

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

PROVE DI FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA

La valutazione della funzionalità respiratoria
nel bambino non collaborante

La misura della funzionalità respiratoria
in età prescolare

La spirometria nel bambino collaborante

La valutazione dei Volumi Polmonari Statici
nella Patologia Respiratoria e nelle patologie
extra-polmonari

La diffusione alveolo-capillare in età pediatrica
I test di iperreattività bronchiale

Le prove da sforzo in età pediatrica

Pulsiossimetria ed emogasanalisi:
la base della fisiopatologia respiratoria

Rinomanometria in età pediatrica
e studio della funzione nasale

La misura dell'ossido nitrico espirato:
applicazioni cliniche

Un articolo "patchwork":
cosa dovrebbero leggere i pediatri



INDICE

Editoriale

Editorial

Renato Cutrera, Giancarlo Tancredi, Stefania La Grutta

La valutazione della funzionalità respiratoria nel bambino non collaborante

Lung function tests in uncooperative children

Ferdinando Savignoni, Francesca Landolfo, Claudia Columbo, Flaminia Calzolari, Andrea Dotta

La misura della funzionalità respiratoria in età prescolare

Lung Function Tests in preschool children

Grazia Fenu, Claudia Calogero, Alfredo Boccaccino, Enrico Lombardi

La spirometria nel bambino collaborante

Spirometry in cooperating children

Stefania La Grutta, Giuliana Ferrante

La valutazione dei Volumi Polmonari Statici nella Patologia Respiratoria e nelle patologie extra-polmonari

Lung Volumes in Respiratory Pathology and its applications in extra-pulmonary diseases

Marcello Verini, Paola Di Filippo, Salvatore Cazzato.

La diffusione alveolo-capillare in età pediatrica

Diffusion Lung Capacity in children

Massimo Pifferi, Vincenzo Ragazzo, Maria Di Cicco

I test di ipereattività bronchiale

Bronchial hyperreactivity test

Laura Tenero, Carlo Capristo, Giorgio Piacentini

Le prove da sforzo in età pediatrica

Exercise tests in children

Giancarlo Tancredi, Valeria Tromba, Renato Cutrera, Giulia Cafiero, Attilio Turchetta.

Pulsiossimetria ed emogasanalisi: la base della fisiopatologia respiratoria

Pulse oximetry and blood gas analysis: the bases of respiratory pathophysiology

Aleksandar Veljkovic, Elvira Rizza, Cristiana Tinari, Elisabetta Bignamini

Rinomanometria in età pediatrica e studio della funzione nasale

Pediatric rhinomanometry and nasal functionality study

Anna Maria Zicari, Anna Rugiano, Francesca Occasi, Giovanna De Castro, Marzia Duse

Pneumologia Pediatria

Volume 16, n. 62 - giugno 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 febbraio 2016

**La misura dell'ossido nitrico espirato (FENO):
applicazioni cliniche** 72

*Measurement of exhaled nitric oxide (FENO): clinical
applications*

Mario Barreto, Anna Prete, Maria Pia Villa

Contributo Speciale 78

*Un articolo "patchwork": cosa dovrebbero leggere i pediatri
A patchwork paper: what pediatricians should read*

Andrew Bush

Traduzione a cura di Maria Elisa Di Cicco

La diffusione alveolo-capillare in età pediatrica

Diffusion lung capacity in children

Massimo Pifferi¹, Vincenzo Ragazzo², Maria Di Cicco¹

¹ *Sezione Pneumologia e Allergologia, U.O. Pediatria I, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana*

