

# PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

## RICERCA GIOVANE IN PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

Associazione tra vitamina d totale e libera e  
concentrazioni sieriche della vitamina d-binding protein  
in una coorte di bambini asmatici

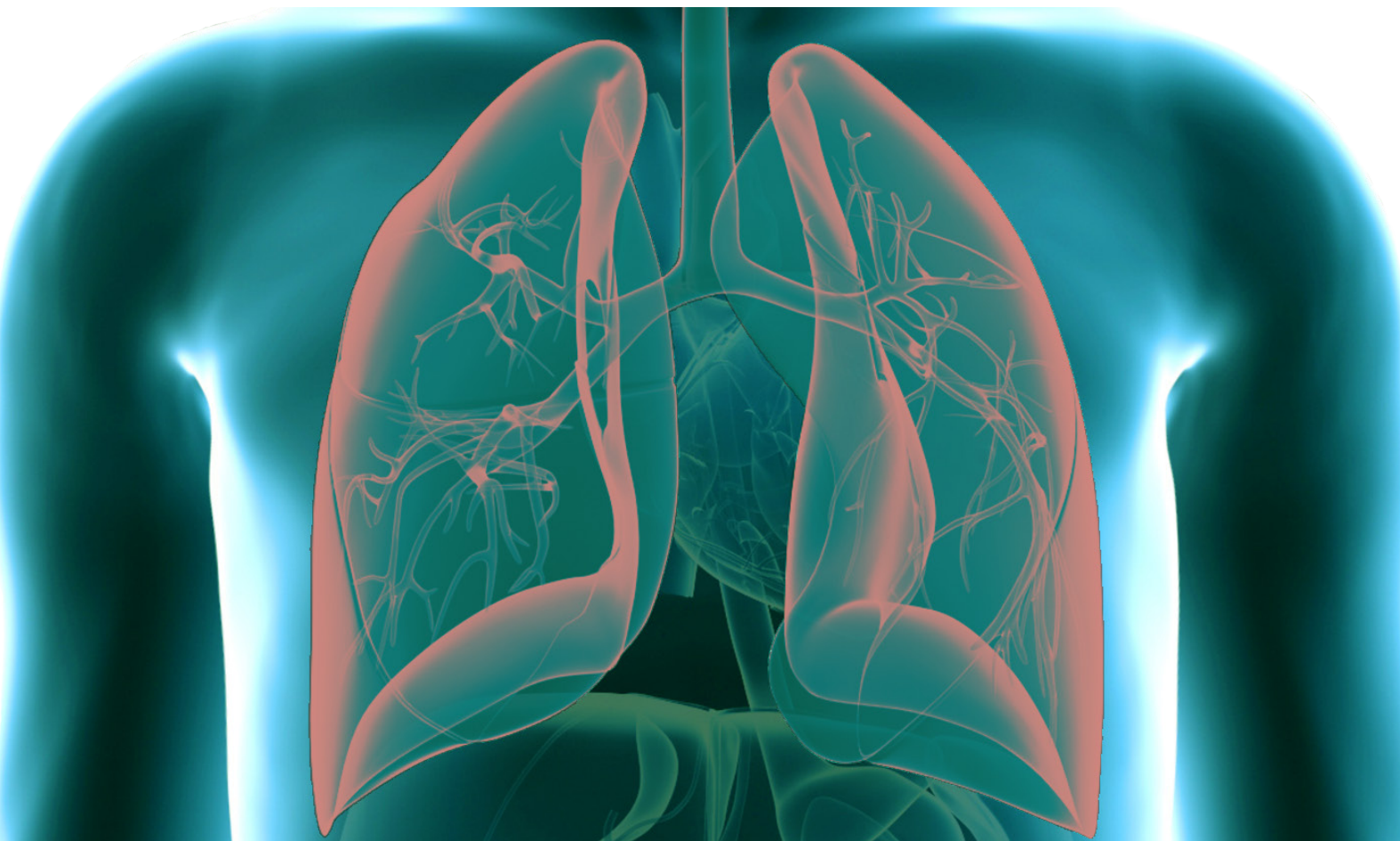
Ventilazione assistita nelle malattie neuromuscolari

Ruolo del test da sforzo cardiopolmonare (cpet) nel  
follow-up della fibrosi cistica in età pediatrica

L'asma nell'adolescenza

Eziologia della tosse cronica: studio retrospettivo  
su un'ampia casistica di pazienti in età pediatrica

La bronchiolite



# INDICE

## Editoriale

---

### *View point*

Francesca Santamaria

### **Associazione tra vitamina d totale e libera e concentrazioni sieriche della vitamina d-binding protein in una coorte di bambini asmatici**

---

*Association between total vitamin d, free vitamin d and serum vitamin d-binding protein levels in a cohort of asthmatic children*

Annalisa Allegorico, Laura Ruggiero, Michele Miraglia Del Giudice, Carlo Capristo

### **Ventilazione assistita nelle malattie neuromuscolari**

---

*Mechanical ventilation in neuromuscular disorders*

Serena Caggiano, Martino Pavone, Elisabetta Verrillo, Maria Beatrice Chiarini Testa, Serena Soldini, Renato Cutrera

### **Ruolo del test da sforzo cardiopolmonare (cpet) nel follow-up della fibrosi cistica in età pediatrica**

---

*Role of cardiopulmonary exercise testing (cpet) during the follow-up of children with cistic fibrosis*

Chiara Chiabotto, Lorenzo Appendini, Gabriela Ferrera, Sara Dal Farra, Aleksandar Veljkovic, Manuela Goia, Elisabetta Bignamini

### **L'asma nell'adolescenza**

---

*Asthma during adolescence*

Diletta De Benedictis, Sara Macone

### **Eziologia della tosse cronica: studio retrospettivo su un'ampia casistica di pazienti in età pediatrica**

---

*Aetiology of chronic cough: a retrospective study on a large pediatric population*

Violetta Mastrorilli, Anna Rita Cappiello, Paola Passoforte, Giorgia Borrelli, Giuseppina Mongelli, Arianna Goffredo, Fabio Cardinale

### **La bronchiolite**

---

*Bronchiolitis*

Raffaella Nenna, Antonella Frassanito, Laura Petrarca, Fabio Midulla

# Pneumologia Pediatrica

Volume 16, n. 63 - settembre 2016

## **Direttore Responsabile**

Francesca Santamaria (Napoli)

