

Equazioni di riferimento device-specifiche per la predizione dei valori normali dei parametri di oscillometria forzata nei bambini

Device-specific reference equations for the prediction of normal parameters of forced oscillation in children

Salvatore Fasola¹, Giovanna Cilluffo², Velia Malizia¹, Enrico Lombardi³, Alessandro Gobbi⁴, Claudia Calogero³, Grazia Fenu³, Giuliana Ferrante⁵, Laura Montalbano¹, Stefania La Grutta¹

¹Istituto di Farmacologia Traslazionale, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Palermo

²Dipartimento di Scienze della Terra e del Mare, Università degli Studi di Palermo

³Struttura Organizzativa Semplice Autonoma Broncopneumologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Meyer", Firenze

⁴Restech Srl, Milano

⁵Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Università degli Studi di Verona

Corrispondenza: Salvatore Fasola **e-mail:** salvatore.fasola@ift.cnr.it

Riassunto: Per i bambini, l'oscillometria forzata può risultare più semplice da eseguire rispetto alla spirometria. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di sviluppare delle equazioni di riferimento, per sesso ed altezza, in relazione ai parametri di resistenza e reattanza inspiratoria, espiratoria e totale ($\text{cmH}_2\text{O}\cdot\text{L}\cdot\text{s}^{-1}$), misurati con lo strumento Resmon Pro Full. Le equazioni di riferimento sono state derivate su 154 bambini di età 3-6 anni (frequenza 8 Hz) e 203 bambini di età 6-17 anni (5-11-19 Hz), usando modelli Lambda-Mu-Sigma.

Parole chiave: adolescenti, bambini, equazioni di riferimento, oscillometria forzata.

Summary: For children, forced oscillometry may be easier to perform than spirometry. The objective of our study was to develop reference equations, for sex and height, for the parameters of inspiratory, expiratory, and total resistance and reactance ($\text{cmH}_2\text{O}\cdot\text{L}\cdot\text{s}^{-1}$), measured through the Resmon PRO FULL device. The reference equations have been derived using measurements on 154 children aged 3-6 years (frequency 8 Hz) and 203 children aged 6-17 years (5-11-19 Hz), using Lambda-Mu-Sigma models.

Keywords: adolescents, children, forced oscillometry, reference equations.

INTRODUZIONE

I bambini possono trovare meno difficoltà ad eseguire l'oscillometria forzata a respiro spontaneo (FOT, *forced oscillation technique*) piuttosto che la manovra respiratoria forzata massimale (spirometria). Diverse tipologie di dispositivi per la misura dei parametri FOT sono disponibili in commercio, ed è quindi necessario poter disporre di equazioni di riferimento device-specifiche, per il corretto calcolo dei valori predetti e dei range di normalità, in funzione delle caratteristiche antropometriche dei bambini. L'obiettivo dello studio è stato quello di sviluppare delle equazioni di riferimento, in funzione di sesso e altezza, per i parametri di resistenza e reattanza respiratoria misurati con lo strumento Resmon Pro Full in bambini italiani.

MATERIALI E METODI

Lo studio cross-sectional è stato condotto su bambini reclutati tra febbraio 2015 e dicembre 2018 presso la popolazione pediatrica delle città di Palermo e Firenze. I criteri di inclusione erano i seguenti: 1) maschi e femmine di età compresa dai 3 ai 17 anni; 2) etnia caucasica; 3) spirometria normale. I criteri di esclusione erano: 1) obesità; 2) storia di fumo attivo e/o sintomi respiratori; 3) assenza di consenso informato. Lo studio è stato approvato dal comitato etico delle città di Palermo e Firenze.

Dati antropometrici quali l'altezza (cm) ed il peso (kg) sono stati rilevati in posizione eretta e a piedi nudi, usando rispettivamente uno statimetro (Wunder HR1, Monza, Italia) ed una bilancia elettronica (Seca, Amburgo, Germania). Le misurazioni dei parametri di resistenza e reattanza inspiratorie, espiratorie e totali ($\text{cmH}_2\text{O}\cdot\text{L}\cdot\text{s}^{-1}$) sono state eseguite con lo strumento Resmon Pro Full (Restech, Milano, Italia), previa calibrazione in condizioni ambientali stabili (T° , umidità, pressione). Per ciascun bambino è stata calcolata la media di tre misurazioni effettuate in sequenza, alle frequenze di 8 Hz (bambini di età 3-6 anni) e 5-11-19 Hz (bambini di età 6-17 anni). Le misurazioni sono state eseguite in accordo alle linee guida internazionali (1).

