respir Rev 2000; 10: 585-649.
14. Godfrey S, Cohen S, Avital A, et al. *Timing and nature of wheezing at the endpoint of a bronchial challenge in preschool children*. Pediatric Pulmonology 2005; 39: 262-267.
15. Bentur L, Beck R, Shinawi M. *Wheeze monitoring in children for assessment of nocturnal asthma and response to therapy*. Eur Respir J 2003; 21: 621-626.
16. Abella M, Formolo J, Penney DG. *Comparison of the acoustic properties of six popular stethoscopes*. J Acoust Soc Am 1992; 91: 2224-2228.
17. Pasterkamp H, Kraman SS, Wodicka GR. *Respiratory sounds-advances beyond the stethoscope*. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 974-987.
18. Godfrey S, Uwytyed K, Springer C, et al. *Is clinical wheezing reliable as the endpoint for bronchial challenges in preschool children?* Pediatr Pulmonology 2004; 37: 193-200.
19. Elphick HE, Ritson S, Rodgers H, et al. *When a "wheeze" is not a wheeze: acoustic analysis of breath sounds in infants*. Eur Respir J 2000; 16: 593-597.
20. Baughman RP, Loudon RG. *Lung sound analysis for continuous evaluation of air flow obstruction in asthma*. Chest 1985; 88: 364-368.
21. Habukawa C, Nagasaka Y, Takemura T. *High-pitched breath sounds indicate airflow limitation in asymptomatic asthmatic children*. Respirology 2009; 14: 399-403.
22. Malmberg LP, Sorva R, Sovijarvi AR. *Frequency distribution of breath sounds as an indicator of bronchoconstriction during histamine challenge test in asthmatic children*. Pediatr Pulmonol 1994; 18: 170-177.
23. Meslier N, Charbonneau G, Racineux JL. *Wheezes*. Eur Respir J 1995; 8: 1942-1948.
24. Shim CS, Williams MH. *Relationship of wheezing to the severity of obstruction in asthma*. Arch Intern Med 1983; 143: 890-892.
25. Nagasaka Y, Yasuda S, Shimoda T, et al. *Sound spectrogram analysis of vesicular and bronchovesicular breath sound in asymptomatic asthmatic subjects*. Respirology 2006; 11 (Suppl. 5): A143.

- 26.** McFadden ER, Kiser R, De Groot J. *Acute bronchial asthma. Relations between clinical and physiological manifestations.* N Engl J Med 1973; 288: 221-225.
- 27.** Novski N, Cohen L, Springer C, et al. *Bronchial provocation determined by breath sounds compared with lung function.* Arch Dis Child 1991; 66: 952-955.
- 28.** Spence DP, Bentley S, Evans DH, et al. *Effect of metacholine induce bronchoconstriction on the spectral characteristics of breath sounds in asthma.* Thorax 1992; 47: 680-683.
- 29.** Koh YY, Chae A, Main KU. *Cough variant asthma is associated with higher wheezing threshold than classic asthma.* Clin Expert Allergy 1993; 23: 696-701.
- 30.** Sanchez I, Avital A, Wong I, et al. *Acoustic vs spirometric assessment of bronchial responsiveness to methacoline in children.* Pediatric Pulmonology 1993; 15: 28-35.
- 31.** Springer C, Godfrey S, Pichard E, et al. *Efficacy and safety of methacholine bronchial challenge performed by auscultation in young asthmatic children.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 163: 857-860.
- 32.** Commey JO, Levison H. *Physical signs in childhood asthma.* Pediatrics 1976; 58: 537-541.
- 33.** Kerem E, Canny G, Tibshirani R, et al. *Clinical physiologic correlation in acute asthma of childhood.* Pediatrics 1991; 87: 481-486.
- 34.** Avital A, Springer C, Bar Yishay E, et al. *Adenosine, methacoline and exercise challenges in children with asthma or pediatric chronic obstructive pulmonary disease.* Thorax 1995; 50: 511-516.
- 35.** Avital A, BarYishay E, Springer C, et al. *Bronchial provocation tests in young children using tracheal auscultation.* J Pediatr 1988; 112: 591-594.
- 36.** Avital A, Picard E, Uwyyed K, et al. *Comparison of adenosine 5 monophosphate and methacholine for the differentiation of asthma from chronic diseases with the use of the auscultative method in very young children.* J Pediatr 1995; 127: 438-440.
- 37.** Wilson NM, Bridge P, Phagoo SB, et al. *The measurement of methacoline responsiveness in 5 year old children : three methods compared.* Eur Respir J 1995; 8: 364-370.
- 38.** Sprikkelman AB, Grol MH, Lourens MS, et al. *Agreement between spirometry and tracheal auscultation in assessing bronchial responsiveness in asthmatic children.* Respire Med 1999; 93: 102-107.
- 39.** Yong SC, Smith CM, Wach R, et al. *Methacholine challenge in preschool children: Methacholine induced wheeze versus transcutaneous oximetry.* Eur Respir J 1999; 14: 1175-1178.
- 40.** Pasterkamp H, Counsunji-Araneta R, Oh Y, et al. *Chest surface mapping of lung sounds during methacholine challenge.* Pediatr Pulmonol 1997; 23: 21-30.
- 41.** Godfrey S, Uwyyed K, Springer C, Avital A. *Is clinical wheezing reliable as the endpoint for bronchial challenges in preschool children?* Pediatr Pulmonology 2004; 37: 193-200.
- 42.** Bentur L, Beck R, Berkowitz D et al. *Adenosine Bronchial Provocation with computerized wheeze detection in Young Infants with prolonged cough: correlation with long term follow up.* Chest 2004; 126: 1060-1065.
- 43.** Bohadana A, Michaely JP. *Does the inclusion of wheeze detection a san out come measure affect the interpretation of methacholine challenge tests? A study in Workers at Risk of Occupational Asthma.* Lung 2006; 184: 151-157.
- 44.** Dethlefsen U, *Ein Neues therapieprinzip bei natchlichem asthma.* Med Klin 1985; 80: 44-47.
- 45.** Turner-Warwick M. *Epidemiology of nocturnal asthma.* Am J Med 1988; 85: 6-8.
- 46.** Meijer GG. *Frequency of nocturnal symptoms in asthmatic children attending a hospital outpatient clinic.* Eur Respir J 1995; 8: 2076-2080.
- 47.** Turner-Warwick M. *On observing patterns of air flow obstruction in chronich asthma.* Br J Dis Chest 1977; 71: 73-86.
- 48.** *Global Strategy for asthma management and prevision.* Updated 2008. Available at www.ginasthma.org.
- 49.** Mackay TW. *Non adrenergic, non cholinergic nervous system and overnight air way calibre in asthmatic and normal subjects.* Lancet 1991; 338: 1289-1292.

- 50.** Ballard RD. *Influence of non REM sleep on inspiratory muscle activity and lung volume in asthmatic patients.* Am Rev Respir Dis 1993; 147: 880-886.
- 51.** D'Alonzo GE, Smolensky MH. *Twenty-four hours lung function in adult patients with asthma. Chronooptimized theophylline therapy once daily dosing in the evening versus conventional twice-daily dosing.* Am Rev Respir Dis 1990; 142: 84-90.
- 52.** Martin RJ. *Airway inflammation in nocturnal asthma.* Am Rev Respir Dis 1991; 143: 351-357.
- 53.** Weersink EJ. *Treatment of nocturnal air way obstruction improves daytime cognitive performance in asthmatics.* Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 1144-1150.
- 54.** Kiyokawa H. *Detection of nocturnal wheezing in bronchial asthma using intermittent sleep tracheal sounds recording.* Respiriology 1999; 4: 37-45.
- 55.** Lenclud C. *Evaluation of nocturnal bronchoconstriction by all night lung sound monitoring.* Thorax 1996; 51: 694-698.
- 56.** Staudinger HW. *Theophylline steady-state pharmacokinetics-recent concepts and their application in the chronotherapy of bronchial asthma.* In Lemmer B, Huller H (eds). *Clinical chronopharmacology.* Clin Pharmacol 1990; 6: 136-147.
- 57.** Bellia V, Cuttitta G. *Relationship of nocturnal bronchoconstriction to sleep stages.* Am Rev Respir Dis 1989; 140: 363-367.
- 58.** Boner A, Piacentini G, Peroni D et al. *Children with Nocturnal Asthma Wheeze Intermittently During Sleep.* Journal of Asthma 2010; 47: 290-294.
- 59.** Bentur L, Beck R, Irving CS, et al. *Nocturnal wheeze measurement in young asthmatics.* Pediatr Asthma Allergy Immunol 2004; 17: 191-197.
- 60.** Morgan AD, Douglas NJ. *Breathing patterns during sleep in patients with nocturnal asthma.* Thorax 1987; 42: 600-603.
- 61.** Gavriely N, Palty Y, Alroy G, et al. *Measurement and theory of wheezing breath sound.* J Appl Physiol 1984; 57: 481-492.
- 62.** Knorr B, Matz J, Bernstein JA. *Montelukast for chronic asthma in 6 to 14 year old children; a randomized, double blind trial.* JAMA 1998; 279: 1181-1186.

Laura Tenero, Giulia Paiola, Francesca Olivieri, Giorgio Piacentini

Clinica Pediatrica, Università di Verona

Un respiro... bollente (la temperatura dell'aria esalata)

Exhaled air temperature

Parole chiave: temperatura dell'aria esalata, asma, ossido nitrico esalato

Keywords: *exhaled air temperature, asthma, exhaled nitric oxide*

Riassunto. L'asma è una malattia infiammatoria delle vie aeree. Essendo il "calore" uno dei segni cardinali della flogosi, numerosi studi hanno valutato se la temperatura dell'aria esalata possa riflettere la risposta patologica delle vie aeree nell'asma bronchiale. È ipotizzabile che una notevole quantità di "calore" venga prodotta durante lo svolgimento delle diverse fasi dell'infiammazione e del rimodellamento delle vie aeree del soggetto con asma. L'insieme dei risultati ottenuti dagli studi fino ad oggi disponibili suggeriscono che la valutazione della temperatura dell'aria esalata possa rappresentare un indicatore composito di malattia in grado di riflettere non soltanto la componente infiammatoria ma anche quella relativa al rimodellamento delle vie aeree. Si può pertanto ipotizzare un ruolo pratico nella valutazione del controllo di malattia e nel monitoraggio della risposta alla terapia.

Accettato per la pubblicazione il 29 ottobre 2010.

Corrispondenza: Giorgio Piacentini, Clinica Pediatrica, Università di Verona;
e-mail: giorgio.piacentini@univr.it

Introduzione

Negli anni Sessanta, Heimlich, introducendo un capitolo sull'ipersensibilità asmatica, definiva l'asma come uno "stato morboso caratterizzato da un'ipersensibilità della trachea a stimoli di vario genere che si manifesta con difficoltà respiratoria causata da un restringimento generalizzato delle vie aeree" [1]. Ipotizzava che, alla base di questa malattia, vi fosse uno stato di ipereattività dell'organismo la cui natura, come già suggerito da Rackeman negli anni Trenta, "sembrerebbe analoga a quella di un'arma da fuoco carica. Si conoscono abbastanza bene le cause [...] che portano all'esplosione ma perché l'arma è carica? E da che cosa è costituita tale carica?".

Negli ultimi cinquant'anni alcune di queste domande hanno trovato delle risposte ed oggi sappiamo che, a livello delle vie aeree, la risposta asmatica è caratterizzata da infiammazione e rimodellamento della parete delle vie aeree stesse [2].

Le conoscenze attuali hanno risposto ad alcune domande che si poneva Heimlich ma hanno aperto

altrettanti nuovi ed ancora irrisolti quesiti. Tuttavia, guardando alla patologia asmatica attraverso la lente delle più recenti acquisizioni, le affermazioni di Heimlich e di Rackeman, sia pur relativamente recenti [1], possono risultare molto più anacronistiche rispetto alla descrizione che Celso aveva dato delle flogosi circa duemila anni fa (Celsus 30 a.C.-38 d.C.).

