

Diagnostica funzionale ed imaging in pneumologia pediatrica: follow-up a lungo termine delle malattie respiratorie croniche

Tommaso Zini^{1*}, Riccardo Filice¹, Enrico Lombardi^{2&}

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

²Broncopneumologia, AOU-IRCCS Meyer Ospedale Pediatrico Firenze

*primo autore; &autore senior

Corrispondenza: Enrico Lombardi **e-mail:** enrico.lombardi@meyer.it

1) Cosa si può fare

Il *follow-up* delle malattie respiratorie croniche si avvale di test ripetuti per misurare la struttura e la funzione polmonare (Beydon N., *et al.* Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007;175(12):1304-1345). Le risposte alle domande "Quali test? In quali momenti?" dipendono dai quesiti clinici o di ricerca (Lombardi E., *et al.* Pneumologia Pediatrica 2006; 22:16-32).

Diagnostica funzionale e diagnostica per immagini in pneumologia pediatrica

Si elencano le possibilità di test di funzionalità polmonare (*pulmonary function testing, PFT*): tecniche per neonato / lattante / bambino sedato o "non collaborante"; misurazione delle resistenze con tecnica dell'interruzione (*Rint, interrupter resistance*) e delle oscillazioni forzate (*FOT, forced oscillation technique*) per il bambino "parzialmente collaborante"; spirometria per il bambino "collaborante"; test di broncodilatazione; test di provocazione bronchiale con stimoli meccanici/fisici/farmacologici tra cui il test alla metacolina; prove da sforzo tra cui test da sforzo cardiopolmonare, *6-minute walking test* o *6MWT*; pletismografia corporea per la misurazione dei volumi polmonari statici e resistenze (*sRaw*); diffusione alveolo-capillare della CO o *DLCO, diffusing capacity for carbon monoxide*; indici di *gas mixing - clearance (LCI)* basati su *multiple breath washout* o *MBW*. Indagini radiologiche (*imaging*): radiografia (RX); ecografia polmonare; tomografia assiale computerizzata (TC) tra cui protocolli *high-resolution computed tomography (HRCT)* per lo studio del parenchima; risonanza magnetica (RM); *positron emission tomography (PET)*. I protocolli TC sono il *gold standard* per la maggior parte dei quesiti sulla struttura del polmone, ma non si può prescindere dal principio di esposizione minima alle radiazioni, specie nel *follow-up* a lungo termine. Lo studio europeo *EPI-CT* per l'analisi del rischio di *radiation-induced cancer* da TC in età pediatrica ha dimostrato un significativo aumento nei soggetti esposti, specie entro i 5 anni successivi alla prima TC (Bernier M.O., *et al.* Int. J. Epidemiol. 2019;48(2):379-381g). Il documento SIRM 2022 "Protocolli di tomografia computerizzata per indicazione clinica" (<https://sirm.org/wp-content/uploads/2022/10/Protocolli-Tomografia-Computerizzata.pdf>) guida all'applicazione *real life* del principio di minima esposizione. Per ottimizzare la resa di TC (e RM), sono utili "procedure ibride" di *PFT* a supporto dello studio radiologico, come l'uso dello spirometro in TC/RM o *spirometer guided chest imaging* (Salamon E., *et al.* Pediatr. Pulmonol. 2017;52(1):48-56).

2) Cosa si deve fare

Sintesi di *best-practice* nel *follow-up* a lungo termine per alcune malattie respiratorie croniche.

Asma

A ogni controllo clinico, i bambini "collaboranti" dovrebbero eseguire una spirometria. Altri test come il *FeNO (fractional exhaled nitric oxide)* non sono raccomandati nel *follow-up*, ma possono rivelarsi utili per meglio inquadrare i soggetti con scarso controllo.

Oltre la fase diagnostica, non è raccomandata la ripetizione di *imaging* di routine, ma solo per complicanze o per approfondire la diagnosi differenziale.

Fibrosi cistica

Analogamente all'asma, il *follow-up* della funzione deve essere regolare, con spirometria. Le tecniche *MBW* trovano particolare indicazione in *CF, cystic fibrosis*.

Diversamente dall'asma, per *CF* è raccomandato un *follow-up* radiologico seriato, con ripetizione di RX; viceversa, controlli TC perlopiù dettati da variazioni cliniche o al *PFT*. Per il rilievo precoce delle bronchiectasie, tuttavia, è indicata anche la ripetizione di TC a tempi prestabiliti. Ad esempio, nel Centro Regionale Fibrosi Cistica di Firenze il protocollo di monitoraggio *imaging* per bambini con diagnosi precoce di *CF* da screening neonatale prevede, in fase diagnostica, l'esecuzione della prima RX-AP (antero-posteriore)

(lasciando a discrezione del radiologo l'esecuzione della proiezione RX-LL (latero-laterale)); per i successivi 5 anni, si ripete una RX a cadenza annuale. La prima TC è eseguita all'età di 6 anni; se negativa, viene ripetuta dopo altri 6 anni. Nell'intervallo tra gli *scan* TC, prosegue il *follow-up* RX ogni anno (o con 2 sole ripetizioni a 6-9 anni e a 9-12 anni) e si associa un controllo RM intermedio ai 9 anni. Viceversa, in caso di TC patologica all'età di 6 anni (bronchiectasie, ispessimento bronchiale, atelettasie), il *follow-up standard* prevede RX, RM e TC torace rispettivamente ai 7, 8 e 9 anni di età, ripetuti in sequenza ai 10, 11 e 12 anni. Oltre i 12 anni, è dato monitoraggio RM ogni 2 anni e TC ogni 4 anni. Questo *follow-up standard* viene personalizzato per ogni bambino e secondo i rilievi clinici, i *PFT* e l'*imaging*. Per le valutazioni seriate delle bronchiectasie è in uso un *global CT score* derivato dallo *scoring system* di Bhalla. (Bhalla M., et al. *Radiology* 1991;179(3):183-8.)