² *U.O. Pediatria, Ospedale Versilia, Lido di Camaiore - Viareggio*

Corrispondenza: Massimo Pifferi **email:** m.pifferi@med.unipi.it

Riassunto: Con il termine “diffusione” si descrive il passaggio in direzioni opposte dei gas respiratori, essenzialmente l’ossigeno (O₂) e l’anidride carbonica (CO₂), attraverso la membrana alveolo-capillare. Il test di diffusione con monossido di carbonio (CO) utilizzando la tecnica del respiro singolo è largamente usato per la sua natura non invasiva e la rapidità con la quale le manovre possono essere ripetute. Oltre a questa tecnica, esistono numerose altre metodiche di misurazione ma, per la loro complessità, difficilmente sono utilizzabili in età pediatrica. Tutti i metodi sono molto approssimativi, risentendo delle asimmetrie del rapporto ventilazione/perfusione e delle tensioni di CO nelle differenti porzioni del polmone e suggeriscono, quindi, di limitare lo studio della diffusione della membrana alveolo-capillare ai casi nei quali possa essere realmente utile. Sono da considerare, tra questi, i soggetti in cui si sospetti una fibrosi polmonare o la presenza di processi infiammatori interstiziali, ma anche i pazienti affetti da malattie polmonari ostruttive, sia acute che croniche, e da enfisema. Infine, il test può trovare indicazione nell’asma bronchiale, dove una riduzione della capacità di diffusione è attesa solo se si verificano significative alterazioni del rapporto ventilazione/perfusione ed appare pertanto strettamente correlata all’entità dell’ostruzione bronchiale.

Parole chiave: Diffusione del Monossido di Carbonio, Membrana Alveolo-Capillare, Rapporto Ventilazione/Perfusione.

Summary: The process of gas exchange in opposite directions through the alveolar-capillary membrane, mainly oxygen (O₂) and carbon dioxide (CO₂), is known as diffusion. The carbon monoxide (CO) diffusing capacity test using the single breath technique is widely performed because it is noninvasive and quickly repeatable. Other techniques to measure diffusing capacity are available, but they can hardly be used in children because of their complexity. Moreover, all these techniques are inaccurate, since they reflect the asymmetry of the ventilation / perfusion ratio and CO tension in different parts of the lung: as a consequence, diffusing capacity should be assessed only when it can be really useful, as in patients with suspected pulmonary fibrosis or interstitial inflammation, but also in patients suffering from acute or chronic obstructive lung diseases or emphysema. Finally, the test can be indicated in asthma, where diffusion capacity can be impaired due to alterations of the ventilation / perfusion ratio and is, therefore, closely related to the degree of bronchial obstruction.

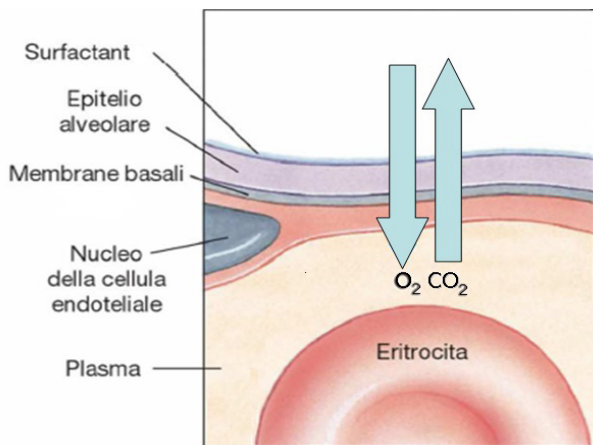
Key words: Diffusion Lung, Carbon Monoxide, Alveolar-Capillary Membrane, Ventilation/Perfusion Ratio.

INTRODUZIONE

Lo scambio di gas tra aria alveolare e sangue capillare polmonare avviene grazie ad un processo di diffusione, termine che descrive il passaggio in direzioni opposte dei gas respiratori, essenzialmente l’ossigeno (O₂) e l’anidride carbonica (CO₂), attraverso la membrana alveolo-capillare, che comprende rispettivamente lo spessore alveolare (il cosiddetto *lining alveolare*, costituito da materiale tensioattivo, detto *surfactant* prodotto dalle cellule alveolari di 2° tipo, dagli pneumociti e dalla membrana basale), la parete dei capillari, il plasma e la parete dei globuli rossi (figura.1).

Il gas si diffonde come descritto fino alle molecole di emoglobina, con le quali si combina chimicamente. Il concetto di diffusione va infatti esteso fino al legame che il gas contrae con l’emoglobina, ed il processo che descrive compiutamente il passaggio del gas dall’alveolo all’emoglobina è stato denominato capacità di diffusione polmonare. Da quanto detto, è facile

Fig. 1. *Strutture comprese nella membrana alveolo-capillare*



membrana alveolare e/o capillare causato da trasudato, essudato o da alterazioni tissutali.