## **Direzione Scientifica**

Stefania La Grutta (Palermo)  
Luigi Terracciano (Milano)

## **Segreteria Scientifica**

Silvia Montella (Napoli)

## **Comitato Editoriale**

Angelo Barbato (Padova)  
Filippo Bernardi (Bologna)  
Alfredo Boccaccino (Misurina)  
Attilio L. Boner (Verona)  
Mario Canciani (Udine)  
Carlo Capristo (Napoli)  
Fabio Cardinale (Bari)  
Salvatore Cazzato (Bologna)  
Renato Cutrera (Roma)  
Fernando M. de Benedictis (Ancona)  
Fulvio Esposito (Napoli)  
Mario La Rosa (Catania)  
Massimo Landi (Torino)  
Gianluigi Marseglia (Pavia)  
Fabio Midulla (Roma)  
Luigi Nespoli (Varese)  
Giorgio L. Piacentini (Verona)  
Giovanni A. Rossi (Genova)  
Giancarlo Tancredi (Roma)  
Marcello Verini (Chieti)

## **Editore**

Giannini Editore  
Via Cisterna dell'Olio 6b  
80134 Napoli  
e-mail: editore@gianninispa.it  
www.gianninieditore.it

## **Coordinamento Editoriale**

Center Comunicazioni e Congressi Srl  
e-mail: info@centercongressi.com  
Napoli

## **Realizzazione Editoriale e Stampa**

Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA  
Napoli

© Copyright 2015 by SIMRI  
Finito di stampare nel mese di \_\_\_

# Ruolo del test da sforzo cardiopolmonare (cpet) nel follow-up della fibrosi cistica in età pediatrica

*Role of cardiopulmonary exercise testing (CPET) during the follow-up of children with Cistic Fibrosis*

---

**Chiara Chiabotto<sup>1</sup>, Lorenzo Appendini<sup>2</sup>, Gabriela Ferreyra<sup>1</sup>, Sara Dal Farra<sup>3</sup>, Aleksandar Veljkovic<sup>1</sup>, Manuela Goia<sup>1</sup>, Elisabetta Bignamini<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, presidio Regina Margherita – Sant’Anna, S.C. Pneumologia, Centro Regionale di riferimento: Fibrosi Cistica Piemonte – Valle D’Aosta ed Insufficienza respiratoria cronica in età evolutiva, Torino.*

<sup>2</sup>*ASL CN1, Presidio Ospedaliero di Saluzzo, S.S.D. Fisiopatologia Respiratoria e Ventiloterapia, Saluzzo (CN).*

<sup>3</sup>*Humanitas research hospital, I.R.C.C.S., Dipartimento di Medicina Generale e Pneumologia, Rozzano (MI).*

**Corrispondenza:** Lorenzo Appendini **email:** lappendini451@vodafone.it

**Riassunto:** La fibrosi cistica (FC) è la malattia genetica ereditaria letale più comune nella razza caucasica. Dall’analisi della letteratura emerge tuttavia come l’attività fisica nei bambini affetti da FC possa dare benefici in termini di aspettativa e qualità di vita.

È stato condotto un test da sforzo cardiopolmonare (CPET) massimale incrementale in 20 pazienti tra i 7 e i 17 anni affetti da FC ed i risultati del test sono stati messi a confronto con quelli ottenuti da un gruppo composto di 18 bambini sani, paragonabili per sesso, età ed indice di massa corporea. Successivamente, sono stati messi in relazione i risultati del CPET dei bambini affetti da FC con alcune informazioni cliniche raccolte retrospettivamente.

Tra i due gruppi è emersa una differenza statisticamente significativa in termini di riduzione del consumo di ossigeno ( $V'O_2$ ) e, quindi, di tolleranza allo sforzo. Sono poi emerse correlazioni significative tra numero di riacutizzazioni, numero di ricoveri, numero di esami batteriologici positivi per infezione delle vie aeree o declino degli indici di funzionalità respiratoria nei 24 mesi precedenti al test ed alcuni parametri del CPET, quali massimo carico,  $V'O_2$  al picco,  $V'O_2$ max/peso,  $V_D/V_T$  al picco,  $SpO_2$  al picco. Questi risultati confermano l’esistenza di una differenza significativa in termini di capacità di esercizio tra soggetti sani e pazienti affetti da FC già in età precoce. Dato nuovo e rilevante è la dimostrazione dell’esistenza di una valida correlazione tra un’alterata tolleranza all’esercizio e un decorso di malattia più sfavorevole. È auspicabile quindi una maggiore attenzione all’inserimento precoce del CPET nel *follow-up* clinico di questa patologia, al fine di individuare i pazienti maggiormente a rischio.

**Summary:** Cystic fibrosis (CF) is the most common fatal genetic disease in Caucasian subjects. However, it seems that exercise in children with CF may result in improved expectation and quality of life. Therefore, an incremental cardiopulmonary exercise testing (CPET) was performed on 20 patients with CF aged 7 to 17 years. Results were compared with those obtained from a group of 18 healthy children, matched for sex, age and body mass index. Moreover, results obtained at CPET in CF children were correlated with clinical information collected retrospectively from their medical records. There was a significant difference in the reduction of oxygen uptake ( $V'O_2$ ), and thus in exercise capacity between the two groups. Furthermore, in CF children significant correlations between number of exacerbations, number of hospitalizations, number of bacteriological tests positive for airways infection, or  $FEV_1$  decline and CPET parameters including maximum load,  $V'O_2$  at peak,  $V'O_2$ max/weight,  $V_D/V_T$  ratio at peak, and  $SpO_2$  at peak were found. These results confirm the presence of a significant difference in exercise capacity between CF patients and healthy children. Nevertheless, in CF subjects there is a relationship between CPET results and disease clinic course. It is therefore desirable that CPET is included in the clinical management of CF patients in order to identify patients at higher risk of disease progression.

---

## INTRODUZIONE

La fibrosi cistica (FC) è la malattia genetica letale più comune nella razza caucasica.

La sopravvivenza è aumentata negli anni grazie alla scoperta di meccanismi patogenetici che hanno portato ad interventi mirati alla cura precoce delle infezioni respiratorie, dell'infiammazione, delle alterazioni della *clearance* mucociliare e dello stato nutrizionale.

