



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 6, n. 22

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

Prove di funzionalità respiratoria in età pediatrica

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

Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society

www.simri.it

Lo studio della funzionalità <
respiratoria nei primi due anni di vita

Lo studio della funzionalità <
respiratoria in età prescolare

La spirometria nel bambino collaborante <

I volumi polmonari statici nella <
valutazione della funzionalità
respiratoria nel bambino collaborante

La responsività bronchiale farmacologica <

Le prove da sforzo <

INDICE
SUMMARY

<u>Editoriale</u>	5
View point	
<u>Lo studio della funzionalità respiratoria nei primi due anni di vita</u>	6
Lung function tests during the first two years of life	
A. Dotta, F. Calzolari, A. Turchetta, R. Cutrera, E. Lombardi	
<u>Lo studio della funzionalità respiratoria in età prescolare</u>	16
Lung function testing in preschool children	
E. Lombardi, A. Boccaccino, D. Peroni, G. Tancredi, A. Turchetta, R. Cutrera, M. Verini	
<u>La spirometria nel bambino collaborante</u>	33
Spirometry in cooperating children	
S. La Grutta	
<u>I volumi polmonari statici nella valutazione della funzionalità respiratoria nel bambino collaborante</u>	42
Pulmonary static volumes in respiratory function evaluation of cooperating children	
M. Verini, E. Lombardi, A. Nicodemo, C. Spagnolo	
<u>La responsività bronchiale farmacologica</u>	53
Pharmacological bronchial responsivity	
M. Verini, A. Nicodemo, A. D'Arcangelo S. Di Pillo, E. Lombardi	
<u>Le prove da sforzo</u>	65
Exercise tests	
G. Tancredi, A. Turchetta	
<u>Congressi</u>	72
Congresses	
<u>IV Corso Teorico-Pratico di Broncoscopia in Età Neonatale e Pediatrica</u>	73
<u>Articoli del prossimo numero</u>	77
Forthcoming articles	

Pneumologia Pediatrica

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

Volume 6, n. 22 - Giugno 2006

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

Baraldi Eugenio (Padova)

Codirettori scientifici

Rusconi Franca (Firenze)

Santamaria Francesca (Napoli)

Segreteria scientifica

Carraro Silvia (Padova)

Comitato editoriale

Barbato Angelo (Padova)

Bernardi Filippo (Bologna)

Cutrera Renato (Roma)

de Benedictis Fernando Maria (Ancona)

Peroni Diego (Verona)

Rusconi Franca (Firenze)

Santamaria Francesca (Napoli)

Tripodi Salvatore (Roma)

Gruppo Allergologia

coord. Pajno Giovanni (Messina)

Gruppo Disturbi respiratori nel sonno

coord. Brunetti Luigia (Bari)

Gruppo Educazione

coord. Indinnimeo Luciana (Roma)

Gruppo Endoscopia bronchiale e delle Urgenze respiratorie

coord. Midulla Fabio (Roma)

Gruppo Fisiopatologia respiratoria

coord. Verini Marcello (Chieti)

Gruppo Riabilitazione respiratoria

coord. Tancredi Giancarlo (Roma)

Direttore responsabile

Baraldi Eugenio (Padova)

© Copyright 2006 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

Minuti Angela

Realizzazione Editoriale

Primula Multimedia S.r.L.

Stampa

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)

Dal sogno alla realtà: possiamo misurare la funzionalità respiratoria dal neonato all'adolescente!

È di Lord Kelvin (1824-1907), uno dei maggiori fisici di tutti i tempi, l'affermazione "se non sei in grado di misurare non potrai migliorare ciò che stai facendo". Forse si riferiva anche alla funzionalità respiratoria!

La misura della funzionalità respiratoria è infatti parte essenziale e integrante per l'inquadramento clinico-funzionale del bambino con problemi respiratori e di recente, grazie allo sviluppo di nuove tecniche per il bambino non collaborante, il "periodo buio" della pneumologia pediatrica, quello in cui al di sotto dei 5 anni non si potevano fare misure oggettive della funzionalità respiratoria, è stato finalmente superato.

Gli argomenti trattati in questo fascicolo includono i test classici come la spirometria, la misura dei volumi polmonari, i test di broncoprovocazione e le più recenti tecniche applicabili nel bambino non collaborante.

Senza dubbio l'asma è la malattia con la quale più frequentemente ci confrontiamo e per la quale le Linee Guida internazionali raccomandano, per un adeguato inquadramento e monitoraggio, la valutazione della funzionalità respiratoria. Purtroppo è ben noto come, sia in Italia che in Europa, il monitoraggio strumentale è sotto-utilizzato e non più del 50% dei bambini asmatici ha fatto una valutazione della funzionalità respiratoria dopo la diagnosi di malattia asmatica. In realtà, la funzionalità respiratoria dovrebbe essere misurata periodicamente in modo che un suo deterioramento possa essere individuato precocemente e trattato adeguatamente. Il presente fascicolo, preparato da persone con riconosciuta esperienza nel campo della fisiopatologia respiratoria pediatrica, si inserisce molto bene in questo contesto e permette al lettore di aggiornarsi in maniera ampia e dettagliata sulle tecniche per misurare la funzionalità respiratoria nel bambino.

L'articolo di Andrea Dotta et al. ci conduce attraverso il percorso non ancora facile dei test di funzionalità respiratoria nel bambino al di sotto dei 2 anni di vita, sottolineando come le recenti innovazioni tecnologiche permettano oggi lo studio della funzionalità polmonare anche in neonati con peso molto basso.