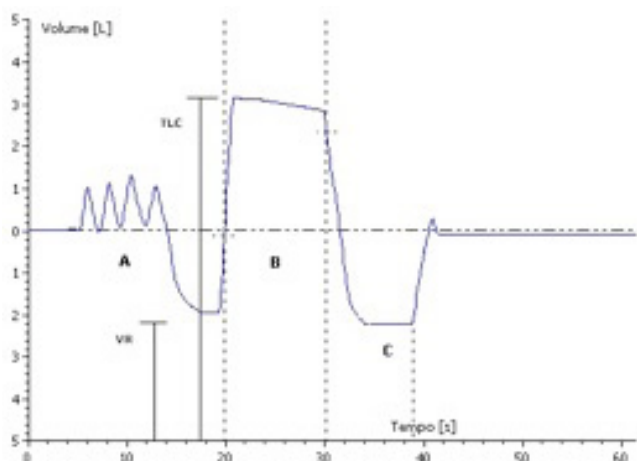
PRINCIPI GENERALI DEL TEST DI DIFFUSIONE ALVEOLO-CAPILLARE

Il test richiede l'uso di un gas la cui solubilità sia molto più elevata nel sangue che nella membrana alveolo-capillare e che si combini reversibilmente all'emoglobina. Il monossido di carbonio (CO) presenta queste caratteristiche ed, inoltre, la sua diffusibilità di membrana e la velocità di reazione con l'emoglobina, sono abbastanza simili e correlabili a quelle dell'O₂. L'affinità dell'emoglobina per il CO è, poi, talmente elevata che, se anche discrete quantità di gas giungessero nel sangue, la tensione plasmatica di esso è praticamente sempre nulla. Pertanto, aggiungendo CO all'aria inspirata ad una concentrazione di circa 0,2%, avremo una bassa concentrazione alveolare del gas, sufficiente però a consentirne la diffusione attraverso la membrana ed il passaggio nel plasma, dato che la concentrazione di CO nel sangue venoso misto all'inizio dei capillari polmonari è pari a zero (1, 2). Inoltre il CO presenta, come si diceva, un'affinità più elevata per l'emoglobina, di 210 volte rispetto all'O₂, per cui, una pressione parziale di CO di soli 0,46 mmHg, produce la stessa saturazione percentuale di emoglobina in condizioni di equilibrio (prodotta da una pressione parziale di O₂ di 100 mm Hg). Poiché normalmente esiste una piccola quantità di CO nel sangue capillare polmonare, la modesta pressione alveolare di CO è sufficiente a garantire il gradiente di pressione che causa la diffusione del gas (1, 2). Per questo motivo ogni molecola di CO si lega alla molecola di emoglobina che si trova nelle sue vicinanze. Tuttavia, la quantità di emoglobina disponibile per il CO è così grande che è impossibile che essa venga saturata interamente dalle molecole di CO che si diffondono dal gas alveolare al sangue capillare per valori di tensione alveolare di CO così piccoli. Il trasferimento di CO continua fino a che tutti i siti di legame sono occupati e non è limitato dalla velocità del flusso ematico polmonare. I fattori limitanti sono rappresentati invece, nei polmoni normali, in ugual misura, dalla velocità di diffusione attraverso la membrana alveolo-capillare e dalla velocità di captazione del CO da parte degli eritrociti dei capillari polmonari. Pertanto, la velocità di captazione del CO è limitata dalla diffusione e può essere utilizzata per misurare la capacità di diffusione polmonare, che è espressione essenzialmente dell'integrità della membrana alveolo-capillare (1, 2).

COME ESEGUIRE IL TEST CON LA TECNICA DEL RESPIRO SINGOLO

Nel corso del test il paziente deve compiere 4-5 atti respiratori a volume corrente (figura 2) inspirando una miscela di gas contenente CO a bassa concentrazione e un gas inerte ed insolubile, come l'elio (He).