La recente introduzione di nuove terapie attive sul difetto molecolare ha ravvivato nella comunità dei pazienti/famiglie ed in quella scientifica la speranza di una soluzione terapeutica definitiva. Nonostante la FC sia una malattia multisistemica, il coinvolgimento dell'apparato respiratorio rappresenta la più importante causa di morbilità e mortalità per i pazienti affetti (1). Su questo aspetto si sono concentrate le ricerche volte all'identificazione precoce dei fattori prognostici di peggioramento clinico e degli indicatori di sopravvivenza mirati a scelte terapeutiche strategiche (2). In questo contesto, i pazienti con FC presentano una ridotta capacità di esercizio da limitazioni ventilatorie, alterati scambi gassosi, carenze nutrizionali e disfunzione muscolo-scheletrica, che si associa ad una prognosi più grave (3-7).

Nei pazienti FC, Nixon et al, hanno trovato una correlazione significativa tra massimo consumo di O<sub>2</sub> e sopravvivenza ad 8 anni (8), dato confermato nel 2005 da Pianosiet et al (9). Il test da sforzo cardiopolmonare (CPET) rappresenta quindi un importante indicatore di prognosi (8,9). Secondo una recente revisione, sono pochi gli studi sulla capacità di esercizio nella FC e molte delle risposte fisiologiche all'esercizio descritte presentano luci ed ombre interpretative (10). L'esercizio fisico di per sé può costituire un importante strumento terapeutico poiché, se svolto regolarmente, sembra apporti benefici sul piano della capacità di esercizio, della funzionalità polmonare e della qualità di vita in questi pazienti (11-13). Ciò ha suggerito l'inclusione della prescrizione di esercizio fisico nella gestione clinica della FC (11-13). In definitiva, vi sono evidenze scientifiche a supporto del CPET per individuare i pazienti a rischio e per programmare interventi atti a migliorarne le capacità aerobiche ed anaerobiche. Tuttavia, la maggior parte degli studi prende in esame popolazioni adulte, limitando l'applicabilità di un tale approccio nei pazienti più giovani.

## OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivo principale del presente studio è stato verificare nei pazienti affetti da FC in età evolutiva, afferenti presso il centro regionale di riferimento (CRR) per la diagnosi e cura della fibrosi cistica di Piemonte e Valle d'Aosta, se la capacità di esercizio fisico sia limitata rispetto ad un gruppo di soggetti sani, di pari età, utilizzando il CPET quale strumento di indagine. Inoltre, dato il significativo potere prognostico delle alterazioni della capacità di esercizio fisico (8,9), abbiamo valutato le possibili correlazioni con i principali aspetti clinici caratterizzanti l'evoluzione della FC. Si è voluto infine testare l'ipotesi che il CPET possa differenziare sottopopolazioni di pazienti FC a diverso decorso clinico.

## MATERIALI E METODI

### Pazienti

Sono stati studiati soggetti di età compresa tra i 7 ed i 17 anni, suddivisi in due gruppi.

Nel primo gruppo sono stati inclusi pazienti con FC afferenti al CRR, diagnosticati sulla base della presenza di >60mEq/l di Cl<sup>-</sup> nel sudore e di due mutazioni del gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* all'analisi molecolare. Il *follow-up* consisteva di visite di controllo mensili/bimestrali, comprendenti esame clinico, funzionale e batteriologico, e di un bilancio annuale di parametri ematologici e strumentali. Dal 01/03/12 presso il CRR è stato inserito il CPET nel percorso assistenziale; pertanto, sono stati inclusi in questo studio tutti i pazienti di età <18 anni che abbiano eseguito il CPET nel periodo compreso tra il 03/09/13 ed il 07/10/14 e che, all'atto dello studio, risultassero seguiti presso il CRR da almeno due anni, allo scopo di ottenere le informazioni cliniche necessarie. Criterio di esclusione è stata la presenza di riacutizzazioni respi-

ratorie o gastrointestinali all'atto del reclutamento nello studio.

Il gruppo di controllo (C) era composto di pazienti negativi ad un CPET eseguito per sospetto di asma da sforzo nell'intervallo temporale programmato per lo studio. Criteri d'inclusione erano l'assenza di patologie respiratorie o cardiovascolari di rilievo e valori di funzionalità respiratoria nella norma. Il protocollo di studio è stato approvato dal comitato etico interaziendale di riferimento. Il consenso informato è stato ottenuto dai genitori di tutti i pazienti.

### Protocollo

Le caratteristiche cliniche dei pazienti FC sono state ricavate successivamente dalle cartelle cliniche e, in particolare, sono stati registrati:

- il tipo di mutazione genetica;
- la presenza di insufficienza pancreatica;
- la presenza di colonizzazione delle vie aeree da parte di *Pseudomonas aeruginosa*;
- l'inserimento in lista per trapianto polmonare;
- il ricorso alla ventilazione non invasiva notturna (NIV);
- il numero di ricoveri;
- il numero di riacutizzazioni respiratorie nei due anni precedenti al test.

I valori di funzionalità respiratoria misurati all'inizio del periodo di controllo, due anni prima dell'esecuzione dello studio, sono stati utilizzati per calcolare la velocità di decadimento della funzionalità respiratoria.

### Prove di funzionalità respiratoria

Le modalità d'esame ed i valori normali di riferimento si sono uniformati alle linee guida internazionali (14). Prima dell'inizio dell'esame sono stati misurati peso, altezza ed indice di massa corporea (BMI). Sono stati valutati FVC, FEV<sub>1</sub>, rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC, FEF<sub>25-75</sub>, FEF<sub>50</sub> e PEF, espressi come valori assoluti e come percentuale del predetto.