Infatti, osservando attraverso un broncoscopio le vie aeree di un asmatico risulta evidente come queste presentino un eritema diffuso e un turgore della mucosa che riflettono puntualmente due dei segni cardinali della flogosi descritti da Celso e cioè: "rubor, calor, tumor, dolor, functio lesa". Dei rimanenti caratteri, non è possibile ipotizzare un "dolore" delle vie aeree, mentre la "lesione funzionale" è ben nota in termini clinici e di fisiopatologia respiratoria. Sulla base di queste considerazioni, risulta spontaneo chiedersi se il quinto elemento della flogosi descritto da Celso, e cioè il "calore",

caratterizzi in qualche modo anche la risposta patologica delle vie aeree infiammate nell'asma bronchiale.

A livello istologico, l'infiammazione e il rimodellamento delle vie aeree nell'asma sono caratterizzate dal reclutamento di diverse cellule infiammatorie [3], in particolare eosinofili e linfociti, e nella riorganizzazione della parete bronchiale con deposizione di tessuto connettivo alterato e aumento della vascolarizzazione [4]. In particolare, l'alterazione della componente vascolare è caratterizzata da una complessa sequenza di eventi tra cui dilatazione delle arteriole, dei capillari e delle vene, aumento del flusso sanguigno con neoangiogenesi e della permeabilità vasale, e un processo essudativo della componente liquida, con conseguente "tumor" della parete stessa.

È ipotizzabile che una notevole quantità di calore venga prodotta durante lo svolgimento delle diverse fasi dell'infiammazione e del rimodellamento sia a causa dell'attività delle cellule infiammatorie stesse, che rilasciano innumerevoli mediatori con diversi effetti sul mantenimento e sull'amplificazione della flogosi, sia per l'iperafflusso ematico conseguente all'aumento della vascolarizzazione.

Metodiche per la valutazione della temperatura dell'aria esalata nell'asma

Negli ultimi dieci anni alcuni gruppi di ricerca hanno ipotizzato di sfruttare il "calore" risultante dai processi di infiammazione e di rimodellamento, come marcatore di malattia nell'asmatico [5-7]. La necessità di disporre di marcatori della flogosi facilmente applicabili alla pratica clinica rappresenta infatti un'esigenza che si è venuta a creare in parallelo allo sviluppo delle conoscenze sui meccanismi di base della malattia, per monitorarne più appropriatamente l'evoluzione, le riacutizzazioni e l'effetto degli interventi terapeutici.

Evidentemente, l'impiego di un parametro come la temperatura dell'aria esalata, relativamente semplice da misurare, potrebbe rivelarsi molto utile a livello pratico.

Nel 2002 sono stati pubblicati i primi studi che hanno riportato i risultati di due diversi approcci sperimentali volti ad approfondire l'ipotesi che il "calore" possa riflettere l'infiammazione delle vie aeree nell'asmatico [5-6].

Entrambi questi studi hanno considerato la curva della temperatura dell'aria esalata rapportandola a

indicatori validati dell'infiammazione asmatica, come l'ossido nitrico esalato.

La temperatura di un singolo atto espiratorio prolungato veniva misurata mediante un termometro di precisione, in grado di cogliere variazioni nell'ordine del centesimo di grado con estrema rapidità. In questo modo si otteneva una curva continua relativa ai livelli di temperatura dell'aria espirata molto simile a quella dei livelli di ossido nitrico esalato.

I due studi suddetti consideravano tuttavia un diverso approccio alla valutazione del risultato ottenuto [5-6].

Paredi e collaboratori, infatti si sono concentrati sulla rapidità di incremento della temperatura misurata nel corso dell'espirio ricorrendo, ai fini della caratterizzazione di questo parametro, ad una funzione matematica che descriveva appunto la fase incrementale dei valori di temperatura. Questo approccio si concentrava di fatto nei primi istanti dell'espirio, secondo l'ipotesi che più le vie aeree erano infiammate e maggiore doveva essere la rapidità con cui il plateau dei valori di temperatura veniva raggiunto [6]. Come si può notare in *Figura 1*, il calcolo proposto da questi autori rifletteva sostanzialmente la fase iniziale dell'espirio.

Piacentini e collaboratori, invece, avevano approcciato il problema ipotizzando che il valore di temperatura più interessante ai fini proposti fosse quello della fase terminale dell'espirio (*Figura 1*), con un parallelismo con i valori di ossido nitrico esalato, che vengono appunto misurati al plateau terminale della fase espiratoria [5].

Queste due metodiche, apparentemente molto simili essendo basate entrambe sulla curva di temperatura ottenuta da un singolo atto espiratorio, hanno rappresentato in realtà un importante stimolo per ulteriori approfondimenti di metodo. Nel 2009, Pifferi e collaboratori hanno confrontato le due metodiche di valutazione sopra descritte impiegando un approccio matematico e statistico molto approfondito [8]. Mediante l'analisi delle componenti principali (PCA) e l'impiego di un sistema di reti neurali, gli Autori di quest'ultimo studio hanno chiaramente dimostrato come il parametro di temperatura dell'aria esalata maggiormente indicativo di una risposta patologica a carico delle vie aeree di soggetti asmatici fosse proprio quello relativo al plateau di temperatura che si ottiene nella fase terminale dell'espirio. Infatti, impiegando il parametro di valutazione riferito alla fase finale

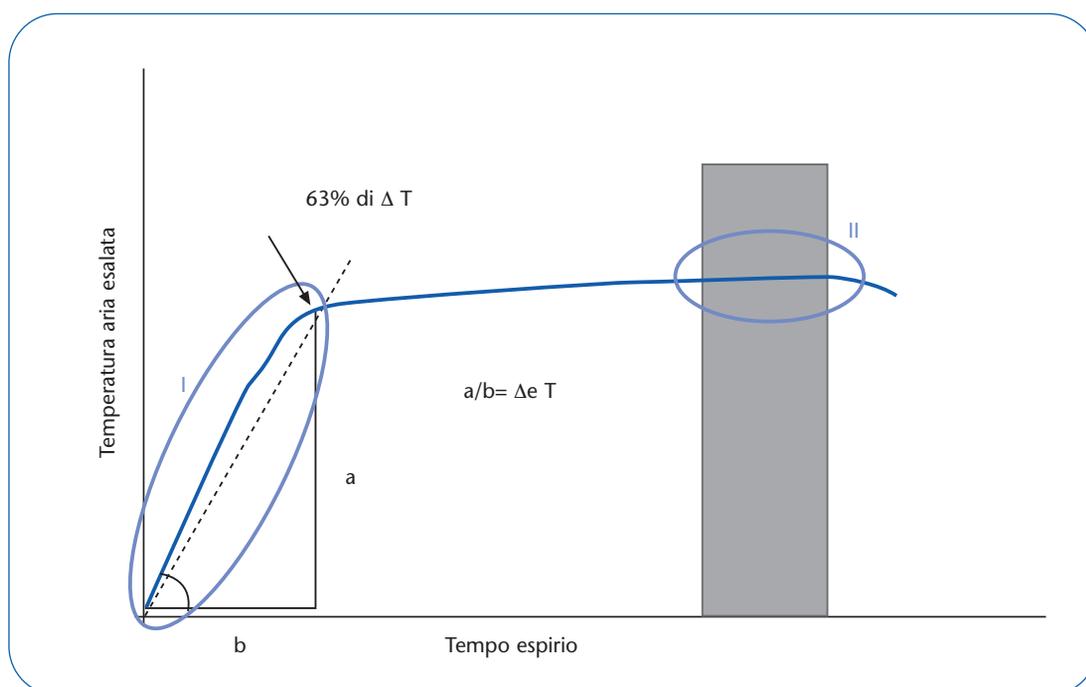


Figura 1 Prevalenza di esposizione a fumo passivo e gravità di OSAS.

dell'espirio veniva dimostrato da questi Autori che era possibile distinguere tra soggetti asmatici e sani mediante la determinazione della temperatura dell'aria esalata, mentre non si riusciva ad ottenere questo risultato mediante il ricorso alla metodica riferita all'incremento della temperatura nella fase iniziale dell'espirio [8].

Questa osservazione, ha consentito di rafforzare ulteriormente l'ipotesi che il calore rilasciato dalle vie aeree periferiche rifletta con maggiore appropriatezza gli eventi fisiopatologici di base sottostanti l'asma bronchiale.

Quasi contemporaneamente, Popov e collaboratori avevano pubblicato un ulteriore diverso approccio finalizzato a ottenere una caratterizzazione oggettiva dei livelli di malattia mediante la misurazione dell'aria esalata [7].

Anche questi Autori hanno fatto riferimento nella loro ipotesi di lavoro ai livelli di temperatura misurabili alla fine dell'espirio, ma hanno preferito non limitare la loro analisi ad un singolo atto respiratorio, sviluppando un dispositivo che consentisse di misurare la temperatura "massimale" delle vie aeree periferiche. In pratica, la metodica proposta da Popov e collaboratori consisteva nel respirare a volume corrente in un dispositivo costituito essenzialmente da una camera isoterma all'interno della quale veniva rilevata automaticamente la

temperatura dell'aria espirata. Un sistema automatico, basato su di un software dedicato, esprimeva uno specifico valore di misurazione riferito alla temperatura stessa una volta che questa risultava stabilizzata [7]. Questa metodica, analogamente a quella della misurazione della temperatura dell'aria riferita alla fase finale dell'espirio, si è dimostrata in grado di distinguere tra asmatici e non asmatici [7]. All'atto pratico, questo approccio, relativamente più semplice in termini di esecuzione del test e per il quale non era stato necessario dover ricorrere a strumentazione particolarmente sofisticata, si è prestato allo sviluppo di un semplice dispositivo, oggi disponibile commercialmente a un costo contenuto, in grado di fornire automaticamente un valore di riferimento della temperatura dell'aria esalata con una potenziale applicazione nella pratica clinica quotidiana e, teoricamente, anche presso il domicilio del paziente.

Dimostrazioni relative alle relazioni fisiopatologiche

Oltre a valutare se la temperatura dell'aria esalata fosse in grado di distinguere tra asmatici e non asmatici [6-8], diversi ulteriori studi sono stati condotti allo scopo di valutare se questo parametro potesse effettivamente riflettere lo stato

di infiammazione delle vie aeree valutandone le eventuali correlazioni con i marcatori validati della flogosi [8-15].

Sia lo studio di Paredi e collaboratori [6] che quello di Piacentini e collaboratori [5], avevano dimostrato che il livello di temperatura nell'aria esalata al termine dell'espirio si correlava significativamente con quello dell'ossido nitrico esalato in un gruppo di bambini con asma allergico.

Sulla base di questi studi è stato pertanto possibile suggerire un'analogia tra i suddetti parametri ed ipotizzare che esistano delle relazioni fisiopatologiche tra gli stessi.

L'ossido nitrico aumenta nei pazienti con asma a seguito dell'attivazione infiammatoria, caratterizzata dall'attivazione dell'NO-sintetasi, dalla produzione di diverse citochine e dall'infiltrazione eosinofila della parete delle vie aeree [6]. Oltre a rappresentare un elemento di correlazione con il livello di flogosi delle vie aeree [6], l'ossido nitrico, prodotto nelle vie aeree stesse, può rappresentare anche un fattore causale di mantenimento di alcuni fenomeni fisiopatologici di base nella risposta asmatica, come una vasodilatazione a livello del circolo bronchiale, che a sua volta si potrebbe tradurre in un incremento dei livelli della temperatura dell'aria esalata [9].

L'influenza della componente vascolare sui livelli di temperatura dell'aria esalata è stata esaminata in alcuni studi eseguiti da Paredi e collaboratori sia sull'asma [9] che sulla bronchite cronica ostruttiva [10].

In tali studi viene descritto come gli scambi termici delle vie aeree dei soggetti asmatici siano alterati con particolare riferimento alla componente vascolare. A tal fine, partendo dal presupposto che l'infiammazione delle vie aeree e l'elevata concentrazione di ossido nitrico siano responsabili dell'aumento della vasodilatazione e della dispersione del calore nei pazienti con asma, gli Autori hanno valutato l'effetto di farmaci sulle variazioni termiche bronchiali [9-10]. L'inalazione di salbutamolo, che presenta una riconosciuta azione di vasodilatazione oltre a quella di broncodilatazione, nei soggetti sani incrementa i valori di temperatura, mentre questo non avviene in quelli asmatici [9]. L'ipotesi generata da questa osservazione è stata che i vasi esistenti a livello della parete delle vie aeree dell'asmatico, essendo già massimamente dilatati in risposta ai meccanismi fisiopatologici di base,

non siano ulteriormente espandibili a seguito della somministrazione del farmaco [9].