L'articolo di Enrico Lombardi et al. sulla funzionalità respiratoria nel bambino in età prescolare ci guida all'applicazione della Misura delle Resistenze Respiratorie a Volume Corrente (R_{int}) nella pratica clinica. Questa metodica offre una buona fattibilità e ripetibilità e rappresenta una tappa importante nella valutazione funzionale dei bambini non ancora in grado di effettuare la spirometria.

Per quanto riguarda i bambini collaboranti, Stefania La Grutta et al. ci portano un esauriente aggiornamento sulla spirometria mentre Marcello Verini et al. ci aggiornano su indagini classiche di fisiopatologia respiratoria: la misura dei volumi polmonari e della responsività bronchiale.

Infine Giancarlo Tancredi e Attilio Turchetta fanno il punto sul test da sforzo cardiopolmonare.

La misura della funzionalità respiratoria anche nei bambini più piccoli è oggi una realtà. Le nuove barriere da superare sono ora un maggiore utilizzo sul territorio dei test spirometrici più semplici e la diffusione delle metodiche per non collaboranti in tutti i centri di Pneumologia Pediatrica.

Una più ampia applicazione di queste metodiche ci permetterà di avere una migliore definizione dell'evoluzione e della storia naturale delle malattie respiratorie del bambino nel tempo che, auspichiamo, ci aiuterà a migliorare l'approccio diagnostico-terapeutico ai nostri piccoli pazienti.

Buona lettura!

Eugenio Baraldi
e-mail: baraldi@pediatria.unipd.it

Andrea Dotta¹, Flaminia Calzolari¹, Attilio Turchetta², Renato Cutrera³, Enrico Lombardi⁴

¹ UOC Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma; ² Dipartimento di Medicina Pediatrica, Broncopneumologia, U.O.S. Fisiopatologia Respiratoria - Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma; ³ UOC Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma; ⁴ Servizio di Broncopneumologia, Centro di Allergologia e Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico "Anna Meyer", Firenze

Lo studio della funzionalità respiratoria nei primi due anni di vita

Lung function tests during the first two years of life

Parole chiave: test di funzionalità respiratoria nel lattante, capacità funzionale residua, compressione rapida toraco-addominale

Key words: *infant lung function tests, functional residual capacity, rapid thoraco-abdominal compression*

Riassunto. Lo studio della funzionalità respiratoria nel neonato e nel lattante viene ancora eseguito in centri specializzati, tuttavia le tecniche a disposizione sono in continuo sviluppo e molte di esse possono essere eseguite già al letto del paziente. In questo articolo vengono trattate le seguenti tecniche: misurazione della curva flusso-volume (FV) a volume corrente, studio della meccanica respiratoria, misurazione della curva FV con manovre forzate, pletismografia corporea e misurazioni della capacità funzionale residua (FRC) e dell'omogeneità della ventilazione mediante le tecniche di diluizione dei gas.

Tutte queste metodiche necessitano l'esecuzione durante il sonno, che comunque deve essere indotto solo nei test più lunghi e complessi. Le indicazioni cliniche ricavabili dai suddetti test si riferiscono soprattutto a neonati e lattanti affetti da fibrosi cistica, wheezing ricorrente, stridore laringeo, displasia broncopolmonare.

Accettato per la pubblicazione il 27 aprile 2006.

Corrispondenza: Dott. Andrea Dotta, Divisione Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale "Bambino Gesù", Largo Sant'Onofrio 4 - 00100 Roma; e-mail: dotta@opbg.net

Introduzione

I recenti progressi tecnologici e le nuove conoscenze in termini di processi molecolari ed analisi dei gas espirati hanno permesso lo sviluppo di metodiche sempre più avanzate per lo studio della funzionalità respiratoria dall'epoca neonatale, anche in neonati con peso alla nascita estremamente basso, fino all'adolescenza.

Vi sono numerosi fattori di ordine anatomo-funzionale, per cui i test di funzionalità respiratoria nel neonato e nel lattante non possono essere una semplice riproduzione dei test eseguiti nei soggetti collaboranti. Le peculiarità sono riportate nella *tabella 1* e si riferiscono principalmente allo sviluppo del sistema respiratorio, a differenze nel controllo del respiro, nel calibro e nella struttura delle vie aeree superiori ed inferiori, nella struttura della

gabbia toracica, nelle caratteristiche dei muscoli respiratori e del parenchima polmonare (1).

Recentemente sono state introdotte nuove tecnologie che hanno permesso una misurazione più accurata anche di volumi e flussi respiratori estremamente ridotti e molti sforzi sono stati compiuti nel rendere sempre più accessibili le tecnologie applicabili al letto del paziente od in ambulatorio. Negli ultimi 10 anni lo studio della funzionalità respiratoria nelle prime epoche della vita ha consentito di migliorare sensibilmente le conoscenze sui fattori che incidono maggiormente sullo sviluppo della funzione respiratoria con particolare riguardo a:

1. gli effetti nocivi del parto pretermine anche in assenza di patologia polmonare e di sostegno ventilatorio alla nascita, del ritardo di crescita

Tabella 1 Peculiarità anatomico-funzionali del sistema respiratorio del neonato e del lattante. Modificata da (1).