Per sviluppare le equazioni di riferimento saranno utilizzati modelli Lambda-Mu-Sigma (LMS), appartenenti alla classe dei modelli GAMLSS (2). Tali modelli forniscono tre equazioni: una per il valore predetto (location, ovvero M), una per la variabilità (scale, ovvero S) ed una per l'asimmetria della distribuzione (shape, ovvero L). In linea con quanto mostrato da studi precedenti (3–13), i predittori inclusi nelle equazioni di M ed S saranno rappresentati da altezza e sesso, mentre per L sarà stimata solo un'intercetta, per evitare di incorrere in problemi di corretta approssimazione dei percentili in seguito al troncamento della distribuzione normale sottostante alla trasformazione di Box-Cox (2).

I predittori da mantenere nelle equazioni di M ed S e la funzione di trasformazione di M (identità o esponenziale) sono stati scelti ottimizzando il valore dell'indice AIC. Le funzioni di trasformazione usate per S ed L saranno rispettivamente l'esponenziale (per garantire una stima sempre positiva della variabilità) e l'identità. Al valore delle reattanze sarà preventivamente sommato un valore di traslazione pari a T=20 al fine di ottenere una distribuzione a valori strettamente positivi, compatibilmente con le ipotesi del modello (per le resistenze si avrà T=0).

RISULTATI ATTESI

In totale, 357 bambini sono stati inclusi nello studio (181 della città di Palermo e 176 della città di Firenze). Di essi, 154 bambini di età compresa tra 3 e 6 anni hanno eseguito i test FOT alla frequenza di 8 Hz, mentre 203 bambini di età compresa tra 6 e 17 anni hanno eseguito i test FOT alle frequenze di 5-11-19 Hz.

I valori predetti, dato il sesso e l'altezza, saranno ottenibili come M-T (T=0 per le resistenze, T=20 per le reattanze). Gli z-score per una data misura potranno essere calcolati come

$$z\text{-score} = \{[(\text{misura}+T) / M]^L - 1\} / (L \times S),$$

mentre i limiti superiore (ULN, di interesse per le resistenze) ed inferiore (LLN, di interesse per le reattanze) di normalità potranno essere calcolati, rispettivamente, come

$$\begin{aligned} \text{ULN} &= M \times (1.64 \times S \times L + 1)^{1/L} - T \\ \text{LLN} &= M \times (-1.64 \times S \times L + 1)^{1/L} - T. \end{aligned}$$

DISCUSSIONE

Come sintetizzato in Tabella 1, la maggior parte degli studi ad oggi pubblicati ha fornito equazioni di riferimento per le misurazioni ottenute utilizzando il dispositivo MasterScreen IOS (3–8). Altre equazioni di riferimento sono state determinate per i dispositivi Quark i2m (9,10), tremoFlo™ C-100 (11,12), e Resmon Pro Full (12,13). Inoltre, come per altri parametri di funzione polmonare, ad esempio la spirometria, vi è la necessità che le equazioni di riferimento siano applicabili a popolazioni specifiche. Fasola et al., hanno riportato che le equazioni di riferimento GLI 2012 per la spirometria non sono risultate pienamente applicabili ad un campione rappresentativo della popolazione generale di bambini siciliani, esitando in una sovrastima/sottostima dei valori predetti ed in un allontanamento dall'ipotesi di normalità dei residui normalizzati (z-score) nelle bambine (14). Infine, sebbene siano stati applicati modelli avanzati di tipo GAMLSS (Generalized Additive Model for Location, Scale and Shape) per cogliere la riduzione della variabilità delle misure nei bambini molto alti¹² (modelli "location-scale"), nessuno studio ha finora fornito stime di parametri relativi alla forma della distribuzione (modelli "location-scale-shape") per cogliere eventuali allontanamenti dall'ipotesi di normalità.

CONCLUSIONE

Lo studio ha identificato una metodologia basata sui modelli LMS per sviluppare equazioni di riferimento in funzione di sesso e altezza, per i parametri di resistenza e reattanza respiratoria misurati con lo strumento Resmon Pro Full in bambini italiani a partire dai 3 anni d'età.