In un altro studio, Paredi e collaboratori hanno dimostrato che la temperatura dell'aria esalata nei pazienti affetti da bronchite cronica ostruttiva (COPD) è ridotta rispetto ai soggetti sani [10]. Gli Autori suggeriscono che tale riduzione sia giustificabile sulla base di una diminuzione della componente vascolare dei bronchi, dalla proliferazione dell'intima vasale e dall'iperplasia che caratterizza la COPD [10]. Questi pazienti, al contrario degli asmatici, rispondono alla somministrazione di salbutamolo con un aumento della temperatura dell'aria esalata [10]. La diversa risposta nei pazienti con COPD rispetto ai soggetti asmatici è stata ipotizzata essere probabilmente dovuta all'aumentata vasodilatazione bronchiale dopo la somministrazione del farmaco nei pazienti con COPD, nei quali il flusso sanguigno bronchiale dipende dal bilancio tra fattori pro-infiammatori con azione vasodilatatoria e diminuzione della vascolarizzazione associata alla progressione della patologia [10].

In studi successivi Piacentini e collaboratori, oltre a confermare una relazione tra temperatura dell'aria esalata e marcatori della flogosi [11], dimostravano inoltre anche una correlazione significativa con la percentuale di eosinofili rinvenibile a livello delle vie aeree di bambini asmatici, mediante la metodica dell'espettorato indotto, riconfermando una significativa correlazione con il principale elemento flogistico della risposta asmatica [12].

Proseguendo nelle valutazioni sperimentali, veniva inoltre osservato che la temperatura dell'aria esalata era correlata con alcuni marcatori di rimodellamento presenti nel condensato dell'aria esalata in bambini asmatici [13].

Un studio più recente, condotto da Carraro e collaboratori ha valutato la temperatura dell'aria esalata in bambini affetti da broncodisplasia (BPD) [14]. Gli Autori hanno dimostrato come la temperatura dell'aria esalata (*Exhaled breath temperature*, ETB) sia significativamente più bassa in tali pazienti rispetto ai soggetti asmatici. L'asma e la broncodisplasia, infatti, hanno un processo fisiopatologico diverso, nell'una caratterizzato da infiammazione eosinofila e nell'altra da alterazioni alveolari, fibrosi interstiziale, crescita dismorfica delle strutture vascolari e cui consegue limitazione al flusso aereo [14].

Conclusioni

L'insieme dei risultati ottenuti dagli studi fino ad oggi disponibili suggerisce che, come ipotizzato da Paredi già nel 2003 [10], la valutazione della temperatura dell'aria esalata possa rappresentare un indicatore composito di malattia in grado di riflettere non soltanto la componente infiammatoria ma anche quella relativa al rimodellamento delle vie aeree.

Infiammazione e rimodellamento, di fatto, rappresentano due aspetti inscindibili della malattia asmatica e, pertanto, un indicatore che sia in grado di

comprenderli entrambi rappresenterebbe un indubbio vantaggio nella pratica clinica.

Come è stato per altre metodiche di monitoraggio non invasivo, ed in particolare per l'ossido nitrico esalato, la maggiore sfida per il prossimo futuro consisterà nel puntualizzare l'effettivo ruolo della temperatura dell'aria esalata non solo nella diagnosi e nella caratterizzazione dei processi fisiopatologici di base nell'asma, ma soprattutto definendone le potenzialità d'impiego nella pratica clinica ed in particolare nella gestione della terapia dei bambini con asma bronchiale.

Bibliografia

1. Heimlich EM. *Asthmatic hyperresponsiveness*. *Pediatr Clin North Am* 1969; 16: 149.
2. *Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention*. Available at: <http://www.ginasthma.com/Guidelineite>.
3. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al. *Eosinophilic inflammation in asthma*. *N Engl J Med* 1990; 323: 1033-1039.
4. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, et al. *Airway remodeling in asthma*. *Chest* 2003; 123 (3 S): S417-S422.
5. Piacentini GL, Bodini A, Zerman L, et al. *Relationship between exhaled air temperature and exhaled nitric oxide in childhood asthma*. *Eur Respir J* 2002; 20: 108-111.
6. Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. *Faster rise of exhaled breath temperature in asthma: a novel marker of airway inflammation?* *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 181.
7. Popov TA, Dunev S, Kralimarkova TZ, et al. *Evaluation of a simple, potentially individual device for exhaled breath temperature measurement*. *Respir Med* 2007; 101: 2044-2050.
8. Pifferi M, Ragazzo V, Previti A, et al. *Exhaled air temperature in asthmatic children: a mathematical evaluation*. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 164-171.
9. Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. *Correlation of exhaled breath temperature with bronchial blood flow in asthma*. *Respir Res* 2005; 10: 6-15.
10. Paredi P, Caramori G, Cramer D, et al. *Slower rise of exhaled breath temperature in chronic obstructive pulmonary disease*. *Eur Respir J* 2003; 21: 439-443.
11. Piacentini GL, Peroni D, Crestani E, et al. *Exhaled air temperature in asthma: methods and relationship with markers of disease*. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 415-419.
12. Piacentini GL, Bodini A, Peroni D, et al. *Exhaled air temperature and eosinophil airway inflammation in allergic asthmatic children*. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 202-204.
13. Piacentini L, Peroni D, Bodini A, et al. *Exhaled breath temperature as a marker of air way remodeling in asthma: a preliminary study*. *Allergy* 2008; 63: 484-485.
14. Carraro S, Piacentini G, Lusiani M, et al. *Exhaled air temperature in children with bronchopulmonary dysplasia*. *Pediatr Pulmonol* 2010 Aug 17 (e-pub ahead of print).

Gli apparecchi per nebulizzazione: tutti uguali? Implementare l'innovazione nella clinica

Not all nebulizers are the same: implementing innovation in practice

Parole chiave: nebulizzatore, meccanismo d'erogazione, risparmio del farmaco

Keywords: nebulizer, erogation mechanism, drug sparing

Riassunto. Fino a pochi anni fa i nebulizzatori erano considerati costosi, ingombranti, rumorosi, scomodi da gestire, oltre che relativamente inefficienti. Negli ultimi dieci anni il rapido sviluppo tecnologico nel campo delle nanotecnologie, della microelettronica e delle fonti energetiche hanno permesso lo sviluppo di nuove generazioni di nebulizzatori, dotati di un'efficienza nella somministrazione di farmaci di gran lunga superiore rispetto ai nebulizzatori tradizionali. La realizzazione della tecnica Adaptive Aerosol Delivery (AAD) ha aperto una nuova prospettiva nell'impiego della nebulizzazione. Questo sistema, dotato di sensori elettronici che analizzano il pattern respiratorio del paziente, eroga l'aerosol solo durante l'inspirazione, evitando sprechi durante l'espirazione. Dal momento che l'AAD System prende in considerazione il pattern respiratorio del singolo paziente, vengono ridotte al minimo le variazioni della dose somministrata. La terza generazione di AAD System è basata su una membrana mesh vibrante accoppiata con la tecnologia AAD. La tecnica mesh di nebulizzazione permette la formazione di particelle di dimensioni predefinite molto simili fra loro e migliora l'erogazione del farmaco e la frazione respirabile, riducendo la perdita del farmaco nel device. Questo nebulizzatore rappresenta attualmente l'unico device portatile per la terapia aerosolica che si adatta al respiro del paziente, elimina lo spreco del farmaco e assicura la precisione del dosaggio.

Accettato per la pubblicazione il 29 ottobre 2010.

Corrispondenza: Ahmed Kantar, Centro di Diagnosi, Cura e Riabilitazione dell'Asma Infantile, Istituto Pio XII, Via Monte Piana 4, 32040 Misurina (BL);
e-mail: kantar@tin.it

Per l'inalazione di farmaci, a livello delle vie aeree, sono disponibili diversi dispositivi. In base alla formulazione farmaceutica, questi dispositivi si dividono in tre categorie: nebulizzatori, inalatori pressurizzati pre-dosati (pMDI) ed inalatori di polvere secca (DPI). Questi ultimi due sono i dispositivi più comunemente utilizzati, anche se entrambi sono ancora lontani da un *device* ideale per problemi legati alla formulazione del farmaco, alla sua dispersione e penetrazione nelle vie aeree, ad aspetti legati al paziente.

Fino a pochi anni fa i nebulizzatori erano considerati costosi, ingombranti, rumorosi, scomodi da gestire, oltre che relativamente inefficienti. Inoltre

come conseguenza di una mancanza di interesse delle aziende farmaceutiche, i nebulizzatori sono rimasti a lungo poco utilizzati da molti medici. Per tale motivo essi sono relegati al terzo posto nel mercato. Le recenti innovazioni tecnologiche introdotte nei nebulizzatori insieme ad una maggiore comprensione dei fenomeni della nebulizzazione permettono un notevole incremento dell'efficienza nell'erogazione dei farmaci. Il risultato di tutto questo è che le nuove generazioni di nebulizzatori presentano un grande potenziale nella terapia inalatoria, ancora da applicare nella Clinica. Ancora oggi molti clinici si riferiscono al nebulizzatore senza considerare le caratteristiche specifiche

delle sue componenti cruciali. Tra i fattori più influenti bisogna considerare la potenza del compressore, la modalità di funzionamento (erogazione continua, erogazione modulata legata al respiro), l'ampolla, il volume residuo e l'impiego della maschera o del boccaglio. Per tale motivo sarebbe opportuno considerare il sistema nebulizzatore nella sua interezza, tenendo presente che tali componenti rivestono un ruolo cardinale nel determinare l'aerosol erogato e le sue caratteristiche [1]. Il fatto che i nebulizzatori tradizionali siano generalmente considerati relativamente inefficienti nell'erogazione dei farmaci è il risultato di quattro fattori principali:

1. una porzione significativa dell'aerosol erogato viene perduto durante l'espiazione o nelle pause respiratorie e, per tale motivo, non viene inalato;
2. l'aerosol perso durante l'espiazione è generalmente disperso nell'ambiente domestico o ospedaliero, creando così un rischio potenziale per la salute degli altri;
3. solitamente nei nebulizzatori rimane un grande volume residuo e questo costituisce la maggior parte dello spreco di farmaco;
4. la presenza di componenti inappropriate come la struttura dell'ampolla o la maschera.

Tuttavia, un pMDI senza distanziatore o un DPI con un'insufficiente inspirazione risultano altrettanto inefficaci nell'erogazione. Inoltre l'impiego dei pMDI e DPI determina una maggiore deposizione del farmaco nella cavità orale, in gola e nella vie aeree superiori, causando effetti indesiderati locali e sistemici.

I nebulizzatori pneumatici tradizionali vengono impiegati nell'erogazione di varie formulazioni farmaceutiche. Poiché dal punto di vista normativo esiste una netta separazione tra farmaco e nebulizzatore è stato possibile, sia per il nebulizzatore che per i farmaci da nebulizzare, bypassare i requisiti normativi (studi *in vivo* ed *in vitro*) che sono invece indispensabili per pMDI o DPI. Di conseguenza la somministrazione di farmaci nebulizzati è poco sostenuta dalla medicina basata sulle evidenze. Inoltre, anche quando sono disponibili gli studi clinici, i risultati sono spesso non chiari per una certa riluttanza a specificare le componenti fondamentali del sistema nebulizzatore.