Caratteristiche	Basi anatomico-funzionali
↑ Metabolismo	↑ Consumo di ossigeno
↑ Rischio di apnea	Immaturità del controllo del respiro
↑ Resistenze delle vie aeree	
↑ Resistenza vie aeree superiori	Respirazione nasale Lingua più grande ↓ Calibro delle vie aeree ↑ Collassabilità delle vie aeree (↓ tono dei muscoli faringei, ↑ compliance delle vie aeree superiori)
↑ Resistenza vie aeree inferiori	↓ Calibro delle vie aeree ↑ Collassabilità ↑ Compliance della parete delle vie aeree ↓ Elastic recoil
↓ Volume polmonare	↓ Numero di alveoli Mancanza di una ventilazione collaterale
↓ Efficienza dei muscoli respiratori	↓ Efficienza del diaframma ↓ Efficienza dei muscoli intercostali ↑ compliance della gabbia toracica Inserzione orizzontale delle coste
↓ Resistenza dei muscoli respiratori	↑ Frequenza respiratoria ↓ Fibre muscolari di tipo-1 resistenti allo sforzo

intrauterino, e dell'esposizione pre- e post-natale al tabacco;

2. la storia naturale di patologie quali la fibrosi cistica, la displasia broncopolmonare e l'asma bronchiale;

3. lo sviluppo polmonare in seguito a patologie respiratorie neonatali (2-6).

La maggiore diffusione dei test di funzionalità respiratoria anche in soggetti al di sotto dei due anni di vita ha richiesto la stesura, da parte delle principali Società scientifiche internazionali, di Linee Guida che garantissero il grado di sicurezza, documentazione, igiene, precisione e riproducibilità (7); pertanto ogni test deve essere eseguito secondo queste indicazioni.

Questo articolo illustra le varie metodiche applicabili nel bambino al di sotto dei due anni di vita, quando cioè una sua collaborazione non è possibile ed è quindi necessario eseguire i test durante il sonno quieto, che, a seconda della durata e della tipologia del test, potrà essere spontaneo od indotto farmacologicamente (in genere con idrato

di cloralio 50-100 mg/Kg). In particolare tratteremo di:

1. misurazione della curva flusso-volume a volume corrente;
2. meccanica respiratoria;
3. misurazione della curva flusso-volume con manovre forzate;
4. pletismografia corporea;
5. misurazioni della capacità funzionale residua e della omogeneità della ventilazione mediante le tecniche di diluizione dei gas.

Misurazione della curva flusso-volume a volume corrente

La prima valutazione nei test di funzionalità respiratoria riguarda lo studio della curva flusso-volume (F/V) a volume corrente. Questo test non richiede generalmente la sedazione del bambino e può quindi essere eseguito nel sonno spontaneo, in alcuni casi, anche in veglia. L'osservazione

della forma della curva flusso-volume può già aiutare l'interpretazione di eventuali ostacoli al flusso di aria lungo le vie aeree. Nel soggetto normale la curva F/V ha una forma rotondeggiante od ovale, mentre i pazienti con ostruzione delle vie aeree intratoraciche presentano nella fase espiratoria una rapida salita fino al picco di flusso espiratorio, seguita da una più lenta caduta del flusso nella seconda fase dell'espirio; al contrario pazienti affetti da ostruzione a carico del laringe o della trachea presentano rispettivamente una fase inspiratoria ed espiratoria piatta (8).

Il test viene eseguito attraverso una mascherina completamente aderente alla faccia del bambino e collegata ad uno pneumotacografo; fino a pochi anni fa lo pneumotacografo più utilizzato era quello di Fleisch (capillare), mentre più recentemente è stato introdotto un misuratore di flusso ad ultrasuoni che appare più sensibile e più resistente, oltre a richiedere manovre di calibrazione più semplici (9).

La valutazione richiede l'adeguata accuratezza per ridurre al minimo lo spazio morto e le resistenze aggiuntive delle apparecchiature; è inoltre necessario considerare da un minimo di 5 ad un massimo di 50 respiri regolari e privi di artifici tecnici. Il bambino, respirando a volume corrente, genera un flusso d'aria che entra nel circuito come flusso di tipo laminare. Il circuito offre una resistenza minima e costante al passaggio dell'aria inspirata ed espirata dal piccolo paziente. Sapendo che il flusso deriva dal volume nell'unità di tempo ($F = V/T$) si può così calcolare il volume di aria, ovvero il volume corrente del nostro paziente. La curva F/V (*loop*) che si viene così a generare riflette lo stato dei volumi polmonari e delle vie aeree durante il ciclo respiratorio. Questa altro non è

che la rappresentazione grafica di un intero ciclo respiratorio, dove il flusso è riportato sull'asse delle ordinate e il volume sull'asse delle ascisse (Figura 1).

Fisiologicamente il volume corrente inspiratorio deve corrispondere a quello espiratorio, ovvero tanta aria entra nell'apparato respiratorio, tanta ne deve uscire.

Al termine della misurazione della curva F/V a volume corrente è possibile ottenere i seguenti parametri:

1. Volume corrente (v_T): definisce la quantità di aria che entra ed esce dalle vie respiratorie durante un respiro tranquillo. I valori di questo parametro vengono sempre rapportati al peso del bambino, ed espressi in ml/kg (valori normali: 6-10 ml/kg). Circa il 30% di questo volume rimane all'interno delle vie aeree senza partecipare agli scambi gassosi con il sangue (spazio morto anatomico) e viene chiamato Volume dello spazio morto (VD).

2. Frequenza respiratoria (FR): è il numero di atti respiratori eseguiti in un minuto.

3. Volume minuto (VE): corrisponde al prodotto del volume corrente per la frequenza respiratoria e indica il volume di gas respirato in un minuto. I suoi valori vengono espressi in ml/min o in ml/min/kg.