Fig. 2. Tracciato della manovra del respiro singolo per la determinazione della diffusione polmonare del monossido di carbonio. A: respirazione a volume corrente; B: inspirazione fino a capacità polmonare totale seguita da apnea inspiratoria della durata di 10 secondi; C: espirazione fino a volume residuo



Quindi esegue una espirazione lenta, fino a volume residuo e, successivamente, compie un'inspirazione massimale fino a capacità polmonare totale (o almeno fino al 90-95% della capacità polmonare totale), impiegando tra i 2 e i 4 secondi. La velocità in questa fase è importante, poichè condiziona la distribuzione gassosa intrapolmonare. Terminata l'inspirazione, il paziente trattiene il respiro per circa 10 secondi e quindi svuota i polmoni con un'espirazione fino a volume residuo in 4-5 secondi, mantenendo il più possibile il flusso costante. Queste modalità di esecuzione del test sono state standardizzate dall'American Thoracic Society / European Respiratory Society (3).

Durante i 10 secondi di apnea, parte del CO diffonde dal gas alveolare al sangue e maggiore è la capacità di diffusione, maggiore sarà la quantità di CO che si trasferirà. Per il calcolo della capacità di diffusione saranno necessari 3 valori:

- gli mL di CO diffusi, calcolati dalla misurazione della frazione di CO nel gas alveolare all'inizio e alla fine del periodo di apnea, essendo noto il volume del gas alveolare (capacità funzionale residua + volume inspiratorio);
- la pressione capillare polmonare media di CO, che ha un valore trascurabile;
- la pressione alveolare media di CO.

Ciò si può riassumere nella seguente equazione:

$$\text{Capacità di diffusione polmonare per il CO} = \frac{\text{mL di CO trasferiti dal gas alveolare al sangue} / \text{min}}{\text{P. alveolare media di CO} - \text{P. capillare media di CO}}$$

La percentuale di CO nel campione alveolare all'inizio del periodo di apnea inspiratoria, viene calcolata dalla diluizione dell'He inspirato nel campione di gas alveolare, essendo l'He un gas inerte e quindi non assorbito dai tessuti polmonari né dal sangue capillare. Durante il test del respiro singolo la pressione di CO non rimane costante, in quanto il respiro viene trattenuto dopo l'inalazione di CO, che a sua volta viene assorbito durante il periodo di apnea. Per tale motivo il software calcola in maniera automatica il valore della pressione alveolare media di CO che sarà utilizzato nella equazione suddetta per il calcolo della capacità di diffusione del gas. Nei pazienti con sindrome restrittiva la quantità di CO assorbita sarà ridotta per il minor volume di CO inspirato, non per la ridotta capacità del CO di passare dagli alveoli al sangue, ed è per questo motivo che è sempre opportuno riportare la DL_{CO} alla capacità polmonare totale. Il volume alveolare (V_A) viene infatti misurato durante il test ed il valore di DL_{CO} corretto per il volume è definito DL_{CO}/V_A . Si ricorda, infine, che per misurare la diffusione sono necessarie almeno due valutazioni (attendendo circa 4 minuti tra una prova e l'altra) e che i valori riportati nel referto dovrebbero essere la media dei risultati di due o più manovre accettabili. Per essere affidabili i risultati di due test non dovrebbero differire tra loro per più del 10%, dimostrandone la riproducibilità.

Vantaggi

Il test di diffusione con la tecnica del respiro singolo ha il vantaggio di richiedere poca collaborazione da parte del paziente e, quindi, di poter essere eseguito anche in età pediatrica. Le misurazioni vengono realizzate per mezzo di un gas-analizzatore a raggi infrarossi o con altri tipi di analizzatori fisici. Inoltre, il test non richiede alcun campionamento ematico e può

essere ripetuto più volte in rapida sequenza. Tuttavia, richiede la misurazione della capacità funzionale residua del paziente, in quanto per misurare la captazione del CO è necessario conoscere il volume alveolare totale durante il periodo di apnea inspiratoria (Volume alveolare = volume inspirato x % di He inspirato / % di He alveolare espirato). Si considerano le concentrazioni di gas secco, mentre il volume inspirato viene corretto per ottenere un volume alveolare in condizioni di STPD (condizioni standard di temperatura, pressione atmosferica ed umidità). Esistono molti sistemi automatizzati che contribuiscono ad un certo grado di standardizzazione di tale metodica.