In assenza di norme per la regolamentazione e senza chiare indicazioni sulla sicurezza e l'efficacia dell'erogazione dei farmaci nebulizzati, i pazienti che assumono farmaci nebulizzati sono forse più

vulnerabili rispetto a quelli che assumono farmaci con altri *device*. Infatti è comprensibile, e forse inevitabile, che i pazienti che assumono farmaci per via aerosolica mediante nebulizzatori di nuova generazione, con maggiore efficienza, ricevano dosi notevolmente maggiori di farmaco, a parità di dose nominale prescritta, rispetto ai nebulizzatori tradizionali. Con l'impiego dei nuovi nebulizzatori, senza un'adeguata conoscenza dei meccanismi di generazione ed erogazione dei farmaci e senza un aggiustamento del dosaggio nelle prescrizioni, sarà inevitabile il verificarsi di errori terapeutici. Sarebbe pertanto auspicabile modificare le abitudini prescrittive in base all'efficienza dei nebulizzatori di nuova generazione, consentendo un maggior controllo della dose inalata. Gli attuali nebulizzatori di nuova generazione (*smart nebulizers*) offrono l'opportunità di superare l'immagine obsoleta e stereotipata dell'inefficiente nebulizzatore tradizionale. Infatti molti di questi nebulizzatori, oltre alla loro elevata efficacia, offrono una facilità di impiego ed una maneggevolezza paragonabili ai pMDI e DPI. Inoltre le nuove normative inducono ad una maggiore cooperazione tra le aziende produttrici dei nebulizzatori e le aziende farmaceutiche e ciò dovrebbe migliorare la conoscenza della dose di farmaco erogata ed inalata [2].

Purtroppo a tutt'oggi, sia per il paziente che per gli ospedali, il fattore che maggiormente determina la scelta del nebulizzatore non è costituito dalle caratteristiche e l'efficienza del nebulizzatore stesso ma dal solo aspetto economico. D'altro canto, se da un lato i nebulizzatori di nuova generazione hanno un costo più elevato, dall'altro consentono un maggior risparmio di farmaci ed un'elevata efficacia con riduzione delle spese legate all'ospedalizzazione dei pazienti.

Per la diversa modalità di inalazione, la dose di farmaco nebulizzato non si comporta come la stessa dose erogata da pMDI e DPI per la diversa modalità di inalazione. La scarsa conoscenza della fisica dell'aerosol nebulizzato, l'impatto della struttura del nebulizzatore sulla produzione dell'aerosol e l'influenza del *pattern* respiratorio del paziente sull'*output* del nebulizzatore hanno dato luogo a una molteplicità di interpretazioni cliniche. I nebulizzatori sono principalmente utilizzati da bambini e adulti maggiori di 55 anni che hanno difficoltà a coordinare l'utilizzo dei DPI e dei pMDI, da parte dei pazienti con asma grave o broncopneumopatia cronica ostruttiva e al pronto soccorso per episodi acuti di broncostruzione.

Negli ultimi dieci anni, il rapido sviluppo tecnologico nel campo delle nanotecnologie, della microelettronica e delle fonti energetiche hanno permesso lo sviluppo di nuove generazioni di nebulizzatori, che fornirà un'efficienza nella somministrazione di farmaci di gran lunga superiore rispetto ai nebulizzatori tradizionali. L'impatto delle nuove tecnologie di nebulizzazione introdotte e descritte in questo articolo non è ancora ben noto ma dovrebbe offrire alternative reali ai pMDI e DPI per la somministrazione di alcuni farmaci, in particolare in età pediatrica [3]. I dispositivi descritti di seguito rientrano tutti nella categoria delle nuove tecnologie di nebulizzatori "intelligenti" (*smart nebulizers*). Molte delle nuove tecnologie descritte vengono fornite senza considerare i farmaci e pertanto non tengono conto degli aspetti relativi alla regolamentazione. Per garantire un'appropriata somministrazione di farmaci per nebulizzazione, nella pratica clinica bisogna porre grande attenzione nella transizione dai nebulizzatori tradizionali, con scarsa efficienza, a quelli di nuova generazione, con elevata efficienza.

Nebulizzatori pneumatici *breath-actuated*

I nebulizzatori pneumatici *breath-actuated* sono progettati per aumentare la somministrazione del farmaco al paziente generando l'aerosol solo durante l'inspirazione. Di conseguenza, la perdita del farmaco durante l'espiazione è notevolmente ridotta. Tale meccanismo è in grado di aumentare la dose inalata più di tre volte ma richiede un maggior tempo di inalazione.

I meccanismi *breath-actuated* sono manuali o meccanici:

1) *meccanismo breath-actuated manuale*: la prima generazione di nebulizzatori *breath-actuated* impiega il movimento del pollice del paziente per regolare la produzione di aerosol durante le fasi respiratorie. Quando il pollice del paziente occlude un apposito ugello il gas viene direzionato in modo da permettere la nebulizzazione solo durante l'inspirazione. Rilasciando il pollice dall'ugello si sospende la nebulizzazione. Questo tipo di meccanismo manuale determina un minor spreco di farmaco nebulizzato, ma aumenta in modo significativo il tempo del trattamento e richiede una buona coordinazione mano-respiro;

2) *meccanismo breath-actuated meccanico*: l'AeroEclipse® (Monaghan Medical Corporation, Plattsburgh, NY) è un esempio di nebulizzatore *breath-actuated* di tipo meccanico (Figura 1). Tali dispositivi hanno una valvola innescata dal respiro che attiva la produzione di aerosol solo durante l'inspirazione. I pazienti devono avere un volume corrente superiore a 200 ml per attivare la nebulizzazione. Pertanto, la sensibilità di questo meccanismo lo rende adatto solo ai bambini più grandi ed agli adulti. I nebulizzatori tradizionali producono continuamente l'aerosol, indipendentemente dalla fase respiratoria del paziente, ed in tal modo gran parte del farmaco erogato è disperso nell'ambiente e non viene inalato. In molti casi ciò può essere dannoso per l'ambiente e può essere rischioso per la salute delle persone che si trovano nelle immediate vicinanze. Al contrario, l'AeroEclipse II® è un dispositivo innovativo che produce aerosol solo quando il paziente inspira, garantendo un minor spreco di farmaco ed un maggior rispetto per l'ambiente [4].

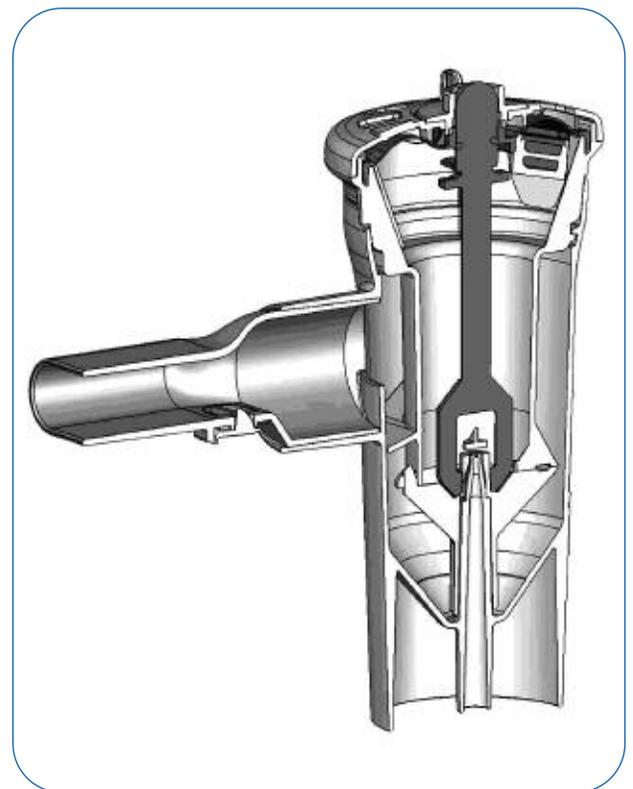


Figura 1 Sezione dell'ampolla AeroEclipse II® (Monaghan Medical Corporation, Plattsburgh, NY) (riproduzione autorizzata da Trudell Medical International-London).

Nebulizzatori con mesh vibrante (Vibrating Mesh Devices)

Recentemente è stata sviluppata una nuova generazione di sistemi di nebulizzazione che utilizza una membrana traforata (*mesh*) vibrante per generare le particelle. Attualmente esistono tre tipi di tecnologie per i dispositivi con *mesh* vibrante. L'Omron NE-U22V MicroAir nebulizer® (Omron, Vernon Hills, Illinois) ha un elemento piezoelettrico che fa vibrare un corno trasduttore che spinge il fluido attraverso la membrana traforata, creando le particelle di aerosol. I dispositivi Aerogen's ONQ® (Nektar Therapeutics, San Carlos, California, ora parte della Novartis) e Pari eFlow Touch spray® (Pari, Starnberg, Germania) producono una erogazione controllata di particelle a bassa velocità, utilizzando una membrana sottile e perforata azionata da un elemento piezoelettrico anulare. L'attuatore piezoelettrico circonda la membrana a forma di cupola, la fa vibrare ad alta frequenza e provoca un'azione di micropompa a livello dell'interfaccia liquido-membrana. Le *mesh* dell'Aerogen sono realizzate con una tecnica chiamata "electroplating" che forma fori imbutiformi, mentre le *mesh* dell'eFlow sono costituite da membrane in acciaio inox perforate con laser di precisione.

I nebulizzatori con *mesh* vibrante sono dispositivi elettronici che hanno diversi vantaggi rispetto ai nebulizzatori pneumatici. Sono portatili, silenziosi, veloci, non necessitano di aria compressa e possono funzionare con alimentazione a batterie o a corrente alternata. Con tali dispositivi non c'è ricircolo del farmaco dai deflettori, quindi si ha poca perdita per evaporazione o raffreddamento del farmaco. La *mesh* nebulizza quasi tutto il fluido, quindi c'è la possibilità di ridurre significativamente la dose residua e lo spreco del farmaco. Tuttavia, l'efficienza dell'erogazione dipende dal corpo dell'apparecchio che contiene la membrana *mesh*, che può essere adattato ad esigenze specifiche. La dimensione delle particelle prodotte dipende dalle dimensioni dei fori nella membrana traforata e dalle proprietà fisico-chimiche della formulazione del farmaco. A causa del basso stress da attrito (*shear stress*) esercitato sul fluido mediante tale tecnica, alcune molecole fragili (ad esempio, proteine o geni), possono essere nebulizzate con questi dispositivi. Uno degli svantaggi per i dispositivi *mesh* è il rischio potenziale di intasamento dei piccoli fori della membrana. I farmaci in sospensione possono depositarsi sui fori della

membrana, mentre alcune soluzioni possono essere troppo viscosi per passarvi attraverso. Per tali motivi, con l'uso ripetuto, il tempo di nebulizzazione può aumentare gradualmente, ed è necessario pulire a fondo il dispositivo per mantenere efficiente la funzione della membrana; perciò la sua sostituzione periodica è solitamente necessaria per mantenere un funzionamento ottimale [5]. Negli anni passati gli apparecchi Omron MicroAir NE-U22V® e l'Aerogen Aeroneb Go® sono stati commercializzati per un impiego comune. Questi dispositivi sono stati progettati per avere efficienza e prestazioni simili a quelle dei nebulizzatori pneumatici *breath-enhanced* già presenti sul mercato. Il dispositivo Omron ha un volume residuo molto basso, ma eroga particelle di grandi dimensioni, riducendo così l'efficienza globale a quella di un nebulizzatore pneumatico. Nel caso dell'Aeroneb Go, la membrana nebulizza la maggior parte del fluido, ma dal momento che il flusso di aerosol generato è diretto verso il basso e non verso il paziente, rimane una dose significativa di farmaco nel corpo dell'apparecchio.

Il nebulizzatore elettronico eFlow® (Pari, Starnberg, Germania) è un dispositivo che può essere modificato in base alla formulazione del farmaco (Figura 2). L'ampolla per il farmaco ha una pendenza interna che porta il liquido alla membrana metallica, minimizzando la dose residua. La direzione del flusso di aerosol è rivolta verso il paziente e la camera dell'aerosol preserva il farmaco durante la fase di espirazione.

Anche se il dispositivo funziona in maniera continua, questi fattori migliorano notevolmente le prestazioni rispetto ai nebulizzatori pneumatici. L'eFlow® può essere ottimizzato per una particolare formulazione di farmaco modificando i seguenti parametri: dimensioni, numero e distribuzione dei fori, corrente applicata all'elemento piezoelettrico, dimensioni della camera dell'aerosol, design della valvola. Di tale dispositivo esiste anche una versione con una mascherina per neonati e per bambini. In aggiunta alle caratteristiche in comune con gli altri dispositivi con *mesh* vibrante, la piattaforma eFlow® possiede altri vantaggi. La foratura della membrana con laser di precisione permette la formazione di particelle di dimensioni molto simili che migliora l'erogazione del farmaco e la frazione respirabile. L'alta efficienza di tale apparecchio riduce gli sprechi di farmaco e ciò può essere di importanza cruciale con farmaci costosi.