4. Tempo inspiratorio (T_i): tempo impiegato per la fase inspiratoria.

5. Tempo espiratorio (T_e): tempo impiegato per la fase espiratoria.

6. Tempo totale (T_{tot}): durata del ciclo respiratorio.

7. Picco inspiratorio ed espiratorio di flusso (PTEF; PTIF): picco massimo di flusso aereo raggiunto durante la fase inspiratoria ed espiratoria.

8. Tempo di picco espiratorio di flusso (tPTEF): tempo, espresso in secondi, dall'inizio della fase espiratoria al picco di flusso espiratorio.

9. tPTEF/ T_e : rapporto fra il tempo necessario per raggiungere il picco di flusso espiratorio e il tempo espiratorio totale.

10. TEF75, TEF50, TEF25: flusso espiratorio quando ancora il 75%, 50%, 25% di aria è presente nelle vie respiratorie.

La curva F/V, quindi, consente di valutare la funzionalità dell'apparato respiratorio. Fisiologicamente il *loop* deve avere una forma arrotondata sia in fase inspiratoria che in fase espiratoria. Qualora ci siano invece alterazioni della ventilazione meccanica, possiamo distinguere diversi tipi di curva F/V che

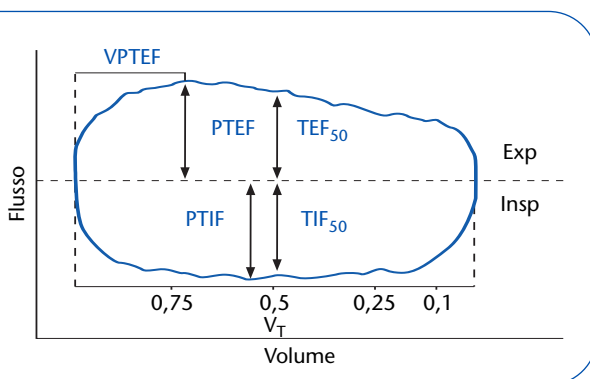


Figura 1 Parametri misurati nella curva flusso-volume.

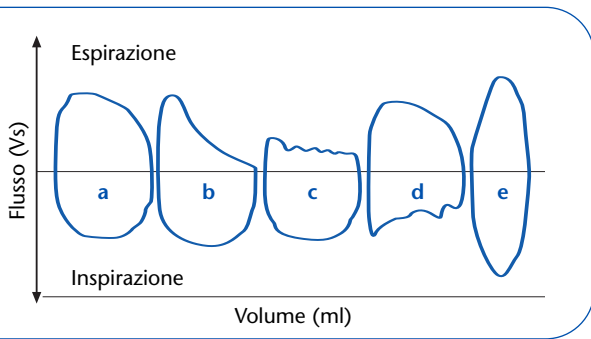


Figura 2 Esempi di curve flusso-volume a volume corrente: **a**, normale; **b**, ostruzione delle piccole vie aeree; **c**, ostruzione laringea; **d**, ostruzione delle vie aeree intratoraciche; **e**, flusso espiratorio aumentato (bassa compliance).

ci orientano verso patologie restrittive o ostruttive, intra- e/o extratoraciche e ci forniscono indicazioni sulla loro gravità.

Le patologie di *tipo restrittivo* vengono rappresentate da curve ovoidali, strette, indice di un flusso normale, ma di un volume corrente diminuito. Inoltre in queste si verifica un aumento della frequenza respiratoria (Figura 2e).

Le *patologie ostruttive* sono invece quanto mai diverse l'una dall'altra in dipendenza dalla sede di ostruzione. In comune hanno tutte però un volume corrente conservato ed una riduzione del flusso (Figura 2bcd).

Meccanica respiratoria

La valutazione della meccanica respiratoria comprende la misurazione della *compliance*, delle resistenze e della costante di tempo del sistema respiratorio (10).

La *compliance* è definita come la variazione di volume ottenuta mediante una variazione di pressione ($\Delta V/\Delta P$). La *compliance* dell'intero sistema respiratorio (C_{rs}) include la *compliance* della gabbia toracica (*chest wall compliance*, C_{cw}) e la *compliance* polmonare (*lung compliance*, C_l).

Le resistenze sono date dal cambiamento di pressione diviso il cambiamento di flusso ($\Delta P/\Delta V'$). Anche in questo caso le resistenze dell'intero sistema respiratorio (R_{rs}) rappresentano la somma delle resistenze delle vie aeree, del parenchima polmonare e della gabbia toracica. Nel neonato e nel lattante la maggior parte delle R_{rs} è determinata dalle prime vie aeree.

Viene definito costante di tempo il prodotto $C_{rs} \times R_{rs}$; la costante di tempo espiratorio rappresenta il

tempo necessario per ottenere una riduzione di volume del 63%.

È importante ricordare che nel neonato circa l'80% della *compliance* totale del sistema respiratorio è dovuto alla *compliance* polmonare e solamente un 20% circa alla *compliance* della gabbia toracica, quindi la curva pressione-volume è fondamentalmente espressione dell'elasticità polmonare. La *compliance* viene inoltre definita *dinamica* (C_{dyn}), qualora i suoi valori vengano rilevati in condizioni dinamiche, ovvero in presenza di un flusso aereo. È proprio questa che riflette meglio le caratteristiche dell'elasticità polmonare e viene visualizzata mediante un diagramma definito diagramma della *compliance* polmonare che è rappresentato dalla *curva pressione-volume* (P/V) (Figura 3a). Sull'asse delle ascisse ritroviamo la pressione e sull'asse delle ordinate le variazioni del volume polmonare. Anche in questo caso si viene a creare un *loop* con una fase inspiratoria ed un'espilatoria a rappresentare l'intero ciclo respiratorio. La pendenza del *loop* varia in base alla *compliance* polmonare. Nelle patologie di tipo restrittivo, poiché l'espansione del parenchima polmonare richiede pressioni più elevate del normale, la curva assume una pendenza minore (Figura 3b). Il contrario si verificherà ovviamente in condizioni di maggiore distensibilità polmonare.