I farmaci con combinazione dei modulatori CFTR aprono a una nuova era, in cui verosimilmente saranno dilazionati i tempi del monitoraggio radiologico, o almeno TC. Le limitazioni alla prescrizione determinano la necessità e i tempi di un monitoraggio standard dei *PFT*. Ad esempio, l'eleggibilità al trattamento con *lumacaftor/ivacaftor* secondo criteri AIFA rende vincolante, di fatto, il *follow-up* con spirometria, *MBW*, *6MWT*.

Discinesia ciliare primitiva

Analogamente a *CF*, il *follow-up PCD (Primary Ciliary Dyskinesia)* prevede ripetizione di spirometrie (2-4/anno) e RX (ogni 2-4 anni dopo quella diagnostica, prima per esacerbazione di malattia). I controlli TC, viceversa, hanno tempistiche personalizzate. Si consideri che gli studi *imaging* per il rilievo di bronchiectasie consentono alle famiglie di acquisire consapevolezza di malattia, al fine di migliorare l'aderenza alla *clearance*. Ancora, l'evoluzione del *Forced Expiratory Volume in the 1st second, FEV₁* può predire variazioni maggiori in *imaging*, per cui la scelta per una TC di controllo può essere guidata da un attento *follow-up* clinico e dai *PFT*. Tuttavia, un peggioramento nella struttura non sempre correla con variazioni significative dei parametri spirometrici. Gli indici derivati dal *MBW* potrebbero trovare applicazione nel *follow-up PCD*, al pari di *CF*, per la dimostrazione precoce di malattia e come indicatore di esito per gli interventi terapeutici.

Bronchiectasie

Nelle linee guida ERS 2021 si raccomanda un *follow-up* ogni 3-6 mesi comprensivo di: spirometria, valutazione per nuove infezioni (colturale su espettorato ogni 6 mesi e alle esacerbazioni), studio delle comorbidità. I controlli TC devono essere giustificati da un deterioramento acuto o graduale, finalizzati a individuare una nuova malattia curabile o per trattamenti più intensivi.

Displasia broncopolmonare (BDP, *Bronchopulmonary dysplasia*)/ malattia polmonare cronica dei neonati pretermine

Le linee guida ERS 2020 raccomandano *long-term follow-up* con *PFT* a tutta la popolazione *BPD*, viceversa controlli *imaging* soltanto per sottogruppi: *BPD* grave, sintomi respiratori gravi, ricoveri ricorrenti.

Malattie polmonari interstiziali (*children's interstitial lung disease, chILD*)

La *HRCT* rimane il *gold standard* per lo studio *imaging* del parenchima. Per le *chILD*, la *RX* è un test di I livello a bassa sensibilità.

Malattie neuromuscolari

Le linee guida 2012 della *British Thoracic Society* raccomandano di routine, in tutti i pazienti in grado di eseguire la spirometria, la misurazione della capacità vitale forzata (*forced vital capacity, FVC*) e, sopra i 12 anni, del picco della tosse (*cough peak flow, CPF*), per valutare l'effettiva capacità di *clearance*. In caso di *VC* <60% la valutazione dei disturbi respiratori del sonno deve essere almeno annuale, analogamente ai bambini senza capacità di deambulare.

3) Cosa è stato fatto

Alcune novità *imaging* e *PFT* sono il presente della ricerca e devono essere trasferite alla pratica clinica. Sia data particolare attenzione alla RM (e a RM con ³He/¹²⁹Xe, *PET/MRI*). Le tecniche RM possono sostituire la TC senza rilevante perdita di capacità diagnostica in gran parte dei casi, con protocolli e sequenze dedicate all'età pediatrica (Hirsch F.W., et al. *Pediatr. Radiol.* 2020;50(5):734-749). L'implementazione della RM in pneumologia pediatrica modificherà i protocolli di *follow-up* a lungo termine.

4) Cosa ancora manca

È urgente che siano introdotte nei laboratori di struttura-funzione quelle tecniche e modalità di analisi indicate nei precedenti segmenti "allo stato dell'arte" e "cosa è stato fatto". Si attende lo sviluppo di tecniche "più fattibili" e "più sensibili" a piccole variazioni patologiche della funzione e della struttura. Per esposizione minima alle radiazioni, la ricerca deve orientarsi verso *imaging* alternativi alla TC. Non esiste, né mai esisterà, un test unico che dia risposta a tutti i quesiti clinici, ma sono auspicabili nuove tecniche "fattibili" e "ripetibili" nel bambino "non collaborante", "parzialmente collaborante" e "collaborante", fino all'età adulta.