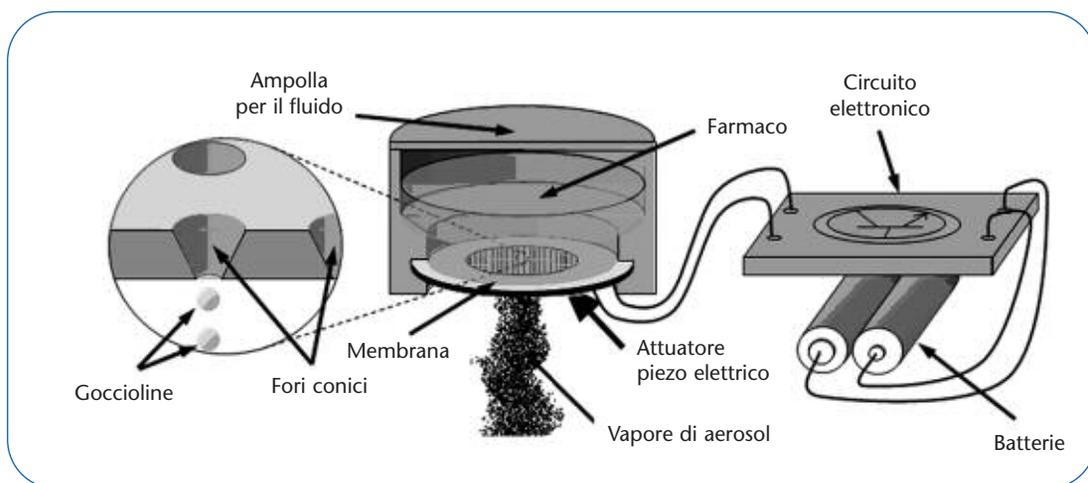


Figura 2 Schema di funzionamento del nebulizzatore elettronico eFlow® (riproduzione autorizzata da Pari, Starnberg, Germania).

Tecnologia Adaptive Aerosol Delivery

La tecnologia *Adaptive Aerosol Delivery* (AAD) fu inizialmente implementata nell'AAD HaloLite System®, sviluppato in collaborazione con Astra (Lund, Svezia) e disponibile in commercio dal 1997. Il nebulizzatore AAD HaloLite System® si basa sulla tecnologia Active Ventstream Active Venturi jet nebulizer®. L'algoritmo AAD è in grado di prevedere la lunghezza della successiva inalazione del paziente in base alla durata delle tre inalazioni precedenti, e di fornire un impulso di aerosol nella prima metà di tale inalazione. L'AAD HaloLite System® è costituito da un manico contenente la batteria, un boccaglio, una camera per il farmaco, una centralina elettronica ed un compressore azionato dall'energia elettrica. L'AAD HaloLite System® è predisposto per erogare solo 0,25 ml, e quindi, a seconda del volume del farmaco nel flacone utilizzato, una quantità significativa di farmaco rimane come residuo [6].

L'AAD Prodose System® è un sistema AAD di seconda generazione, sviluppato in collaborazione con la Schering AG (Bayer Schering Pharma AG, Berlino, Germania) per la somministrazione di iloprost nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare, commercializzato nel 2002. Anche se è basato sulla stessa tecnologia per la generazione dell'aerosol, esso ha permesso significativi miglioramenti in termini di convenienza e flessibilità rispetto al sistema AAD HaloLite®. L'AAD Prodose System® è costituito da un compressore collegato a un manico autoalimentato e dotato di

un display a cristalli liquidi. In tale dispositivo sono state inoltre utilizzate versioni migliorate degli algoritmi AAD progettati per l'HaloLite System®, che hanno permesso di erogare l'impulso di aerosol per oltre la metà dell'inalazione nei casi in cui l'inalazione superi i due secondi. La differenza principale tra l'AAD HaloLite System® e l'AAD Prodose System® è costituita dal fatto che, invece di usare delle dosi preimpostate dal produttore, nel Prodose System per controllare la somministrazione del farmaco è stato utilizzato l'AAD Disk fornito con il farmaco.

Sistema AAD di terza generazione

Le caratteristiche uniche dell'I-neb AAD System® (Figura 3) permettono di superare le molte imperfezioni dei nebulizzatori convenzionali. Alcune delle caratteristiche distintive dell'I-Neb AAD System sono la sua capacità di fornire:

- precisione della dose;
- *feedback* al paziente;
- possibilità di registrare le informazioni relative all'uso del dispositivo ed alle sue prestazioni;
- possibilità di trasmettere i dati via Internet per monitorare a distanza l'aderenza del paziente alla terapia le prestazioni del dispositivo.

L'I-neb AAD System® è basato su una membrana *mesh* vibrante accoppiata con la tecnologia AAD. Il software del I-neb AAD System® analizza il *pattern* respiratorio del paziente e fornisce l'aerosol solo durante l'inspirazione, evitando sprechi durante l'espiazione. La precisione nel dosaggio

del I-Neb AAD System[®] è facilitata dal design unico della camera di dosaggio. Analogamente agli altri nebulizzatori con *mesh* vibrante, l'I-neb AAD System[®] ha un volume residuo minimo [7]. Dal momento che l'I-neb AAD System[®] prende in considerazione il *pattern* respiratorio del singolo paziente, vengono ridotte al minimo le variazioni della dose somministrata dovute al *pattern* respiratorio del paziente. Di conseguenza, la dose che raggiunge i polmoni può essere prevista con ragionevole precisione mediante test *in vitro*. A causa della maggiore efficienza dell'I-neb AAD System[®] è necessario ridurre di tre volte il volume del farmaco e fino a cinque volte la dose nominale per ottenere quantità di deposizione polmonare analoghe a quelle dei nebulizzatori tradizionali. Un recente studio ha messo in evidenza come si possa ottenere un'analoga risposta al broncodilatatore nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva con una dose nominale di ipratropio bromuro da 2,5 a 5 volte inferiore se somministrato con un nebulizzatore *mesh* vibrante rispetto a un nebulizzatore convenzionale [8].

La somministrazione di aerosol con l'I-neb AAD System[®] può essere realizzata mediante due algoritmi: il Tidal breathing Mode (TBM) e, per inalazioni lente e profonde, il Target Inhalation Mode (TIM). Il TBM è adatto per la maggior parte degli adulti e per i bambini di età superiore a due anni. Per un uso ottimale del TIM, i pazienti devono avere una capacità vitale forzata di 1,75 litri. Di conseguenza l'impiego del TIM potrebbe essere difficile nei bambini piccoli, nei pazienti con scarsa capacità polmonare e nei pazienti che iperventilano o sono tachipnoici per una malattia acuta o cronica. I vantaggi di un'inspirazione lenta e profonda in termini di maggiore deposizione polmonare del farmaco sono ben noti. La media della deposizione polmonare di aerosol radioattivo (^{99m}Tc-DTPA in soluzione fisiologica) con l'I-neb AAD System[®] era del 62,8% utilizzando l'algoritmo TBM e del 73,3% con il TIM [9]. Inoltre respirare con il TIM riduce il tempo totale di trattamento. Il tempo medio di trattamento nei pazienti con fibrosi cistica diminuiva da 6,83 minuti con il TBM a 4,2 minuti con il TIM. A prima vista questo può sembrare un paradosso in quanto i pazienti respirano più lentamente durante il TIM rispetto al TBM. Tuttavia, il tempo totale di inspirazione è notevolmente più lungo con il TIM che con il TBM e dal momento che l'I-neb AAD System[®] fornisce



Figura 3 Nebulizzatore I-Neb AAD System[®] (riproduzione autorizzata da).

aerosol solo durante l'inspirazione, il tempo per la somministrazione dell'aerosol è maggiore con il TIM rispetto al TBM. L'I-neb AAD System[®] fornisce una serie di *feedback* primari al paziente, sotto forma di un volto sorridente sullo schermo LCD (*feedback* visivo), di suono (*feedback* sonoro) e di vibrazione (*feedback* tattile) che segnalano quando la nebulizzazione della dose pre-programmata sull'AAD Disk è stata completata. L'I-neb AAD System[®] fornisce anche un *feedback* secondario ad ogni inalazione: durante il TBM, una vibrazione segnala l'inizio della somministrazione dell'aerosol, mentre nel TIM la vibrazione si verifica alla fine di ogni inalazione quando il paziente raggiunge il tempo di inalazione desiderato.

Nell'I-neb AAD System[®] un sistema di registrazione dei pazienti (*Patient Logging System - PLS*), costituito da un chip di memoria e da una interfaccia ad infrarossi per trasmettere i dati ad un computer;

consente di monitorare la *compliance* del paziente. Il microchip dell'AAD Disk è diverso per le varie formulazioni di farmaco, è preprogrammato per ogni farmaco, registra i dettagli di ogni trattamento e conta il numero di dosi rimanenti. Questi dati registrati possono essere utilizzati per monitorare a lungo termine la *compliance* del paziente e le prestazioni del dispositivo. Il display interattivo può anche essere impiegato per addestrare i pazienti ad una corretta inalazione [10].

La possibilità di monitorare e gestire la terapia inalatoria del paziente a distanza è un'altra caratteristica innovativa dell'I-neb AAD System®. Poiché la tecnologia basata su Internet continua ad evolversi, i medici avranno accesso in tempo reale ai dati, che consentirà loro di monitorare in remoto l'aderenza del paziente al trattamento, nonché di identificare i problemi connessi all'impiego dell'I-neb AAD System® ed eventuali effetti collaterali del trattamento. Il costo elevato dell'I-neb AAD System® costituisce sicuramente uno svantaggio. Inoltre, se il dispositivo fornisce un valore aggiunto in termini di accettazione da parte del paziente, l'aderenza e il miglioramento negli *outcome* non è stato ancora ben definito.

L'I-neb AAD System® si è dimostrato efficiente per la somministrazione di diversi farmaci e di alfa 1-antitripsina, ma sono necessarie ulteriori esperienze con una varietà di farmaci e di agenti biologici [11]. La necessità di utilizzare diversi dischi AAD per ogni formulazione potrebbe essere fonte di confusione per i pazienti che utilizzano numerosi farmaci per via inalatoria. I farmaci somministrati dall'I-neb AAD System® non possono essere mescolati tra loro, di conseguenza, sarebbe necessario molto tempo per completare la somministrazione di più farmaci. Poiché molti pazienti che utilizzano terapia inalatoria con nebulizzatore sono malati cronici ed hanno una limitata riserva funzionale, fare delle inalazioni prolungate per diversi minuti potrebbe essere particolarmente faticoso. Nell'era di Internet, le persone hanno accolto con entusiasmo l'iPod e l'iPhone nella loro vita quotidiana. L'I-neb AAD System® è, dunque, molto in sintonia con i tempi. La domanda ovvia è se l'I-neb AAD System® sia un gadget sofisticato o un avanzamento importante e clinicamente rilevante nella terapia inalatoria.

Bibliografia

1. Rau JL. *Design principles of liquid nebulization devices currently in use.* *Respir Care* 2002; 47: 1257-1275.
2. Dennis JH, Nerbrink O. *New nebulizer technology.* In Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaldone GC (editors). *Drug delivery to the lung (Lung biology in health and disease.* Vol. 162), New York: Marcel Dekker; 2002: 303-336.
3. Smaldone GC. *Smart nebulizers.* *Respir Care* 2002; 47: 1434-1441.
4. Rau JL, Ari A, Restrepo RD. *Performance Comparison of Nebulizer Designs: Constant-Output, Breath-Enhanced, and Dosimetric.* *Respir Care* 2004; 49: 174-179.
5. Dhand R. *Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol.* *Respir Care* 2002; 47: 1406-1416.
6. Denyer J, Dyche T. *The Adaptive Aerosol Delivery (AAD) technology: past, present and future.* *J Aerosol Med Pulm Drug Del* 2010; 23: S1-S10.
7. Hardaker LEA, Hatley RHM. *In vitro characterization of the I-neb Adaptive Aerosol Delivery (AAD) System.* *J Aerosol Med Pulm Drug Del* 2010; 23: S11-S20.
8. Goodman N, Morgan M, Nikander K, et al. *Evaluation of patient-reported outcomes and quality of life with the I-neb AAD system in patients with chronic obstructive pulmonary disease.* *J Aerosol Med Pulm Drug Del* 2010; 23: S61-S70.
9. Denyer J, Prince I, Dixon E, et al. *Evaluation of the Target Inhalation Mode (TIM) breathing maneuver in simulated nebulizer therapy in patients with cystic fibrosis.* *J Aerosol Med Pulm Drug Del* 2010; 23: S29-S36.
10. McNamara P, McCormack P, McDonald AJ, et al. *Open adherence monitoring using data download from an adaptive aerosol delivery nebulizer in children with cystic fibrosis.* *J Cystic Fibrosis* 2009; 8: 258-263.
11. Geller DE, Kesser KC. *The I-neb Adaptive Aerosol Delivery System enhances aerosol delivery of a1-antitrypsin with controlled inhalation.* *J Aerosol Med Pulm Drug Del* 2010; 23: S55-S59.