È complesso misurare il grado di elasticità polmonare nei bambini piccoli non collaboranti a causa dell'elevata frequenza respiratoria, della maggiore distensibilità della gabbia toracica e della variabilità dei valori anche per piccoli movimenti. Per tali motivi ci si è uniformati nello standardizzare il valore della *compliance* dinamica ottenuta partendo da un volume di inizio inspirazione pari alla FRC (Capacità funzionale residua); in questo caso si parla di *compliance specifica*, i cui valori sono simili nei neonati e negli adulti.

Tecniche di misurazione

La tecnica di misurazione più utilizzata nei bambini non collaboranti è quella dell'occlusione singola (*Single Occlusion Technique*, *SOT*). Questa è in grado di valutare la *compliance* totale del sistema respiratorio mediante una "espirazione passiva". La *compliance* così misurata viene definita "statica".

La *SOT* può essere effettuata sia in pazienti in respiro spontaneo che ventilati meccanicamente. L'esame consiste in un'occlusione delle vie aeree di durata pari a circa 0,2 sec applicata al termine

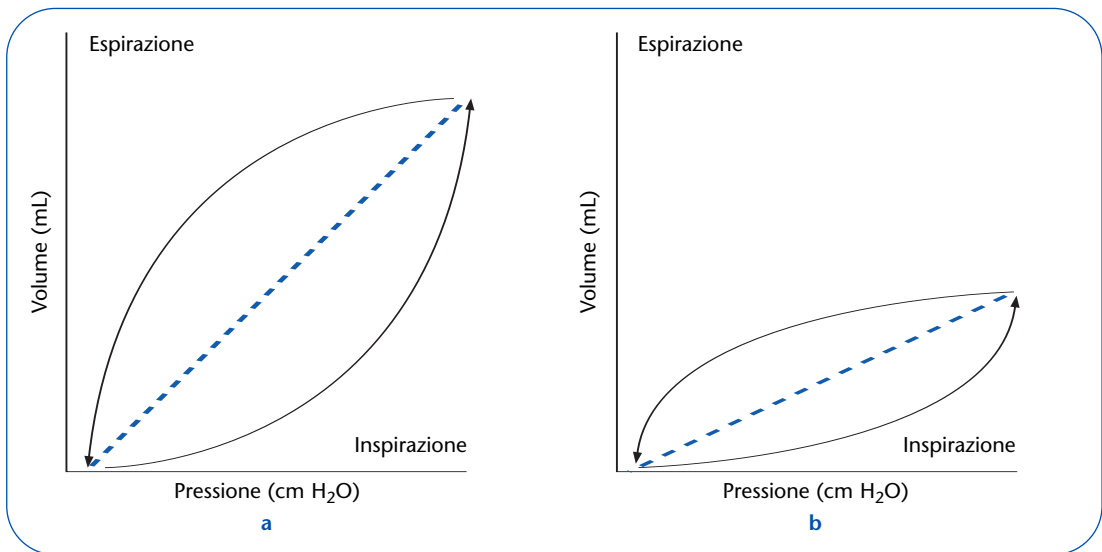


Figura 3 Curve pressione-volume: a, normale; b, con ridotta compliance.

dell'inspirazione, mediante uno *shutter* posizionato fra la mascherina e lo pneumotacografo. Si ottiene così un plateau di pressione corrispondente sia alla pressione elastica dell'apparato respiratorio, sia a quella del volume polmonare; la pressione all'interno delle vie aeree corrisponderà quindi a quella alveolare. L'occlusione delle vie aeree attraverso la SOT stimola il riflesso di Hering Breuer, mediato dal nervo vago, che rappresenta un meccanismo di difesa per prevenire l'iperinsufflazione polmonare. Neuroni presenti nel bulbo ricevono infatti attraverso il vago impulsi provenienti dai recettori di stiramento polmonari. Qualora i volumi polmonari risultino aumentati, come in una inspirazione profonda, il bulbo interrompe l'inspirazione, consentendo che si realizzi passivamente l'espirazione. Il ruolo di tale riflesso nell'ambito della respirazione tranquilla appare limitato, ma tanto maggiore sarà il T_i tanto maggiore sarà lo stimolo per questo riflesso.

L'espirazione passiva mediata dal riflesso di Hering Breuer viene rappresentata in un grafico attraverso una curva flusso-volume. La pendenza della curva rappresenta la *Costante di tempo del sistema respiratorio* (T_{rs}). L'intercetta della linea di regressione con l'asse delle ascisse rappresenta il volume che si sarebbe raggiunto se non si fosse verificato uno sforzo inspiratorio, prima della cessazione dell'espirazione passiva. Se si divide il volume, derivato dall'intercetta

della linea di regressione con l'asse delle ascisse, per il livello di pressione delle vie aeree raggiunto con l'occlusione (*plateau*), si ottiene la *compliance del sistema respiratorio* (C_{rs}). L'intercetta della linea di regressione con l'asse delle ordinate dà una stima della velocità del flusso all'apertura delle vie aeree: dividendo la pressione di occlusione per il valore del flusso si ottengono le *resistenze del sistema respiratorio*. Attraverso questa metodica è quindi possibile calcolare i valori di *compliance*, *resistenze* e *costante di tempo del sistema respiratorio*.