### Test da sforzo cardiopolmonare

Successivamente alle valutazioni spirometriche, al mattino è stato eseguito un CPET incrementale su cicloergometro (Ebike V2, GE Fairfield, CT, USA per soggetti di altezza >135 cm; EXCALIBUR, Lode, BV, NL per soggetti di altezza <135 cm), in accordo con le linee guida internazionali (15). Il protocollo incrementale è stato personalizzato in base a sesso, età, peso e stato di allenamento, con lo scopo di raggiungere il massimo sforzo entro 6-12 minuti. I test sono stati condotti ed interrotti secondo le indicazioni della letteratura (15) e, durante il loro svolgimento, sono stati visualizzati e registrati in continuo flussi, volumi e gas respiratori con un sistema di acquisizione Vyntus™ CPX (CareFusion Australia Pty LTD, Sydney, Australia, a Becton-Dickinson Company) integrato da elettrocardiogramma a 12 derivazioni (GE Cardiosoft, GE Healthcare, Little Chalfont, UK). I parametri sono stati misurati come media degli ultimi 30s di ogni minuto durante la prova incrementale e ad 1, 3 e 5 minuti durante il periodo di recupero.

La saturazione di O<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub>) è stata monitorizzata in continuo. Sono stati valutati i seguenti segnali:

- massimo carico lavorativo ( $W_{peak}$ );
- frequenza cardiaca massima ( $HR_{peak}$ );
- ventilazione/minuto massima ( $V_{Epeak}$ );
- riserva respiratoria (BR);
- spazio morto fisiologico al picco di esercizio fisico calcolato con metodo di Bohr ed espresso come frazione del volume corrente  $V_T$  ( $V_D/V_{Tpeak}$ );
- consumo di O<sub>2</sub> ( $V'O_{2peak}$ );
- produzione di CO<sub>2</sub> ( $V'CO_{2peak}$ );
- quoziente respiratorio (RER) al massimo carico (15).

La soglia anaerobica è stata calcolata con il metodo del *V-slope* (16). I valori predetti sono stati calcolati in base alle equazioni di riferimento (17). Il limite di normalità è stato arbitrariamente identificato per valori di  $V'O_{2peak}$  <90% del teorico. In caso di interruzione

spontanea, al termine della prova è stato chiesto al paziente di spiegarne il motivo (dispnea e/o affaticamento muscolare).

## ANALISI STATISTICA

Sono state utilizzate variabili quantitative, quali età, BMI e misure spirometriche, e qualitative, quali sesso, mutazione genetica, presenza di insufficienza pancreatica o colonizzazione delle vie aeree da *Pseudomonas*, ricorso alla NIV ed inserimento almeno una volta nella vita in lista per trapianto.

Le variabili quantitative sono state riportate come media  $\pm$  deviazione standard, mentre le variabili qualitative come frequenza relativa e percentuale. Per le variabili quantitative le differenze tra i due gruppi sono state valutate mediante t-test per dati non appaiati (18).

Le correlazioni tra i parametri del CPET e le variabili cliniche, quali numero delle riacutizzazioni, numero delle ospedalizzazioni, numero di tamponi positivi e declino del FEV<sub>1</sub> nei due anni precedenti il test, sono state valutate mediante regressione lineare semplice e con il coefficiente di correlazione di Pearson. Il gruppo FC è stato suddiviso in quattro categorie:

- pazienti colonizzati da *Pseudomonas*;
- pazienti con insufficienza pancreatica;
- pazienti che necessitano di NIV;
- pazienti inseriti in lista per trapianto almeno una volta nella vita.

Le differenze tra questi sottogruppi di pazienti sono state valutate mediante t-test per dati non appaiati. Un valore di  $p \leq 0,05$  è stato considerato statisticamente significativo.

## RISULTATI

### Parametri demografici e funzionalità respiratoria

Le caratteristiche cliniche e demografiche ed i parametri di funzionalità respiratoria dei soggetti arruolati sono riportati in tabella 1. I due gruppi sono risultati omogenei per età, BMI e distribuzione maschi/femmine, ma il gruppo FC ha presentato una compromissione della funzionalità respiratoria di tipo ostruttivo.

**Tab. 1. Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti.**

Dati	Gruppo FC (n=20)	Gruppo C (n=18)	p
Età (anni) <sup>(1)</sup>	12.80 $\pm$ 3.0	11.4 $\pm$ 2.4	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>(1)</sup>	18.20 $\pm$ 3.0	19.05 $\pm$ 3.40	NS
Maschi <sup>(2)</sup>	13/20 (65%)	14/18 (78%)	NS
Femmine <sup>(2)</sup>	7/20 (35%)	4/18 (22%)	NS
FEV <sub>1</sub> (%teor) <sup>(1)</sup>	74.10 $\pm$ 26.0	99.5 $\pm$ 10.0	0.0005
FVC (%teor) <sup>(1)</sup>	82.70 $\pm$ 24.0	93.72 $\pm$ 10	NS
FEV <sub>1</sub> /FVC (%teor) <sup>(1)</sup>	88.15 $\pm$ 13.0	105.61 $\pm$ 6	<0.0001
Mutazione omozigote per $\Delta$ f508 <sup>(2)</sup>	5/20 (25%)	----	----
Insufficienza pancreatica <sup>(2)</sup>	14/20 (70%)	----	----
Colonizzazione da <i>Pseudomonas</i> <sup>(2)</sup>	9/20 (45%)	----	----
NIV notturna <sup>(2)</sup>	2/20 (10%)	----	----
Inserimento in lista per trapianto <sup>(2)</sup>	2/20 (10%)	----	----

## TEST DA SFORZO CARDIOPOLMONARE

In tabella 2 sono riassunti i principali risultati del CPET. Il gruppo FC presentava valori di  $\dot{V}O_{2peak}$  significativamente ridotti rispetto al gruppo C ( $88.7 \pm 23\%$  versus  $105 \pm 14\%$ , rispettivamente).