Michele Miraglia del Giudice, Fabio Decimo, Nunzia Maiello, Carlo Capristo, Nicola Fusco, Mario Conte, Federica Santaniello, Raffaele Amelio, Rosa Salzano, Manuela Manzo, Emilia Alterio???, Francesco Di Mauro, Angelo Francesco Capristo

Servizio Asma e Fisiopatologia Respiratoria Infantile "Maurizio Miraglia del Giudice",
Dipartimento di Pediatria, Seconda Università di Napoli

I Distanziatori: uno vale l'altro?

The spacers: which to choose?

Parole chiave: distanziatori, asma, bambini

Keywords: *spacers, asthma, children*

Riassunto. Il modo più pratico ed efficace per praticare la terapia inalatoria è rappresentato dagli spray predosati (MDI) e, in età pediatrica, gli MDI possono essere utilizzati quasi esclusivamente impiegando i Distanziatori. I Distanziatori sono strumenti che si interpongono fra MDI e bocca del paziente, riducono i problemi legati alla coordinazione erogazione-inalazione, ma soprattutto determinano una ridotta deposizione orofaringea del farmaco e un aumento della frazione che raggiunge i polmoni (dose polmone). Nella scelta del Distanziatore più adatto, vanno considerati diversi fattori (età del paziente, volume, valvole, spazio morto, boccaglio, mascherina, cariche elettrostatiche) tutti in grado di influenzare la dose di farmaco che raggiunge i polmoni.

Accettato per la pubblicazione il 12 novembre 2010.

Corrispondenza: Michele Miraglia del Giudice, Via De Crecchio 4, 80138 Napoli???,
e-mail: michele.miraglia@unina2.it

Introduzione

Nel trattamento dell'asma bronchiale il modo più pratico ed economico per erogare farmaci per via inalatoria è rappresentato dagli spray predosati (*Metered-Dose Inhaler* - MDI) [1]. Gli MDI presentano però due principali problemi legate al loro uso: a) l'elevata velocità di erogazione che provoca l'impatto della maggior parte del farmaco nel cavo orale; b) la necessità di una perfetta coordinazione fra erogazione ed inalazione.

I Distanziatori, strumenti che si interpongono fra MDI e bocca del paziente, hanno permesso di superare queste difficoltà. I Distanziatori sono serbatoi temporanei per il farmaco erogato che può essere inalato dal paziente in più atti respiratori senza problemi di coordinazione. Nel Distanziatore le particelle riducono la loro velocità e il loro volume aumentando così la percentuale di farmaco che raggiunge le vie aeree inferiori (dose polmone) e riducendo la deposizione orofaringea [2-3].

Non è possibile indicare un Distanziatore ideale, perché molti fattori influenzano la sua scelta [4]: il volume, la forma, le valvole, lo spazio morto, il boccaglio, la mascherina, le cariche elettrostatiche, la tecnica inalatoria e il costo. La scelta deve essere fatta ricercando quello più adatto al tipo di paziente. Giocano un ruolo importante anche le competenze tecniche di chi lo usa [5], il farmaco utilizzato, il propellente e perfino le caratteristiche dello spray (Figura 1).

Caratteristiche dei Distanziatori

Il volume del Distanziatore influenza la quantità di farmaco resa disponibile per l'inalazione. In linea generale tale quantità aumenta proporzionalmente al diametro e alla lunghezza del Distanziatore [6], per cui quelli di grosso volume (> 500 ml) rendono disponibile più farmaco rispetto a quelli più piccoli (< 200 ml), ma ciò è più marcato per alcuni farmaci (salbutamolo e



Figura 1 principali distanziatori.

cromoglicato) rispetto ad altri (budesonide) [2, 7]. In realtà, nella scelta del Distanziatore bisogna considerare un importante fattore condizionante: l'età. Tanto più piccolo è il paziente, tanto minore è il suo volume corrente e quindi tanto più numerosi devono essere gli atti respiratori per svuotare il Distanziatore in tempo utile. Questo rende probabilmente più adatte, nei primi anni di vita, camere di 150-300 ml di volume, che consentono una maggior concentrazione di aerosol, mentre apparecchi da 500-750 ml si possono utilizzare efficacemente dopo i 6-7 anni.

Ai fini dell'efficacia pratica comunque, queste differenze di volume non sembrano molto importanti. Un recente studio randomizzato ha confermato che cinque spaziatori di volume diverso (da 165 ml a 1000 ml, con o senza mascherina) sono risultati ugualmente efficaci nel migliorare il PEF (*Peak Expiratory Flow*, Picco di flusso espiratorio) e il FEV1 (*Forced Expiratory Volume in the 1st second*, Volume espiratorio massimo nel primo secondo), quando si utilizzava il salbutamolo in 150 bambini di età scolare [8].

I Distanziatori sono dotati o di una valvola unidirezionale (che si apre quando il paziente inspira e si chiude quando espira) o di due valvole separate (inspiratoria ed espiratoria).

La presenza delle valvole è particolarmente utile [9] per trattenere la maggior parte delle particelle con diametro aeromediano di massa (AMDD) maggiore di 5μ ; queste particelle si depositano nell'orofaringe e possono causare sia candidosi orale che aumento della quota di farmaco ingerita con effetti collaterali sistemici quando si utilizzano i corticosteroidi inalatori. Per questo motivo per la somministrazione degli steroidi inalatori è consigliabile usare un Distanziatore munito almeno di una valvola unidirezionale.

Per quanto riguarda l'uso dei broncodilatatori nell'asma acuto, in caso di emergenza o in situazioni economiche particolari, possono essere utilizzati, con altrettanta efficacia, spaziatori fatti in casa privi di valvole (tipo bottiglia di plastica modificata con un foro sul fondo per inserire l'MDI). Una recente Cochrane dimostra come non vi siano sostanziali differenze di efficacia

quando un beta2-agonista viene somministrato con una comune bottiglia di plastica modificata o con un Distanziatore munito di valvole presente in commercio [10].

Nella scelta del Distanziatore bisogna considerare anche lo "spazio morto", cioè quella parte del Distanziatore comune alla linea inspiratoria ed espiratoria. Il disegno delle valvole determina lo spazio morto. Il *Babyhaler* possiede uno spazio morto notevole (40 ml), mentre l'*Aerochamber*, il *Volumatic* e il *Fluspacer* praticamente ne sono privi. Maggiore è lo spazio morto minore è la quota di farmaco disponibile per il paziente.

L'uso della mascherina, indicato nei bambini di età minore o uguale a 4 anni, aumenta lo spazio morto e determina una diminuzione della quota di farmaco inalata rispetto al boccaglio. Con il boccaglio la sigillatura delle labbra favorisce l'inalazione del farmaco, mentre con la mascherina non sempre si riesce a garantire un perfetta aderenza della maschera al viso [11]. Sono sufficienti fessure di soli 0,05 cm² di superficie per causare una significativa riduzione nella massa di aerosol usufruibile [12].

Per garantire una perfetta aderenza della maschera, è bene sceglierne una di tipo morbido, flessibile, adattabile al viso del bambino e che abbia un ridotto spazio morto.

Ruolo non trascurabile è quello delle cariche elettrostatiche; le pareti dei Distanziatori in plastica, attraendo il farmaco alle pareti, ne riducono il tempo di residenza (tempo in cui il farmaco rimane a disposizione nel Distanziatore per un'inalazione dopo l'erogazione). Un accorgimento per limitare l'effetto elettrostatico consiste nel cosiddetto "priming" del Distanziatore

(10-20 spruzzi di farmaco a vuoto per saturare le cariche elettrostatiche della plastica), o più semplicemente nel lavarlo immergendolo in una soluzione detergente e facendolo poi asciugare da solo, senza strofinarlo con il panno, per 12-24 ore [13] (*Tabella 1*).

La tecnica inalatoria

La tecnica inalatoria ottimale è rappresentata da un profondo lento atto inspiratorio, seguito da una pausa respiratoria di circa 10 secondi [14]. In età pediatrica, la scarsa collaborazione suggerisce invece di effettuare dieci atti respiratori tranquilli, tenendo presente che il tempo di residenza del farmaco è di circa 10 secondi. È importante erogare uno spruzzo alla volta nel Distanziatore.

Per quanto riguarda l'utilizzo dei broncodilatatori non sono state documentate differenze di efficacia fra queste due diverse tecniche di inalazione [15]. Nel caso degli steroidi inalatori sembra invece essere più efficace la tecnica dell'inspirazione profonda [16]. Per verificare la corretta inalazione è possibile osservare il movimento delle valvole [17].

Conclusioni

In conclusione i Distanziatori rappresentano un notevole aiuto nella somministrazione dei farmaci per via inalatoria in quanto facilitano l'uso degli MDI nel piccolo bambino e nei soggetti poco collaboranti, aumentano la quantità di farmaco che raggiunge i polmoni e ne riducono la deposizione orofaringea. Non è possibile indicare un modello ideale di Distanziatore in quanto la scelta deve essere fatta ricercando quello più adatto al tipo di

Tabella 1 Confronto tra le caratteristiche dei principali distanziatori. I, inspiratoria; E, espiratoria.

Nome	Lunghezza (cm)	Volume (ml)	Antistatico	Maschera	Valvole
Babyhaler	32	350	No	Sì	2 (I-E)
Optichamber	13	218	No	Sì	1 (I)
Volumatic	23	750	No	No	1 (I)
Aerochamber	11	145	No	Sì	2 (I-E)
L'Espace	14	220	No	Sì	2 (I-E)
Fluspacer	20	305	Sì	Sì	1 (I)
Vortex	15	210	Sì	Sì	2 (I-E)

paziente. È comunque molto importante, all'atto della prescrizione, spiegare dettagliatamente il suo uso integrandolo con una dimostrazione pratica e fornendo inoltre tutte le necessarie informazioni

per una corretta conservazione e manutenzione dello strumento, in particolare per quello che riguarda lavaggio, funzionamento delle valvole e numero di erogazioni.