L'esecuzione e l'interpretazione di questo esame richiede, anche in questo caso, l'applicazione di criteri standardizzati (10-12):

1. la pendenza della curva di espirazione dovrebbe essere lineare e non bisogna tener conto della prima fase;
2. l'espirazione passiva dovrebbe essere lineare per almeno il 40% della curva con un coefficiente $r^2 > 0,99$ con il calcolo della regressione lineare;
3. il plateau dell'occlusione dovrebbe durare almeno 100 ms con una deviazione standard o una variazione $< 0,1 \text{ cmH}_2\text{O}$ o $< 10 \text{ Pa}$;
4. il pattern ventilatorio prima dell'occlusione deve essere stabile (bambino in sonno quieto), e vanno escluse delle perdite attraverso il sistema;
5. durante l'occlusione non vi deve essere flusso aereo attraverso lo pneumotacografo;
6. il volume estrapolato sull'intercetta dovrebbe essere $< 3 \text{ mL/Kg}$.

Misurazione della curva F/V con manovre forzate

Le manovre di espirazione forzata dalla capacità polmonare totale al volume residuo rappresentano la routine nei test di funzionalità respiratoria nei soggetti collaboranti. Poiché i lattanti ed i bambini non collaboranti non sono in grado di svolgere determinate manovre sono state sviluppate due metodiche basate sulla compressione rapida toraco-addominale (Rapid Thoracoabdominal Compression, RTC) mediante un giacchetto gonfiabile che, applicando una pressione dall'esterno, consente l'espirazione forzata del polmone; la prima tecnica, si esegue durante il respiro tranquillo a volume corrente (*tidal RTC*), la seconda viene eseguita partendo da un volume polmonare superiore al volume corrente ottenuto mediante una manovra di insufflazione polmonare applicata prima della manovra di compressione (*Raised Volume RTC, RVRTC*).

Il test richiede la sedazione del bambino generalmente mediante idrato di cloralio (50-100 mg/Kg). Il bambino deve essere messo in posizione supina e respirare attraverso una mascherina facciale ben aderente al viso, connessa a sua volta ad uno pneumotacografo a bassa resistenza, con ridotto spazio morto, flusso laminare entro il *range* necessario per questa tecnica (13-15) (Tabella 2). È necessario monitorizzare durante l'intera procedura la saturazione di ossigeno e la frequenza cardiaca. Una volta sedato, il bambino indossa un giacchetto gonfiabile con la parete interna espandibile ed una parete esterna rigida; questo deve coprire l'intera superficie toraco-addominale, senza avvolgere le braccia, così da permettere una adeguata trasmissione della pressione a livello intratoracico, senza tuttavia interferire con la normale espansione della gabbia toracica. Il giacchetto deve essere collegato ad una fonte di aria compressa e, durante la manovra di

compressione deve essere gonfiato alla pressione richiesta con un plateau raggiunto entro 100 ms; la frequenza minima di campionamento dei dati deve essere di 200 Hz (16).

Durante il respiro tranquillo, a fine inspirazione, il giacchetto viene gonfiato determinando la compressione del torace del bambino con conseguente espirazione forzata, simulando quindi la manovra eseguita volontariamente nei soggetti collaboranti. Questa procedura viene ripetuta più volte aumentando progressivamente il grado di compressione toracica, finché il flusso espiratorio corrispondente alla capacità funzionale residua (V'_{maxFRC}) nella curva F/V non raggiunge i suoi valori massimi (Figura 4). I criteri da considerare per ritenere valida una misurazione con RTC sono i seguenti (16):

1. un livello stabile di FRC per almeno 5 atti respiratori prima di eseguire la manovra di compressione toracica;
2. il picco di flusso espiratorio deve essere raggiunto rapidamente, cioè entro il 30% del volume corrente del precedente respiro;
3. assenza di artefatti dovuti alla chiusura della glottide;
4. l'espirazione forzata deve continuare oltre il valore di FRC del precedente respiro a volume corrente;
5. non vi deve essere alcuna deriva nel segnale di flusso, cioè non vi devono essere perdite attraverso la mascherina;
6. devono essere eseguite almeno 3-5 curve valide per l'analisi.

Il valore di V'_{maxFRC} è considerato un parametro indicativo del grado di ostruzione delle vie aeree periferiche ed è stato utilizzato in numerosi studi clinici ed epidemiologici, soprattutto in pazienti con fibrosi cistica (17), displasia broncopolmonare (18, 19) e *wheezing* ricorrente (20).

Tabella 2 Range di flusso utilizzati durante la misurazione della curva F/V a respiro corrente e con manovra forzata in funzione del peso del bambino. Modificata da (15).

Peso (kg)	Range di flusso (ml/s)		
	Tidal Breathing	Tidal RTC	Raised Volume RTC
<2	0-100	0-200	0-500
2-4	0-200	0-500	0-1000
4-10	0-300	0-1000	0-3000
10-15	0-500	0-1500	0-3000

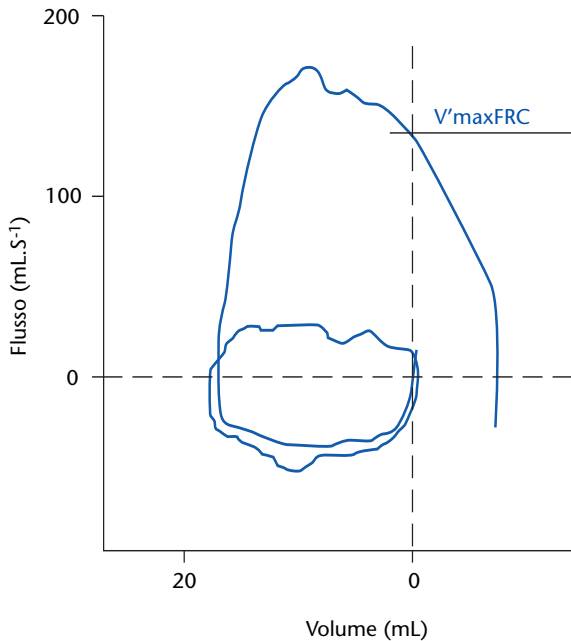


Figura 4 Curva flusso-volume con valutazione del massimo flusso espiratorio ($V'maxFRC$).