<b>Tab. 2. Test da sforzo cardiopolmonare nei due gruppi di soggetti.</b>			
<i>Gruppo FC, pazienti affetti da Fibrosi Cistica; Gruppo C, soggetti sani di controllo; <math>W_{peak}</math>, carico di lavoro al picco di esercizio fisico; <math>\dot{V}O_{2peak}</math>, consumo di ossigeno al picco di esercizio fisico; <math>\dot{V}O_{2peak}/kg</math>, consumo di ossigeno per chilo di peso corporeo al picco di esercizio fisico; AT, soglia anaerobica; <math>V_{Epeak}</math>, ventilazione minuto al picco di esercizio fisico; BR, riserva ventilatoria al picco di esercizio fisico; MVV, massima ventilazione volontaria; <math>V_D/V_{Tpeak}</math>, spazio morto fisiologico al picco di esercizio fisico calcolato con metodo di Bohr ed espresso come frazione del volume corrente <math>V_T</math>; <math>SpO_{2peak}</math>, saturazione ossiemoglobinica; %teor, % del valore teorico. Risultati espressi come valore medio <math>\pm</math> deviazione standard.</i>			
	<b>Gruppo FC (n=20)</b>	<b>Gruppo C (n=18)</b>	<b>p</b>
$W_{peak}$ (watt)	110 $\pm$ 67	140 $\pm$ 57	NS
$W_{peak}$ (%teor)	82 $\pm$ 29	95 $\pm$ 13	NS
$\dot{V}O_{2peak}$ (L/min)	1.61 $\pm$ 0,73	1,85 $\pm$ 0,60	NS
$\dot{V}O_{2peak}$ (%teor)	94 $\pm$ 22	99 $\pm$ 14	NS
$\dot{V}O_{2peak}/kg$ (ml/kg/min)	39 $\pm$ 10	42 $\pm$ 7	NS
$\dot{V}O_{2peak}/kg$ (%teor)	89 $\pm$ 23	105 $\pm$ 14	0.014
AT (ml/kg/min)	24 $\pm$ 10	27 $\pm$ 6	NS
AT (%teor)	54 $\pm$ 17	62 $\pm$ 14	NS
$V_{Epeak}$ (L/min)	57 $\pm$ 24	62 $\pm$ 20	NS
BR (%MVV)	14 $\pm$ 26	33 $\pm$ 11	0.006
$V_D/V_{Tpeak}$	0.19 $\pm$ 0.04	0.15 $\pm$ 0.02	0.006
$SpO_{2peak}$ (%)	95 $\pm$ 3	97 $\pm$ 1	0.006

Ancor più significativa era la differenza tra i due gruppi relativamente alla BR ( $p = 0.006$ ) e al rapporto  $V_D/V_{Tpeak}$  ( $p = 0.006$ ). Infine, il gruppo FC mostrava una minore  $SpO_2$  al massimo carico lavorativo ( $p < 0.006$ ).

### Correlazioni tra CPET ed indicatori clinici

Nel gruppo FC sono state riscontrate correlazioni statisticamente significative tra CPET ed i quattro indicatori clinici studiati. Le correlazioni tra  $\dot{V}O_{2peak}/kg$  ed indicatori clinici sono illustrate in figura 1.

Il numero degli esami batteriologici positivi è risultato statisticamente correlato con la progressiva riduzione della capacità di esercizio ( $W_{peak}$  %teor:  $R=0.63$ ,  $p=0.0029$ ;  $\dot{V}O_{2peak}$  %teor:  $R=0.56$ ,  $p=0.0045$ ;  $\dot{V}O_{2peak}/kg$ :  $R=0.48$ ,  $p=0.03$ ;  $\dot{V}O_{2peak}/kg$  %teor:  $R=0.47$ ,  $p=0.036$ ), con l'aumento del rapporto  $V_D/V_{Tpeak}$  ( $R=0.55$ ,  $p=0.012$ ) e con il grado di desaturazione di  $O_2$  ( $SpO_{2peak}$ ) al picco di esercizio ( $R=0.53$ ,  $p=0.015$ ). Il numero delle riacutizzazioni infettive polmonari è risultato correlato con  $W_{peak}$  %teor ( $R=0.76$ ,  $p=0.0001$ ),  $\dot{V}O_{2peak}$  %teor ( $R=0.69$ ,  $p=0.0008$ ),  $\dot{V}O_{2peak}/kg$  ( $R=0.66$ ,  $p=0.0015$ ),  $\dot{V}O_{2peak}/kg$  %teor ( $R=0.61$ ,  $p=0.0045$ ),  $V_D/V_{Tpeak}$  ( $R=0.67$ ,  $p=0.0013$ ) e  $SpO_{2peak}$  ( $R=0.61$ ,  $p=0.0044$ ). Il numero di ospedalizzazioni nei due anni precedenti lo studio correlava inversamente con  $W_{peak}$  %teor ( $R=0.61$ ,  $p=0.0045$ ),  $\dot{V}O_{2peak}$  %teor ( $R=0.55$ ,  $p=0.0125$ ) e  $\dot{V}O_{2peak}/kg$  ( $R=0.47$ ,  $p=0.034$ ). Infine, vi era correlazione significativa tra  $\Delta FEV_1$  e  $\dot{V}O_{2peak}/kg$  ( $R=0.50$ ,  $p=0.024$ ),  $\dot{V}O_{2peak}/kg$  %teor ( $R=0.52$ ,  $p=0.019$ ) e  $V_D/V_{Tpeak}$  ( $R=0.72$ ,  $p=0.0004$ ).

**Fig. 1.** Correlazione tra la capacità di esercizio fisico misurata con CPET e parametri clinico/funzionali di outcome nei pazienti affetti da Fibrosi Cistica.

**Legenda:**  $V'O_{2peak}/kg$ , consumo di ossigeno per chilo di peso corporeo al picco di esercizio fisico;  $\Delta FEV_1$ , variazione annuale del volume espiratorio forzato in un secondo.