Bibliografia

1. O'Callaghan C, Barry P. *Spacer devices in the treatment of asthma*. *BMJ* 1997; 314: 1061-1062.
2. Newman SP. *Principles of metered-dose inhaler design*. *Respir Care* 2005; 50: 1177-1190.
3. Lavorini F, Fontana GA. *Targeting drugs to the airways: The role of spacer devices*. *Expert Opin Drug Deliv* 2009; 6: 91-102.
4. Haughney J, Price D, Barnes NC, et al. *Choosing inhaler devices for people with asthma: Current knowledge and outstanding research needs*. *Respiratory Medicine* 2010; 104: 1237-1245.
5. Press VG, Pincavage AT, Pappalardo AA, et al. *The Chicago Breathe Project: a regional approach to improving education on asthma inhalers for resident physicians and minority patients*. *J Natl Med Assoc* 2010; 102: 548-555.
6. Barry PW, O'Callaghan C. *The optimum size and shape of spacer devices for inhalation therapy*. *J Aerosol Med* 1995; 8: 303-305.
7. Barry PW, O'Callaghan C. *Inhalation drug delivery from seven different spacer devices*. *Thorax* 1996; 51: 835-840.
8. Dahiya B, Mathew J, Singh M. *Randomized trial of spacers in asthma*. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 631-635.
9. Mitchell JP. *Spacers and holding chambers: not the last word we hope*. *Arch Dis Child* 2001; 84: 89.
10. Rodriguez-Martinez CE, Sossa M, Lozano JM. *Commercial versus home-made spacers in delivering bronchodilator therapy for acute therapy in children*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art N. CD005536.
11. *Inhalation devices*. *CMAJ* 2005; 13: s39-s45.
12. Esposito-Festen JE, Ates B, Van Vliet FJ, et al. *Effect of a facemask leak on aerosol delivery from a pMDI-spacer system*. *J Aerosol Med* 2004; 17: 1-6.
13. O'Callaghan C. *In vitro performance of plastic spacer devices*. *J Aerosol Med* 1997; 10: S31-S35.
14. Global Initiative for Asthma 2009. *Global strategy for asthma management and prevention*. www.ginasthma.com.
15. James RW, Masters IB. *Single breath versus panting technique in salbutamol delivery through a 750 ml spacing device*. *Pediatr Pulmonol* 1990; 8: 263-267.
16. Roller CM, Zhang G, Troedson RG, et al. *Spacer inhalation technique and deposition of extrafine aerosol in asthmatic children*. *Eur Resp J* 2007; 29: 299-306.
17. Rootmensen GN, Van Keimpema AR, Jansen HM, et al. *Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method*. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; 23: 323-328.

Congressi

Congresses

GENNAIO 2011

I corso di ecografia polmonare neonatale e pediatrica

Monopoli (BA) 14-15 gennaio 2011

Promosso da:

Società Italiana Pediatria Ospedaliera S.I.P.O. - Regione Puglia

Segreteria organizzativa:

Interprogram Organizer - Bari

Tel. 080.5212853

Fax 080.5212868

E-mail info@interprogram.org

Giornate Pediatriche del Sant'Andrea - 5° edizione

Roma 21-22 gennaio 2011

Promosso da:

Sapienza Università di Roma - Azienda Ospedaliera Sant'Andrea

Segreteria organizzativa:

emeeting & consulting srl - Roma

Tel. 06.80693320

Fax 06.3231136

E-mail santandrea2011@emec-roma.com

FEBBRAIO 2011

VIII congresso "Il neonato dall'ospedale al territorio"

Roma 10-11 febbraio 2011

Segreteria scientifica:

Unità Operativa Complessa di Neonatologia - TIN Policlinico Casilino di Roma

Segreteria organizzativa:

Alfa Congressi Srl - Roma

Tel. 06.3701121

Fax 06.3729067

E-mail alfa@alfaservice.com

EAACI FAAM 2011 - Food Allergy and Anaphylaxis Meeting

Venezia 17-19 febbraio 2011

Segreteria organizzativa:

EAACI Headquarters - Zürich (Switzerland)

Tel. +41.44.205.5538

Fax +41.44.205.5539

E-mail info@eaaci-faam2011.com

MARZO 2011

Fourth International Meeting on - Pulmonary rare diseases and orphan drugs

Milano 25-26 marzo 2011

Segreteria organizzativa:

Victory Project Congressi srl - Milano

Tel. 02.89053524

Fax 02.201395

E-mail info@victoryproject.it

Fax 06.36307682

Sommario Volume 10

Volume n. 10 Summary

Numero 37

Il polmone nelle malattie sistemiche

Il polmone e le malattie del cuore: la sindrome di Eisenmenger

The lung and the heart disease: the Eisenmenger syndrome

N. Maschietto, O. Milanese

Il polmone e l'intestino: novità in tema di reflusso gastroesofageo e malattie respiratorie

The lung and the intestine: news about gastroesophageal reflux and respiratory disease

O. Borrelli, V. Mancini, R. Tambucci, A. Senesi, S. Cucchiara

Polmone e malattie reumatiche del bambino

The lung in the rheumatic diseases of childhood

F. Zulian, M. Parolin

Il polmone e il trapianto di midollo

Pulmonary Dysfunction in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients

C. Gardella, N. Ullmann, S. Panigada, S. Giardino, E. Castagnola, M. Faraci, G. Montobbio, G.A. Rossi, O. Sacco

Il polmone e le malattie endocrinologiche: l'obesità è anche una malattia polmonare?

The lung and the endocrine diseases: is obesity a lung disease as well?

S. De Stefano, S. Montella, V. Mirra, A. Manna, A. Esposito, F. Santamaria

RUBRICA: caso clinico

Disturbi respiratori nel sonno in età pediatrica: conseguenze cardiocircolatorie e ruolo della flogosi sistemica

Sleep disordered breathing in children: cardiovascular consequences and role of inflammation

M.P. Villa, M. Evangelisti, F. Ianniello, M. Ciavarella, G. Tocci, S. Miano, A. Rizzoli, M. Volpe

Numero 38

La terapia del respiro sibilante nel bambino in età prescolare

Wheezing in età prescolare: verso un approccio terapeutico basato sul fenotipo

Wheezing in preschool children: towards a therapeutic approach based on phenotype

C. Cardarelli, S. Carraro, S. Bozzetto, A. Barlotta, S. Zanconato, E. Baraldi

Gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni: le evidenze della letteratura

Leukotriene Receptor Antagonists: evidences from the literature

S. De Stefano, S. Montella, V. Mirra, A. Esposito, A. Manna, F. Santamaria

Gli steroidi per via inalatoria nel trattamento del respiro sibilante in età prescolare

Inhaled corticosteroids in preschool wheezer

G. Paola, L. Trenero, F. Olivieri, G. Piacentini

Gli steroidi sistemici

Systemic steroids

F. Tansella, P. Piccarreta, I. Chinellato, D. Posa, A. Dellino, M. Berardi, T. Tronci, F. Cristofori, F. Mastrototaro, F. Carella, F. Cardinale

L'immunoterapia specifica nel respiro sibilante del bambino

Specific immunotherapy in wheezing infants

A. Fiocchi, S. Arrigoni, A. Caddeo, E. Calcinai

RUBRICA: caso clinico

Multiple trigger wheeze. Descrizione di un caso

Multiple trigger wheeze. A case description

R. Nenna, G. Cangiano, F. Soscia, V. Ferro, D. De Angelis, M. Mennini, P. Papoff, C. Moretti, F. Midulla

Numero 39**Novità dal Congresso SIMRI 2010****SEZIONE 1: Le novità che il pediatra deve conoscere****Novità in tema di... TC e RM**

S. De Stefano, M. Maglione, S. Montella, C. Mollica, V. Mirra, F. Santamaria

Novità in tema di discinesia ciliare primaria

M. Pifferi, M. Di Cicco, B. Fiori, M. Piras, G. Bettini, P. Macchia

Bronchite batterica protratta

M. Baldini

Polmonite necrotizzante: un problema emergente?

C. Cardarelli, A. Barlotta, M. Berardi, T. Toffolutti, S. Bozzetto, S. Carraro, E. Baraldi

SEZIONE 2: I giovani ricercatori**Esposizione al fumo passivo come fattore di rischio per lo sviluppo della sindrome delle apnee ostruttive nel sonno**

N. Tovaglieri, M. Gaiazzi, S. Tajè, D. Gadda, A.C. Niespolo, A. Pedrazzini, C. Borghi, V. Spica Rusotto, L. Nasetti, L. Nespola

Concentrazione di vitamina D nel siero, funzionalità respiratoria e controllo dell'asma in bambini asmatici

I. Chinellato, M. Piazza, F. Cardinale, G. Melotti, G.L. Piacentini, D.G. Peroni, A. Bodini, A.L. Boner

Valutazione della funzione respiratoria e rimodellamento delle vie aeree in pazienti con discinesia ciliare primaria

M. Di Cicco, M. Zangani, P. Macchia, D. Caramella, M. Pifferi

Diagnosi e sierotipizzazione delle polmoniti pneumococciche con Realtime-PCR

E. Bartolini, P. Osimani, M. Moriondo, S. Trapani, C. Poggiolesi, F.M. de Benedictis, C. Azzari, M. Resti, Gruppo Italiano per lo Studio delle Malattie Pneumococciche Invasive

SEZIONE 3: I casi clinici**Una pleuropolmonite che non risponde alla terapia**

E. di Palma, G. Filocamo, E. Facchini, D. Tassinari, I. Corsini, S. Forti, A. Mazzotta, C. Di Silverio Carulli, A. Pession, F. Bernardi

Difficoltà respiratoria ma non solo ... dopo ingestione di gorgonzola

C. Orsi-Battaglini, S. Tucci, S. Contestabile, F. Mori, S. Campana, E. Novembre

Numero 40**Studio e monitoraggio dell'inflammazione delle vie aeree****La funzionalità respiratoria: Spirometria e Resistenze alla portata di tutti?**

Pulmonary function testing: Spirometry and Respiratory Resistance for every paediatrician?
E. Lombardi, C. Calogero, G. Fenu, V. Luzzi

Un saturimetro sempre in borsa: quale e perché?

An oximeter always in the bag: which and why?
E. Bignamini, I. Esposito, M. Goia, L. Luccoli, M. Castello, G. Cordola

È possibile misurare l'inflammazione bronchiale (l'ossido di azoto in Ambulatorio)?

Measuring the bronchial inflammation in asthma clinic?
A. Turchetta, F.P. Rossi, A. Schiavino, R. Cutrera

Monitorare il wheezing?

Monitoring the wheezing: a respiratory "Holter"?
N. Sansotta, L. Lubrano, D. Peroni

Un respiro... bollente (la temperatura dell'aria esalata)

Exhaled air temperature
L. Tenero, G. Paiola, F. Olivieri, G. Piacentini

Gli apparecchi per nebulizzazione: tutti uguali? Implementare l'innovazione nella clinica

Not all nebulizers are the same: implementing innovation in practice
A. Kantar, V. Ragazzo

I Distanziatori: uno vale l'altro?

The spacers: which to choose?
M. Miraglia del Giudice, F. Decimo, N. Maiello, C. Capristo, N. Fusco, M. Conte, F. Santaniello, R. Amelio, R. Salzano, M. Manzo, E. Alterio, F. Di Mauro, A.F. Capristo

Indice degli Autori

Authors Index

Alterio E

n. 40, 00

Amelio R

n. 40, 00

Arrigoni S

n. 38, 39

Azzari C

n. 39, 34

Baldini M

n. 39, 14

Baraldi E

n. 38, 5; n. 39, 17

Barlotta A

n. 38, 5; n. 39, 17

Bartolini E

n. 39, 34

Berardi M

n. 38, 31; n. 39, 17

Bernardi F

n. 39, 38

Bettini G

n. 39, 9

Bignamini E

n. 40, 00

Bodini A

n. 39, 27

Boner AL

n. 39, 27

Borghi C

n. 39, 23

Borrelli O

n. 37, 15

Bozzetto S

n. 38, 5; n. 39, 17

Caddeo A

n. 38, 39

Calcinai E

n. 38, 39

Calogero C

n. 40, 00

Campana S

n. 39, 46

Cangiano G

n. 38, 43

Capristo AF

n. 40, 00

Capristo C

n. 40, 00

Caramella D

n. 39, 31

Cardarelli C

n. 38, 5; n. 39, 17

Cardinale F

n. 38, 31; n. 39, 27

Carella F

n. 38, 31

Carraro S

n. 38, 5; n. 39, 17

Castagnola E

n. 37, 32

Castello M

n. 40, 00

Chinellato I

n. 38, 31; n. 39, 27

Ciavarella M

n. 37, 56

Conte M

n. 40, 00

Contestabile S

n. 39, 46

Cordola G

n. 40, 00

Corsini I

n. 39, 38

Cristofori F

n. 38, 31

Cucchiara S

n. 37, 15

Cutrera R

n. 40, 00

De Angelis D

n. 38, 43

de Benedictis FM

n. 39, 34

De Stefano S

n. 37, 44; n. 38, 13; n. 39, 5

Decimo F

n. 40, 00

Dellino A

n. 38, 31

Di Cicco M

n. 39, 31; n. 39, 9

Di Mauro F

n. 40, 00

di Palmo E

n. 39, 38

Di Silverio Carulli C

n. 39, 38

Esposito A

n. 37, 44; n. 38, 13

Esposito I

n. 40, 00

Evangelisti M

n. 37, 56

Facchini E

n. 39, 38

Faraci M

n. 37, 32

Fenu G
n. 40, 00**Ferro V**
n. 38, 43**Filocamo G**
n. 39, 38**Fiocchi A**
n. 38, 39**Fiori B**
n. 39, 9**Forti S**
n. 39, 38**Fusco N**
n. 40, 00**Gadda D**
n. 39, 23**Gaiazzi M**
n. 39, 23**Gardella C**
n. 37, 32**Giardino S**
n. 37, 32**Goia M**
n. 40, 00**Gruppo Italiano per
lo Studio delle
Malattie
Pneumococciche
Invasive**
n. 39, 34**Ianniello F**
n. 37, 56**Kantar A**
n. 40, 00**Lombardi E**