Svantaggi

Questa tecnica è difficilmente utilizzabile nei pazienti dispnoici, in quelli che eseguono uno sforzo fisico e, nonostante i vantaggi elencati precedentemente, in età pediatrica, per la difficoltà a trattenere il respiro per circa 10 secondi e ad eseguire una espirazione rapida per il campionamento dell'aria alveolare. Il test è poco utilizzabile, inoltre, nei pazienti con ostruzione, dove le espirazioni prolungate aumentano il tempo di diffusione e ciò può portare ad una sovrastima della capacità di diffusione.

Valori Normali ed interpretazione dei risultati

La recente introduzione di strumenti totalmente computerizzati che gestiscono in maniera automatica l'esecuzione del test, l'acquisizione dei dati e la loro analisi, implica nuove problematiche nella scelta delle equazioni per il calcolo dei valori normali e nella valutazione dei risultati, rendendo sempre più necessario l'attenta valutazione di prestazioni, attendibilità ed efficienza della strumentazione impiegata, sia eseguendo test di ripetibilità delle determinazioni, sia analizzando un proprio campione di soggetti normali. Il valore di DL_{CO} ottenuto viene espresso come valore assoluto (ml/min/mmHg) ed in rapporto al Volume Alveolare (DL_{CO}/VA) in ml/min/mmHg/L, è un valore particolarmente importante. Se un paziente presenta, ad esempio, una marcata riduzione della DL_{CO} , si potrebbe sospettare una patologia che compromette la barriera alveolo-capillare, ma se consensualmente si registra un valore normale del rapporto DL_{CO}/VA , ovvero un'omogenea riduzione di DL_{CO} e del volume alveolare, il diminuito valore di DL_{CO} può essere attribuito ad una riduzione della superficie di scambio (patologia restrittiva, resezione polmonare, etc). Al contrario se insieme ad una riduzione della DL_{CO} si registra una riduzione del rapporto DL_{CO}/VA il quadro è evocativo di una alterata permeabilità di membrana.

Sinteticamente possiamo riassumere l'interpretazione dei risultati del test DL_{CO} -SB come segue:

- 1) DL_{CO} ridotta con rapporto DL_{CO}/VA normale (riduzione della diffusione per diminuzione del volume):
 - ridotta superficie di scambio (resezione polmonare, fibrosi polmonare, malattie restrittive)
 - alterata distribuzione della ventilazione (broncoostruzione, etc)
- 2) DL_{CO} ridotta con rapporto DL_{CO}/VA ridotto:
 - ispessimento della membrana alveolo-capillare (fibrosi interstiziale, edema, etc)
 - anemia, emoglobinopatie
 - alveoli ventilati ma non perfusi (tromboembolismi, vasculiti)
 - enfisema

La riduzione della DL_{CO} è più spesso associata ad una patologia polmonare, parenchimale o vascolare, o che altera entrambi gli aspetti. Le patologie polmonari parenchimali, come le pneumopatie interstiziali, professionali e non, la fibrosi cistica, l'enfisema, la fibrosi polmonare da farmaci, sarcoidosi, LES, l'artrite reumatoide, la sclerosi sistemica, o vascolari, come i tromboembolismi e l'ipertensione polmonare primitiva, determinano una riduzione della DL_{CO} aumentando lo spessore della membrana o riducendo la superficie di scambio. La DL_{CO}

può inoltre essere ridotta anche per patologie cardiovascolari, come l'edema polmonare cardiogeno, l'infarto acuto del miocardio e la stenosi mitralica, che sono in grado di interferire con il fattore di membrana o con il fattore ematico (tabella 1) (3). Ci sono anche condizioni che possono determinare un aumento della DL_{CO} quali l'emorragia polmonare, la policitemia, lo shunt intracardiaco sinistro-destro e l'esercizio fisico (tabella 1) (3).