Studio	Popolazione	Strumento	Range età	N	Predittori	Metodo
AlBlooshi, 2018 (11)	Araba	tremoFlo™ C-100	4-12	291	altezza	Regressione lineare dopo trasformazione logaritmica
Amra, 2008 (6)	Iraniana	MasterScreen IOS	5-19	509	età, altezza, sesso	Regressione lineare
Calogero, 2013 (9)	Italiana	Quark i2m	2-13	760	altezza, sesso	Regressione lineare dopo trasformazione logaritmica / radicale
De, 2020 (13)	Indiana	Resmon Pro Full	5-17	320	età, altezza, sesso	Regressione lineare
Dencker, 2006 (4)	Finlandese / Svedese	MasterScreen IOS	2-11	360	altezza, peso	Regressione lineare con termini polinomiali
Ducharme, 2022 (12)	69% Canadese 8% Africana 23% Altro	Resmon Pro Full / tremoFlo™ C-100	3-17	299	altezza	GAMLSS dopo trasformazione logaritmica / radicale, con termini polinomiali
Frei, 2005 (3)	Statunitense	MasterScreen IOS	3-10	222	altezza	Regressione lineare
Gochicoa-Rangel, 2015 (8)	Messicana	MasterScreen IOS	2-15	283	età, altezza, sesso	Regressione lineare con termini polinomiali / logaritmici
Hall, 2007 (10)	Australiana	Quark i2m	2-7	158	altezza	Regressione lineare
Nowowiejska, 2008 (7)	Polacca	MasterScreen IOS	3-18	626	altezza, sesso	Regressione lineare con termini esponenziali / logaritmici
Park, 2011 (5)	Coreana	MasterScreen IOS	3-6	133	età, altezza, peso, sesso	Regressione lineare

Tab. 1: Equazioni di riferimento ad oggi pubblicate.
Reference equations to date published.

BIBLIOGRAFIA

- (1) King G.G., et al. *Technical standards for respiratory oscillometry*. Eur. Respir. J. 2020; 55: 1900753.
- (2) Rigby R.A., et al. *Smooth centile curves for skew and kurtotic data modelled using the Box-Cox power exponential distribution*. Stat. Med. 2004; 23: 3053-3076.
- (3) Frei J., et al. *Impulse oscillometry: reference values in children 100 to 150 cm in height and 3 to 10 years of age*. Chest. 2005; 128: 1266-1273.
- (4) Dencker M., et al. *Reference values for respiratory system impedance by using impulse oscillometry in children aged 2-11 years*. Clin. Physiol. Funct. Imaging. 2006; 26: 247-250.
- (5) Park J.H., et al. *Reference values for respiratory system impedance using impulse oscillometry in healthy preschool children*. Korean J. Pediatr. 2011; 54: 64-68.
- (6) Amra B., et al. *Respiratory resistance by impulse oscillometry in healthy Iranian children aged 5-19 years*. Iran J. Allergy Asthma Immunol. 2008; 7: 25-29.
- (7) Nowowiejska B., et al. *Transient reference values for impulse oscillometry for children aged 3-18 years*. Pediatr. Pulmonol. 2008; 43: 1193-1197.
- (8) Gochicoa-Rangel L., et al. *Values of impulse oscillometry in healthy Mexican children and adolescents*. Respir. Care. 2015;60: 119-127.
- (9) Calogero C., et al. *Respiratory impedance and bronchodilator responsiveness in healthy children aged 2-13 years*. Pediatr. Pulmonol. 2013; 48: 707-715.
- (10) Hall G.L., et al. *Respiratory function in healthy young children using forced oscillations*. Thorax. 2007; 62: 521-526.
- (11) AlBlooshi A., et al. *Respiratory function in healthy Emirati children using forced oscillations*. Pediatr. Pulmonol. 2018; 53: 936-941.
- (12) Ducharme F.M., et al. *Reference values for respiratory sinusoidal oscillometry in children aged 3 to 17 years*. Pediatr. Pulmonol. 2022; 57: 2092-2102.
- (13) De S., et al. *Regression equations of respiratory impedance measured by forced oscillation technique for Indian children*. Indian J. Pediatr. 2020; 87: 192-199.
- (14) Fasola S., et al. *Global Lung Function Initiative 2012 reference values for spirometry in South Italian children*. Respir. Med. 2017; 131: 11-17.