Le principali limitazioni di questa metodica sono rappresentate dall'elevata variabilità intra-soggetto legata alla suscettibilità individuale in funzione dello stato di sonno, del grado di sedazione, della frequenza respiratoria e della variabilità del calibro delle vie aeree nonché del fatto che l'espirazione forzata non viene preceduta da un'inspirazione massimale.

Per ovviare a quest'ultimo problema è stata successivamente messa a punto una nuova metodica per la misurazione del $V'maxFRC$ che prevede l'esecuzione della compressione toracoaddominale dopo iperinsufflazione polmonare e che è definita come *Raised Volume Rapid Thoracoabdominal Compression (RVRTC)* (21). L'insufflazione polmonare viene ottenuta applicando una pressione di circa 30 cmH₂O; l'intera procedura deve essere eseguita in maniera standardizzata seguendo le recentissime Linee Guida internazionali (15).

Pletismografia corporea

La valutazione dei volumi polmonari in epoca neonatale e nei primi anni di vita consente di

ottenere informazioni fondamentali sia riguardo la crescita e lo sviluppo polmonare sia per l'interpretazione dei test di funzionalità respiratoria dipendenti dal livello di capacità funzionale residua (FRC). Quest'ultima rappresenta l'unico volume polmonare statico misurabile di routine in soggetti non collaboranti. La principale metodica utilizzata è la pletismografia corporea, che consente la misurazione contemporanea anche delle resistenze delle vie aeree (22). La misurazione della FRC può essere eseguita oltre che mediante la pletismografia corporea anche con le tecniche di diluizione dei gas (23), delle quali si discuterà nel prossimo paragrafo.

Il bambino viene posto in posizione supina all'interno di un pletismografo completamente sigillato, e collegato ad un pneumotacografo ed ad una mascherina facciale, attraverso cui viene applicata un'occlusione delle vie aeree. La misurazione del volume polmonare intratoracico si basa sulla legge di Boyle che afferma che in condizioni isotermeche il prodotto della pressione e del volume all'interno di una massa fissa di gas rimane costante; durante l'occlusione delle vie aeree il volume polmonare rimane costante e gli sforzi respiratori del bambino contro l'occlusione determinano una variazione solo del volume intratoracico. Le conseguenti modificazioni delle pressioni alveolari consentono il calcolo sia delle resistenze specifiche delle vie aeree (sR_{aw}), sia della FRC.

Il pletismografo dovrebbe avere un volume compreso fra 70-100 L così da permettere l'esecuzione del test in bambini fino a 15 Kg di peso e 85 cm di lunghezza (22). Inoltre vi deve essere sempre la possibilità di osservare il bambino all'interno del pletismografo e poter intervenire immediatamente in caso di necessità.

La manovra consiste nell'applicazione di un'occlusione delle vie aeree durante il respiro tranquillo al termine dell'inspirazione; lo shutter deve essere rilasciato dopo che almeno due sforzi respiratori completi contro l'occlusione stessa siano stati registrati; al termine dell'occlusione viene controllato il livello di fine espirazione (End Expiratory Level, EEL), per verificare eventuali perdite attraverso il sistema. La procedura suddetta deve essere ripetuta fino al raggiungimento di almeno 3 successive manovre considerate attendibili (24).

Misurazioni della capacità funzionale residua e dell'omogeneità della ventilazione mediante le tecniche di diluizione dei gas

La capacità funzionale residua (FRC) può essere misurata oltre che con la pletismografia corporea anche mediante diverse tecniche di diluizione dei gas tra le quali: la tecnica di diluizione dell'elio (He) e la tecnica del *wash-out* di gas inerti con sistema aperto. Entrambe le metodiche sono in grado di misurare i volumi polmonari che comunicano con le vie aeree centrali durante il respiro tranquillo a volume corrente; pertanto la FRC misurata con queste ultime tecniche, al contrario dell'FRC misurata con la pletismografia, non include la quota di aria eventualmente presente in caso di *air-trapping* (25, 26).

Tecnica di diluizione dell'elio

Questa è la metodica più utilizzata. L'elio è un gas insolubile nei liquidi corporei. Il bambino viene connesso ad un circuito chiuso in cui respira circa il 10% di elio. L'elio passa così nei polmoni ad ogni atto respiratorio, finché le concentrazioni di gas nel sistema e nei polmoni si equivalgono. L'equilibrio si considera raggiunto quando lo scambio di gas tra i due compartimenti risulta minimo e costante per almeno due minuti. Una volta raggiunto l'equilibrio sistema-polmoni è possibile calcolare la FRC che è proporzionale alla riduzione della concentrazione di elio della sorgente (27). In particolare, la FRC (V2) può essere misurata conoscendo il volume del circuito (V1), lo spazio morto del sistema (Vd) e le concentrazioni iniziali (C1 He) e finale (C2 He) di elio, secondo la seguente formula:

$$FRC = V1 \times (C1He - C2He/C2He) - Vd$$

Tecnica del wash-out di gas inerti con sistema aperto

Tra i metodi di misurazione della FRC mediante *wash-out* di gas inerti con sistema aperto (*multiple breath wash-out, MBW*) descriveremo il metodo del *wash-out* dell'azoto e quello del *wash-in/wash-out* dell'esafluoruro di zolfo (SF₆).