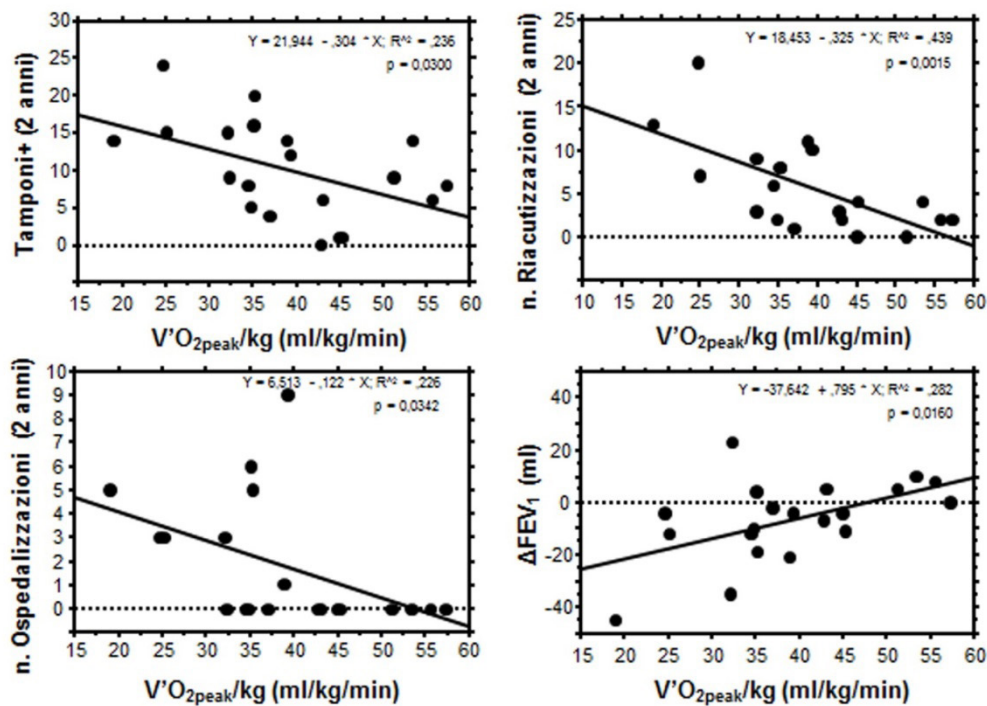
**Pannello superiore sinistro:** correlazione tra  $V'O_{2peak}/kg$  e numero di tamponi faringei positivi per germi patogeni nei due anni precedenti lo studio.

**Pannello superiore destro:** correlazione tra  $V'O_{2peak}/kg$  e numero di riacutizzazioni infettive a carico dell'apparato respiratorio nei due anni precedenti lo studio.

**Pannello inferiore sinistro:** correlazione tra  $V'O_{2peak}/kg$  e numero di ospedalizzazioni nei due anni precedenti lo studio.

**Pannello inferiore destro:** correlazione tra  $V'O_{2peak}/kg$  e  $\Delta FEV_1$ .

Le equazioni di regressione lineare e la loro significatività sono riportate nelle rispettive figure.



### CPET e sottoclassi di pazienti FC

In tabella 3 sono riportati i risultati del t-test condotto all'interno delle diverse categorie di pazienti FC.

Nei pazienti con insufficienza pancreatica due parametri su dieci ( $W_{peak}\%teor$  e BR) sono risultati significativamente ridotti rispetto ai pazienti con sufficienza. Quattro parametri hanno differenziato i pazienti colonizzati da *Pseudomonas* rispetto ai non colonizzati:  $W_{peak}\%teor$  ( $p < 0.05$ ),  $V'O_{2peak}/kg\%teor$  ( $p < 0.05$ ),  $V_D/V_{Tpeak}$  ( $p < 0.01$ ) e  $SpO_{2peak}$  ( $p < 0.05$ ). Tranne che per il rapporto  $V_D/V_{Tpeak}$  (aumentato), tutti questi parametri sono risultati significativamente ridotti. I pazienti in NIV ed i pazienti inseriti almeno una volta in lista per trapianto hanno presentato riduzioni significative per  $W_{peak}\%teor$  ( $p < 0.05$ ),  $V'O_{2peak}/kg$  ( $p < 0.05$ ), BR ( $p < 0.01$ ) e  $SpO_{2peak}$  ( $p < 0.001$ ).



**Tab. 3. Test da sforzo cardiopolmonare: pazienti FC a confronto.**

**Legenda:**  $W_{peak}$ , carico di lavoro al picco di esercizio fisico;  $\dot{V}O_{2peak}$ , consumo di ossigeno al picco di esercizio fisico;  $\dot{V}O_{2peak}/kg$ , consumo di ossigeno per chilo di peso corporeo al picco di esercizio fisico; AT, soglia anaerobica;  $\dot{V}_{Epeak}$ , ventilazione minuto al picco di esercizio fisico; BR, riserva ventilatoria al picco di esercizio fisico; MVV, massima ventilazione volontaria;  $V_D/V_{Tpeak}$ , spazio morto fisiologico al picco di esercizio fisico calcolato con metodo di Bohr ed espresso come frazione del volume corrente  $V_T$ ;  $SpO_{2peak}$ , saturazione ossiemoglobinica.

Risultati espressi come valore medio  $\pm$  deviazione standard; SI versus NO: \* $p \leq 0.05$ , † $p \leq 0.01$ , ‡ $p \leq 0.001$ .

	Insufficienza		Colonizzazione		NIV		Inserimento in	
	pancreatica		da <i>Pseudomonas</i>		notturna		lista per trapianto	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
	(n=14)	(n=6)	(n=9)	(n=11)	(n=2)	(n=18)	(n=2)	(n=18)
$W_{peak}$ (watt)	99 $\pm$ 47	138 $\pm$ 101	114 $\pm$ 95	107 $\pm$ 36	54 $\pm$ 6	117 $\pm$ 68	54 $\pm$ 6	117 $\pm$ 68
$W_{peak}$ (%teor)	74 $\pm$ 24*	101 $\pm$ 31	69 $\pm$ 29*	93 $\pm$ 24	45 $\pm$ 1*	86 $\pm$ 27	45 $\pm$ 1*	86 $\pm$ 27
$\dot{V}O_{2peak}$ (L/min)	1,52 $\pm$ 0,56	1,8 $\pm$ 1,06	1,67 $\pm$ 1,01	1,56 $\pm$ 0,43	1,18 $\pm$ 0,13	1,66 $\pm$ 0,75	1,18 $\pm$ 0,13	1,66 $\pm$ 0,75
$\dot{V}O_{2peak}$ (%teor)	90 $\pm$ 17	106 $\pm$ 29	85 $\pm$ 21	103 $\pm$ 20	73 $\pm$ 2	97 $\pm$ 22	73 $\pm$ 2	97 $\pm$ 22
$\dot{V}O_{2peak}/kg$ (ml/kg/min)	38 $\pm$ 9	41,5 $\pm$ 14	36 $\pm$ 13	42 $\pm$ 7	25 $\pm$ 0,3*	41 $\pm$ 10	25 $\pm$ 0,3*	41 $\pm$ 10
$\dot{V}O_{2peak}/kg$ (%teor)	83 $\pm$ 19	103 $\pm$ 29	76 $\pm$ 22*	99 $\pm$ 20	73 $\pm$ 18	90 $\pm$ 24	73 $\pm$ 18	90 $\pm$ 24
$\dot{V}_{Epeak}$ (L/min)	56 $\pm$ 22	59 $\pm$ 29	60 $\pm$ 31	55 $\pm$ 17	39 $\pm$ 7	59 $\pm$ 24	39 $\pm$ 7	59 $\pm$ 24
BR (%MVV)	6 $\pm$ 25*	34 $\pm$ 17	4 $\pm$ 32	22 $\pm$ 18	-28 $\pm$ 25†	19 $\pm$ 23	-28 $\pm$ 25†	19 $\pm$ 23
$V_D/V_{Tpeak}$	0,19 $\pm$ 0,04	0,18 $\pm$ 0,05	0,21 $\pm$ 0,05*	0,17 $\pm$ 0,02	0,23 $\pm$ 0,01	0,18 $\pm$ 0,04	0,23 $\pm$ 0,01	0,18 $\pm$ 0,04
$SpO_{2peak}$ (%)	95 $\pm$ 3	97 $\pm$ 2	94 $\pm$ 3*	97 $\pm$ 2	90 $\pm$ 1‡	96 $\pm$ 2	90 $\pm$ 1‡	96 $\pm$ 2