Tab. 1. Processi fisiologici e patologici che influenzano la DL_{CO}	
Riduzione della ventilazione polmonare per patologie extrapolmonari (VA ridotto) che determina variazioni nel fattore di membrana (extra-Hb) o nel fattore ematico (intra-Hb) che riducono DL_{CO}	
Sforzo insufficiente oppure debolezza dei muscoli respiratori	
Deformità del torace che impedisce l'insufflazione del polmone	
Patologie che riducono il fattore ematico (intra-Hb) e di conseguenza DL_{CO}	
Anemia	
Embolia polmonare	
Altre condizioni che riducono il fattore ematico (intra-Hb) e di conseguenza DL_{CO}	
Alterazioni del legame emoglobinico (es. HbCO, emoglobinopatie)	
Manovra di Valsalva (pressione intratoracica aumentata)	
Patologie che riducono (a vari livelli) il fattore di membrana (extra-Hb) o il fattore ematico (intra-Hb) e di conseguenza DL_{CO}	
Resezione del polmone	
Enfisema	
Patologia polmonare interstiziale (es. fibrosi polmonare idiopatica, sarcoidosi)	
Edema polmonare	
Vasculiti ad interessamento polmonare	
Ipertensione polmonare	
Fumo di sigaretta	
Patologie che aumentano il fattore ematico (intra-Hb) e di conseguenza DL_{CO}	
Policitemia	
Shunt sinistro-destro	
Emorragia polmonare (non propriamente un incremento di qVC, ma in realtà un aumento di Hb polmonare)	
Altre condizioni che aumentano il fattore ematico (intra-Hb) e di conseguenza DL_{CO}	
Alterazioni del legame emoglobinico (es. riduzione di FiO_2)	
Esercizio fisico	
Posizione supina	
Obesità	

Per l'interpretazione della severità delle alterazioni della diffusione polmonare di CO rimaniamo alla Tabella 2.

Tab. 2. Classificazione di Severità delle alterazioni della D_LCO.	
AUMENTO	> 140%
RANGE NORMALE	81-140%
LIMITI INFERIORI DELLA NORMA	76-80%
RIDUZIONE LIEVE	61-75%
RIDUZIONE MODERATA	41-60%
RIDUZIONE SEVERA	<40%

LA DLCO NEL BAMBINO

La valutazione della DL_{CO} attraverso la metodica del singolo respiro (DL_{CO} -SB) è di esecuzione

relativamente semplice ed è pertanto quella da preferire in età pediatrica. Naturalmente, nel bambino più piccolo tale metodo può risultare difficile a causa della collaborazione non adeguata e perché per una corretta esecuzione è necessaria una capacità vitale >1,5 L. Per sopperire a questa difficoltà, è stata sviluppata una metodica “*open-circuit*” (DL_{CO}-OC), che utilizza il *wash-in* del CO mediante una serie di 8-10 respiri normali e che non richiede *rebreathing* (11). È stata dimostrata una buona correlazione tra le due tecniche per la stima di DL_{CO}, VA e DL_{CO}/VA. La metodica DL_{CO}-OC offre, quindi, il vantaggio di una minima collaborazione e può pertanto essere utilizzata con successo nel bambino più piccolo (4). Le patologie pediatriche in cui viene più frequentemente valutata la DL_{CO} sono sostanzialmente quelle riportate in tabella 2 (3), ed in particolare le patologie interstiziali polmonari, come la bronchiolite obliterante, le polmoniti da ipersensibilità, l’emosiderosi polmonare idiopatica e la fibrosi polmonare idiopatica, oppure le sarcoidosi, la chirurgia toracica, le patologie bronco-ostruttive, ad esempio la fibrosi cistica, ed infine l’ipertensione polmonare. In un recente studio è stato valutato anche l’impiego della DL_{CO} come possibile *marker di remodeling* delle vie aeree nel bambino asmatico (5). In età infantile la DL_{CO} è stata utilizzata anche per valutare l’evoluzione della funzione respiratoria negli estremi pretermine, con o senza displasia broncopolmonare (6, 7, 8). Diversi studi sono stati condotti in ambito onco-ematologico pediatrico, per una valutazione degli eventuali danni sull’apparato respiratorio, dovuti all’impiego di farmaci chemioterapici, della radioterapia polmonare o in seguito al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (valutazione dell’allo-reattività con insorgenza *graft-versus-host disease* acuta o cronica) (9-13). Altri studi sono stati eseguiti su pazienti in età pediatrica per valutare un potenziale coinvolgimento polmonare e gli eventuali danni da farmaci sulla funzione respiratoria in pazienti affetti da patologie reumatologiche sistemiche (LES, sclerosi sistemica, artrite reumatoide, granulomatosi di Wegener) (14-18).