n. 40, 00

Lubrano L
n. 40, 00**Luccoli L**
n. 40, 00**Luzzi V**
n. 40, 00**Macchia P**
n. 39, 9, 31**Maglione M**
n. 39, 5**Maiello N**
n. 40, 00**Mancini V**
n. 37, 15**Manna A**
n. 37, 44; n. 38, 13**Manzo M**
n. 40, 00**Maschietto N**
n. 37, 5**Mastrototaro F**
n. 38, 31**Mazzotta A**
n. 39, 38**Melotti G**
n. 39, 27**Mennini M**
n. 38, 43**Miano S**
n. 37, 56**Midulla F**
n. 38, 43**Milanesi O**
n. 37, 5**Miraglia del Giudice****M**

n. 40, 00

Mirra V
n. 37, 44; n. 38, 13; n.
39, 5**Mollica C**
n. 39, 5**Montella S**
n. 37, 44; n. 38, 13; n.
39, 5**Montobbio G**
n. 37, 32**Moretti C**
n. 38, 43**Mori F**
n. 39, 46**Moriondo M**
n. 39, 34**Nenna R**
n. 38, 43**Nespoli L**
n. 39, 23**Niespolo AC**
n. 39, 23**Nosetti L**
n. 39, 23**Novembre E**
n. 39, 46**Olivieri F**
n. 38, 23; n. 40, 00**Orsi-Battaglini C**
n. 39, 46**Osimani P**
n. 39, 34**Paiola G**
n. 38, 23; n. 40, 00

Panigada S

n. 37, 32

Papoff P

n. 38, 43

Parolin M

n. 37, 25

Pedrazzini A

n. 39, 23

Peroni D

n. 40, 00

Peroni DG

n. 39, 27

Pession A

n. 39, 38

Piacentini G

n. 38, 23; n. 40, 00

Piacentini GL

n. 39, 27

Piazza M

n. 39, 27

Piccarreta P

n. 38, 31

Pifferi M

n. 39, 9, 31

Piras M

n. 39, 9

Poggiolesi C

n. 39, 34

Posa D

n. 38, 31

Ragazzo V

n. 40, 00

Resti M

n. 39, 34

Rizzoli A

n. 37, 56

Rossi FP

n. 40, 00

Rossi GA

n. 37, 32

Sacco O

n. 37, 32

Salzano R

n. 40, 00

Sansotta N

n. 40, 00

Santamaria Fn. 37, 44; n. 38, 13; n.
39, 5**Santaniello F**

n. 40, 00

Schiavino A

n. 40, 00

Senesi A

n. 37, 15

Soscia F

n. 38, 43

Spica Russotto V

n. 39, 23

Tajè S

n. 39, 23

Tambucci R

n. 37, 15

Tansella F

n. 38, 31

Tassinari D

n. 39, 38

Tenero L

n. 40, 00

Tocci G

n. 37, 56

Toffolutti T

n. 39, 17

Tovaglieri N

n. 39, 23

Trapani S

n. 39, 34

Trenero L

n. 38, 23

Tronci T

n. 38, 31

Tucci S

n. 39, 46

Turchetta A

n. 40, 00

Ullmann N

n. 37, 32

Villa MP

n. 37, 56

Volpe M

n. 37, 56

Zanconato S

n. 38, 5

Zangani M

n. 39, 31

Zulian F

n. 37, 25

Indice delle parole chiave

Key words Index

- Agenesia dei seni paranasali** (*agenesis of paranasal sinuses*) **n. 39**, 9
- ALTE** (*ALTE*) **n. 37**, 15
- Ambulatorio** (*office*) **n. 40**, 5
- Anafilassi** (*anaphylaxis*) **n. 39**, 46
- Analisi acustica** (*acoustic analysis*) **n. 40**, 00⁴
- Antagonisti dei recettori dei leucotrieni** (*leukotriene receptor antagonists*) **n. 38**, 13
- Apnea** (*Apnea*) **n. 37**, 56
- Artrite idiopatica giovanile** (*juvenile idiopathic arthritis*) **n. 37**, 25
- Asma** (*asthma*) **n. 37**, 15, 44; **n. 38**, 5, 13, 39; **n. 39**, 14; **n. 40**, 00³, 00⁵, 00⁷
 notturno (*nocturnal asthma*) **n. 40**, 00⁴
- Aspergillus** (*aspergillus*) **n. 39**, 46
- Atopia** (*atopy*) **n. 37**, 44
- Bambini** (*children*) **n. 38**, 43; **n. 39**, 5, 23; **n. 40**, 5, 00⁴, 00⁷
 in età prescolare (*preschool children*) **n. 38**, 13, 23
- Bronchiectasie** (*bronchiectasis*) **n. 39**, 14
- Bronchiolite** (*bronchiolitis*) **n. 38**, 31
- Cardiopatie congenite** (*congenital heart disease*) **n. 37**, 5
- Ciliogenesi in coltura** (*ciliogenesis in culture*) **n. 39**, 9
- Complicazioni polmonari** (*pulmonary complications*) **n. 37**, 32
- Controllo dell'asma** (*asthma control*) **n. 39**, 27
- Corticosteroidi inalatori** (*inhaled corticosteroids*) **n. 38**, 23
- Dermatomiosite giovanile** (*juvenile dermatomyositis*) **n. 37**, 25
- Discinesia ciliare primaria** (*primary ciliary dyskinesia*) **n. 39**, 9, 31
- Distanziatori** (*spacers*) **n. 40**, 00⁷
- Disturbi nel sonno** (*sleep disordered breathing*) **n. 37**, 56
- Doppio arco aortico** (*double aortic arch*) **n. 38**, 43
- FeNO** (*FeNO*) **n. 40**, 00³
- FEV₁** (*FEV₁*) **n. 40**, 00⁴
- Fumo** (*smoke*) **n. 39**, 23
 passivo (*secondhand smoke*) **n. 39**, 23
- Funzionalità polmonare** (*lung function*) **n. 37**, 44
- Funzione polmonare** (*lung function*) **n. 39**, 9
- Funzione respiratoria** (*lung function*) **n. 39**, 31
- Gorgonzola** (*gorgonzola cheese*) **n. 39**, 46
- Granulomatosi di Wegener** (*Wegener's granulomatosis*) **n. 37**, 25
- Immunoterapia specifica** (*specific immunotherapy*) **n. 38**, 39
- Immunoterapia sublinguale** (*sublingual immunotherapy*) **n. 38**, 39
- Infezione** (*infection*) **n. 37**, 32
- Infiammazione** (*inflammation*) **n. 37**, 44, 56; **n. 40**, 00³
 delle vie aeree (*airway inflammation*) **n. 39**, 14
- Interruzione** (*interrupter*) **n. 40**, 5
- Iperreattività bronchiale** (*bronchial hyperresponsiveness*) **n. 37**, 44; **n. 38**, 13
- Ipertensione arteriosa polmonare** (*pulmonary arterial hypertension*) **n. 37**, 5
- Linfoistiocitosi emofagocitica familiare (FHL)** (*Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (FHL)*) **n. 39**, 38
- Linfoistiocitosi emofagocitica secondaria (sHLH)** (*secondary Hemophagocytic LymphoHistiocytosis (sHLH)*) **n. 39**, 38
- Lupus eritematoso sistemico** (*systemic Lupus ery-*

- thematosis*) **n. 37**, 25
- Manifestazioni respiratorie (*respiratory manifestations*) **n. 37**, 15
- Meccanismo d'erogazione (*erogation mechanism*) **n. 40, 00⁶**
- Montelukast (*montelukast*) **n. 38**, 5
- Multi-trigger wheezing (*multiple trigger wheeze*) **n. 38**, 5
- Nebulizzatore (*nebulizer*) **n. 40, 00⁶**
- Obesità (*obesity*) **n. 37**, 44
- OSAS (*OSAS*) **n. 37**, 56
- Oscillazioni forzate (*forced oscillations*) **n. 40**, 5
- Ossido nitrico (*nitric oxide*) **n. 40, 00³**
- esalato (*exhaled nitric oxide*) **n. 40, 00⁵**
- nasale (*nasal nitric oxide*) **n. 39**, 9
- sintetasi (*nitric oxide synthase*) **n. 39**, 9
- Patologia respiratoria acuta (*acute respiratory disease*) **n. 40, 00²**
- Pediatrico (*paediatric*) **n. 37**, 32
- Pletismografia corporea (*body plethysmography*) **n. 39**, 31
- Pleuropolmonite (*pleuropneumonia*) **n. 39**, 38
- Polimorfismi genetici (*gene polymorphism*) **n. 39**, 9
- Polmone (*lung*) **n. 39**, 5
- Polmonite (*pneumonia*) **n. 37**, 32
- complicata (*complicated pneumonia*) **n. 39**, 17
- necrotizzante (*necrotizing pneumonia*) **n. 39**, 17
- acquisita in comunità (*community acquired pneumonia*) **n. 39**, 34
- Realtime PCR (*Realtime PCR*) **n. 39**, 34
- Reflusso gastroesofageo (*gastroesophageal reflux*) **n. 37**, 15
- Resistenze (*resistance*) **n. 40**, 5
- Respiro sibilante (*wheezing*) **n. 38**, 43
- Rinite (*rhinitis*) **n. 38**, 39
- Risonanza magnetica (*magnetic resonance imaging*) **n. 39**, 5
- Risparmio del farmaco (*drug sparing*) **n. 40, 00⁶**
- SatpO₂ (*pulse saturation*) **n. 40, 00²**
- Saturimetro (*oximeter*) **n. 40, 00²**
- Sclerosi sistemica (*systemic sclerosis*) **n. 37**, 25
- Sierotipo (*serotype*) **n. 39**, 34
- Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (*obstructive sleep apnea syndrome*) **n. 39**, 23
- Sindrome di Churg-Strauss (*Churg-Strauss syndrome*) **n. 37**, 25
- Sindrome di Eisenmenger (*Eisenmenger syndrome*) **n. 37**, 5
- Spirometria (*spirometry*) **n. 40**, 5
- Steroidi inalatori (*inhaled corticosteroids*) **n. 38**, 5
- Steroidi sistemici (*systemic steroids*) **n. 38**, 31
- Streptococcus Pneumoniae (*Streptococcus Pneumoniae*) **n. 39**, 34
- Suoni respiratori (*respiratory sounds*) **n. 40, 00⁴**
- Temperatura dell'aria esalata (*exhaled air temperature*) **n. 40, 00⁵**
- Terapia genica (*gene therapy*) **n. 39**, 9
- Test di provocazione bronchiale (*bronchial provocation*) **n. 40, 00⁴**
- Tomografia computerizzata (*computed tomography*) **n. 39**, 5
- Tosse (*cough*) **n. 37**, 15; **n. 39**, 14
- Trapianto di cellule staminali ematopoietiche (*hematopoietic stem cell transplant*) **n. 37**, 32
- Trapianto di midollo osseo (*bone marrow transplant*) **n. 37**, 32
- Versamento pleurico (*pleural effusion*) **n. 39**, 38
- Virus di Epstein-Barr (EBV) (*Epstein-Barr Virus (EBV)*) **n. 39**, 38
- Vitamina D (*vitamin D*) **n. 39**, 27
- Wheezing (*wheezing*) **n. 38**, 23; **n. 40, 00⁴**
- episodico virale (*episodic viral wheeze*) **n. 38**, 5
- prescolare (*preschooler wheezing*) **n. 38**, 31

Articoli del prossimo numero

Forthcoming articles