## DISCUSSIONE

Il presente studio conferma la riduzione della capacità di esercizio fisico nei pazienti con FC ed estende quest'osservazione alla popolazione pediatrica (<18 anni), ad indicare che le alterazioni funzionali che influenzano l'esercizio fisico compaiono precocemente nel decorso della malattia, comportando una disabilità significativa già in età evolutiva.

I meccanismi che portano ad una ridotta capacità di esercizio fisico possono essere indagati in dettaglio con il CPET (19). Questo studio ha identificato quale causa della limitazione di esercizio negli adolescenti affetti da FC la combinazione di una significativa alterazione della distribuzione del rapporto ventilazione/perfusione ( $V_D/V_{Tpeak}$ ) con una drastica riduzione della riserva respiratoria (BR), che impedisce di ottenere una ventilazione alveolare adeguata alle aumentate richieste metaboliche, con conseguente ipossiemia al picco dell'esercizio ( $SpO_{2peak}$ ). La riduzione della  $SpO_2$  rappresenta, a sua volta, un ulteriore fattore limitante l'esercizio fisico (4). Questi risultati sono in linea con la precedente letteratura (20) e ne estendono la validità anche ai pazienti di età inferiore a 18 anni, spostando l'attenzione per le alterazioni ventilatorie condizionanti l'esercizio fisico alle fasce di età più giovani. La correlazione degli indicatori clinici di gravità della FC con le alterazioni della capacità di esercizio fisico indica che la ricerca di precoci alterazioni di quest'ultima ha importanti risvolti prognostici. A tal proposito, nella popolazione adulta affetta da FC il consumo di  $O_2$  al picco di esercizio è significativamente correlato alla

qualità di vita (11-13) e, dato ancor più rilevante, alla prognosi e alla sopravvivenza di questi soggetti (8,9).

Abbiamo valutato quattro parametri considerati indicatori dell'andamento clinico della malattia: il numero di tamponi faringei positivi per *Pseudomonas*, il numero di riacutizzazioni e di ospedalizzazioni ed il declino del FEV<sub>1</sub> nei due anni precedenti lo studio. Nei pazienti FC le relazioni che legano i primi due indicatori alla riduzione di capacità di esercizio fisico orientano verso meccanismi legati all'entità della flogosi, presente a livello polmonare, e giustificano gli attuali indirizzi terapeutici mirati allo stretto controllo delle infezioni e della flogosi per migliorare qualità di vita e sopravvivenza. Inoltre, il riscontro di parametri CPET in grado di individuare sottopopolazioni di pazienti con prognosi più sfavorevole in termini di declino funzionale e di evoluzione di malattia fornisce un importante strumento prognostico nel *follow-up* della FC.

Le alterazioni della capacità di esercizio fisico non hanno una distribuzione uniforme tra le sottopopolazioni di pazienti FC. A dimostrazione di ciò, sono stati evidenziati rapporti significativi tra quattro diverse categorie di pazienti ed il CPET. In particolare, il 70% dei pazienti con insufficienza pancreatica ha raggiunto un W<sub>peak</sub> inferiore rispetto ai pazienti con normale funzionalità pancreatica ed anche la BR è risultata significativamente inferiore.

Il 45% dei pazienti colonizzati da *Pseudomonas*, oltre ad una limitata capacità di esercizio, ha presentato anche un incremento del rapporto V<sub>D</sub>/V<sub>Tpeak</sub>, fatto che lega l'alterazione degli scambi gassosi con la ridotta capacità di esercizio. Infine, come prevedibile, i pazienti che sono stati inseriti almeno una volta in lista per trapianto o che necessitano di NIV sono quelli in cui le differenze nella risposta all'esercizio sono state più evidenti. Nonostante a queste ultime categorie appartenesse solamente il 10% dei pazienti studiati, le differenze sono state notevoli e consistenti, in particolare per quanto riguarda la risposta ventilatoria all'esercizio; infatti, a fronte di valori medi di BR del 19% (n=18), i due pazienti appartenenti a queste categorie hanno presentato valori addirittura negativi (-27.5%). Appare evidente lo stretto legame tra la risposta all'esercizio fisico e l'andamento clinico nei pazienti FC pediatrici, seppur con i limiti legati alla numerosità del campione oggetto di studio. Comunque, va sottolineato come la risposta dei pazienti all'esercizio non sia univoca. Infatti, anomalie degli scambi gassosi o un'alterata risposta ventilatoria si sono variamente combinate tra loro nei singoli pazienti. Infine, 2 pazienti su 8, più compromessi per quanto riguarda la capacità di esercizio, non hanno presentato alterazioni spirometriche significative (definite come FEV<sub>1</sub> < 80% del teorico), laddove 3 pazienti con normale capacità di esercizio presentavano un FEV<sub>1</sub> solo di poco > 50% del teorico. Quest'ultimo risultato non sorprende se si tiene conto del fatto che il FEV<sub>1</sub> è in grado di spiegare solo un terzo della variabilità di risposta all'esercizio nella FC (3,6,21). Questi risultati evidenziano ulteriormente la complessità dei meccanismi coinvolti.