CONCLUSIONI

Il test di diffusione con la tecnica del respiro singolo è largamente usato per la sua relativa semplicità. Inoltre, la sua natura non invasiva e la rapidità con la quale le manovre possono essere ripetute sono alla base del suo ampio impiego. Oltre a questa, esistono numerose altre metodiche di misurazione che, per la loro complessità, sono difficilmente utilizzabili in età pediatrica e, comunque, non offrono sostanziali vantaggi rispetto alla tecnica illustrata. Infatti, tutti i metodi sono molto approssimativi risentendo delle asimmetrie del rapporto ventilazione/perfusione e delle tensioni di CO nelle differenti porzioni del polmone. Pertanto, lo studio della diffusione del CO va riservato ai casi nei quali può essere realmente utile.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Agostoni E. *Compendio di fisiologia della respirazione*. Ed. Cortina, Milano, 1983.
- (2) Forster II RE, DuBois AB, Briscoe WA, et al. *The lung: physiologic basis of pulmonary function tests*. Year Book Med. Publishers Inc, 1986.
- (3) Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. *Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung*. Eur Respir J. 2005; 26: 720-735.
- (4) Suman OE, Thomas S, Beck KC, et al. *Comparison of carbon monoxide (CO) single breath pulmonary diffusing capacity with non-rebreathing, open-circuit CO pulmonary diffusing capacity in healthy children*. Pediatr Pulmonol. 2006; 41: 1095-1102.
- (5) Piacentini GL, Tezza G, Cattazzo E, et al. *Diffusion lung capacity of carbon monoxide: A novel marker of airways remodeling in asthmatic children?* Allergy Rhinol. 2012; 3: 66-73.
- (6) Satrell E, Røksund O, Thorsen E, et al. *Pulmonary gas transfer in children and adolescents born extremely preterm*. Eur Respir J. 2012; 42: 1536-1544.
- (7) Cazzato S, Ridolfi L, Bernardi F, et al. *Lung function outcome at school age in very low birth weight children*. Pediatr Pulmonol 2012; 48: 830-837.
- (8) Chang DV, Assaf SJ, Tiller CJ, et al. *Membrane and Capillary Components of Lung Diffusion in Infants with Bronchopulmonary Dysplasia*. Am J Respir Crit Care Med. 2015.
- (9) Mulder RL, Thönissen NM, van der Pal HJ, et al. *Pulmonary function impairment measured by pulmonary function tests in long-term survivors of childhood cancer*. Thorax 2011; 66: 1065-1071.
- (10) Uhlving HH, Bang CL, Christensen IJ, et al. *Lung Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children - A Longitudinal Study in a Population Based Cohort*. Biol Blood Marrow Transplant. 2013; 19: 1348-1354.
- (11) Cerfolio RJ, Talati A, Bryant AS. *Changes in pulmonary function tests after neoadjuvant therapy predict postoperative complications*. Ann Thorac Surg. 2009; 88: 930-935.
- (12) Quigg TC, Kim YJ, Goebel WS, et al. *Lung function before and after pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a predictive role for DLCOa/VA*. J Pediatr Hematol Oncol. 2012; 34: 304-309.
- (13) Chang PM, Chiou TJ, Yen CC, et al. *Diffusion capacity predicts long-term survival after allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia*. J Chin Med Assoc. 2008; 71: 234-240.
- (14) Quezada A, Ramos S, Garcia M, et al. *Lung involvement in rheumatologic diseases in children*. Allergol Immunopathol 2012; 40: 88-91.
- (15) Alkady EA, Helmy HA, Mohamed-Hussein AA. *Assessment of cardiac and pulmonary function in children with juvenile idiopathic arthritis*. Rheumatol Int. 2012; 32: 39-46.
- (16) Yanaba K, Asano Y, Tada Y, et al. *Clinical significance of serum growth differentiation factor-15 levels in systemic sclerosis: association with disease severity*. Mod Rheumatol. 2012; 668-675.
- (17) Panigada S, Ravelli A, Silvestri M, et al. *HRCT and pulmonary function tests in monitoring of lung involvement in juvenile systemic sclerosis*. Pediatr Pulmonol. 2009; 44: 1226-1234.
- (18) Leiskau C, Thon A, Gappa M, et al. *Lung function in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis during long-term treatment with methotrexate: a retrospective study*. Clin Exp Rheumatol. 2012; 30: 302-307.