## CONCLUSIONI

Il presente studio evidenzia la precocità della comparsa di limitazione all'esercizio fisico nei pazienti con FC rispetto ai controlli. Tale riscontro ha implicazioni sia cliniche sia sociali, data la potenziale disabilità dei pazienti, soprattutto in un periodo di vita in cui la motricità gioca un ruolo preponderante nelle relazioni interpersonali. Il suo riconoscimento precoce può, in questo contesto, portare ad interventi mirati tramite programmi specifici ed individualizzati di riabilitazione. La multidimensionalità della valutazione con CPET ha evidenziato nei pazienti con FC la presenza di significative alterazioni del rapporto V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> e di riduzioni della BR, identificando in queste alterazioni i meccanismi fisiopatologici condizionanti l'esercizio fisico. I valori di questi parametri confermano la presenza da una parte di una compromissione degli scambi gassosi legata ad alterazioni FC-correlate del parenchima polmonare e dall'altra di una ridotta riserva ventilatoria legata alla presenza di ostruzione delle vie aeree, meccanismi che si sommano nel limitare la capacità di esercizio.

Anche in questo caso, il monitoraggio con CPET dei pazienti FC in età adolescenziale può essere di aiuto nell'individualizzare gli interventi terapeutici. L'analisi multiparametrica operata con CPET ha evidenziato sia la significativa correlazione esistente tra capacità di esercizio fisico ed

importanti indicatori clinici, sia l'associazione di una ridotta capacità di esercizio fisico con la presenza di particolari condizioni cliniche aggravanti la diagnosi di FC.

Queste ultime evidenze sono rilevanti in termini prognostici e di pianificazione sanitaria, permettendo sia l'individuazione di una più rapida progressione di malattia e del rischio di complicanze, sia una più razionale programmazione dell'impiego di risorse in funzione della stadiazione dei pazienti. Ciò è rilevante ora che sono in fase di studio e di introduzione nuovi approcci terapeutici attivi sul difetto molecolare (ivacaftor, ivacaftor-lumacaftor), che necessitano di strumenti oggettivi di valutazione. È quindi auspicabile che il CPET trovi una definitiva collocazione nel *management* clinico della FC anche in età pediatrica.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Cribbs SK, Beck JM. *Microbiome in the pathogenesis of cystic fibrosis and lung transplant-related disease*. *Transl Res* 2016; 1931: 1-13.
- (2) Cohen-Cymbarknoh M, Shoseyov D, Kerem E. *Managing Cystic Fibrosis Strategies That Increase Life Expectancy and Improve Quality of Life*. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1463-1471.
- (3) Almajed A, Lands LC. *The evolution of exercise capacity and its limiting factors in Cystic Fibrosis*. *Paediatr Respir Rev* 2012; 13: 195-199.
- (4) Pastré J, Prévotat A, Tardif C, et al. *Determinants of exercise capacity in cystic fibrosis patients with mild-to-moderate lung disease*. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 74.
- (5) McKone EF, Barry SC, Fitzgerald MX, et al. *Role of arterial hypoxemia and pulmonary mechanics in exercise limitation in adults with cystic fibrosis*. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1012-1018.
- (6) Lands LC, Heigenhauser GJ, Jones NL. *Analysis of factors limiting maximal exercise performance in cystic fibrosis*. *Clin Sci* 1992; 83: 391-397.
- (7) Klijn PH, van der Net J, Kimpen JL, et al. *Longitudinal determinants of peak aerobic performance in children with cystic fibrosis*. *Chest* 2003; 124: 2215-2219.
- (8) Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, et al. *The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis*. *N Engl J Med* 1992; 327: 1785-1788.
- (9) Pianosi P, LeBlanc J, Almudevar A. *Relationship between FEV<sub>1</sub> and peak oxygen uptake in children with cystic fibrosis*. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 324-329.
- (10) Stevens D, Craig AW. *Exercise testing and training with the young cystic fibrosis patient*. *Journal of Sports Science and Medicine* 2007; 6: 286-291.
- (11) Selvadurai HC, Blimkie CJ, Meyers N, et al. *Randomized controlled study of in-hospital exercise training programs in children with cystic fibrosis*. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 194-200.
- (12) Selvadurai HC, Blimkie CJ, Cooper PJ, et al. *Gender differences in habitual activity in children with cystic fibrosis*. *Arch Dis Child* 2004; 89: 928-933.
- (13) Schneiderman-Walker J, Wilkes DL, Strug L, et al. *Sex differences in habitual physical activity and lung function decline in children with cystic fibrosis*. *J Pediatr* 2005; 147: 321-326.
- (14) Brusasco V, Crapo R, Viegi G. *Series "ATS/ERS Task Force: Standardisation of Lung Function Testing". Standardisation of the measurement of lung volumes*. *Eur Respir J* 2005; 26: 511-522.
- (15) American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. *ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing*. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211-277.
- (16) Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. *A new method for detecting the anaerobic threshold by gas exchange*. *J Appl Physiol* 1986; 60: 2020-2027.
- (17) Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. *Predicted values for clinical exercise testing*. *Am Rev Respir Dis* 1984; 29: S49-S55.

- (18) Pagano M, Gauvreau K. *Fondamenti di Biostatistica*. Seconda Edizione. Napoli: Idelson-Gnocchi 2003.
- (19) Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. *Diagnostic specificity of exercise intolerance: a flowchart approach*. In: Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Sietsema KE, Sun XG, Whipp BJ, (eds). "Principles of Exercise testing and Interpretation". Fifth Edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2012: 71-106.
- (20) Coates AL, Canny G, Zinman R, et al. *The effects of chronic airflow limitation, increased dead space, and the pattern of ventilation on gas exchange during maximal exercise in advanced cystic fibrosis*. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 1524-1531.
- (21) Shah AR, Gozal D, Keens TG. *Determinants of aerobic and anaerobic exercise performance in cystic fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1145-1150.

## **RINGRAZIAMENTI**

Si ringrazia la professionale dedizione del personale infermieristico-tecnico del Servizio di Fisiopatologia Respiratoria della SC Pneumologia del Regina Margherita di Torino (Cristina Badalotti, Loredana Bocco, Daniela Brandino, Sara Fenu, Giusy Plunari), inestimabile nel rendere possibile la realizzazione dello studio.