Metodo del wash-out dell'azoto

L'azoto è un gas poco solubile nei liquidi corporei. Questa tecnica utilizza un circuito aperto attraverso il quale il paziente respira esclusivamente O₂ al 100%, pulendo così i polmoni progressivamente dall'azoto presente, finché non ne rimangono

completamente privi. Il flusso espiratorio del bambino viene direzionato verso un analizzatore di azoto che misura quindi il volume di N₂ che viene liberato dal polmone e, attraverso questo, calcola il volume di aria nel polmone a fine espirazione. Conoscendo infatti la concentrazione polmonare di azoto all'inizio ed alla fine dell'esame e la quantità totale di gas che il paziente ha espirato è possibile conoscere il volume polmonare iniziale, la FRC. Attraverso questa metodica è possibile inoltre valutare lo stato di ventilazione polmonare. Questo può venir effettuato mediante la valutazione del profilo della curva di diluizione, in quanto la concentrazione di gas espirato dal paziente dovrebbe essere uguale per ogni atto espiratorio e la curva quindi avere decadimento lineare e progressivo, ma in presenza di ostruzioni polmonari questo non avviene e la velocità con cui l'azoto viene eliminato è dipendente dal singolo distretto polmonare (compartimenti veloci e compartimenti lenti).

Metodo del wash-in/wash-out dell'esafluoruro di zolfo (SF₆)

Oltre ad utilizzare un gas inerte presente naturalmente nelle vie aeree, quale l'azoto, attraverso la ventilazione con ossigeno puro, più recentemente un gas inerte esogeno, l'esafluoruro di zolfo (SF₆) è stato utilizzato per la misurazione della FRC sia con la tecnica del *wash-out* che con la tecnica del *wash-in* (7). Quest'ultima metodica prevede l'utilizzo di un misuratore di flusso ad ultrasuoni, che è stato validato recentemente paragonando i risultati ottenuti con la spettrometria di massa (28).

Con l'utilizzo della metodica del MBW è possibile inoltre calcolare alcuni indici di disomogeneità della ventilazione, fra i quali il Lung Clearance Index (LCI), definito come il volume totale espirato necessario per ridurre ad 1/40 la concentrazione del gas inerte durante la manovra diviso il valore di FRC. Il valore di LCI sarà tanto più elevato quanto più disomogenea è la distribuzione della ventilazione. È stato dimostrato che in bambini affetti da fibrosi cistica la metodica del MBW è in grado di riconoscere alterazioni della funzionalità respiratoria più precocemente rispetto sia alla pletismografia corporea che alla spirometria (29).

Conclusioni

Attraverso le prove di funzionalità respiratoria si possono ormai dagli anni '90 diagnosticare numerose

patologie a carico dell'apparato respiratorio. Lo studio della funzionalità respiratoria è facilmente eseguibile anche nei bambini al di sotto dei 2 anni di vita, in quanto è un esame non invasivo, anche se tuttora riservato a centri specializzati. Solo per alcuni test è necessaria la sedazione del bambino, ma le informazioni che se ne possono ricavare sia in termini di sviluppo della funzione respiratoria, sia nel verificare l'efficacia di trattamenti, sono di importanza sempre maggiore.

Come per tutti i test di funzionalità polmonare, ogni laboratorio dovrebbe creare dei propri valori di normalità a cui far riferimento nell'interpretazione dei test di funzionalità polmonare nei primi 2 anni di vita. Infine è auspicabile che la diffusione di nuove tecnologie rendano questi test più accessibili direttamente a letto del paziente, con costi più contenuti e di utilizzo ancor più semplificato.

Bibliografia

1. Hammer J, Eber E. *The peculiarities of infant respiratory physiology*. In: Hammer J, Eber E (eds). "Paediatric pulmonary function testing". Karger: Prog Resp Res Basel 2005; 33: 2-7.
2. Stocks J. *Infant respiratory function testing: is it worth all the effort?* Pediatric Anesthesia 2004; 14: 537-540.
3. Hoo AF, Dezateux C, Henschen M, et al. *Development of airway function in infancy after pre-term delivery*. J Pediatr 2002; 141: 652-658.
4. Dezateux CA, Lum S, Hoo AF, et al. *Low birth weight for gestation and airway function in infancy: exploring the fetal origins hypothesis*. Thorax 2004; 59: 60-66.
5. Stocks J, Dezateux CA. *The effect of parental smoking on lung function and development during infancy*. Respirology 2003; 8: 266-285.
6. Filippone M, Sartor M, Zacchello F, et al. *Flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia and respiratory function at school age*. Lancet 2003; 361: 753-754.
7. Frey U, Stocks J, Coates A, et al. *Specifications for equipment used for infant pulmonary function testing*. In: Stocks J, Gerritsen J (eds). Series "Standards for infant respiratory function testing: ERS/ATS task force". Eur Resp J 2000; 16: 731-740.
8. Carlsen KC, Carlsen KH. *Tidal breathing measurements*. In: Hammer J, Eber E (eds). "Paediatric pulmonary function testing". Karger: Prog Resp Res Basel 2005; 33: 10-19.
9. Wauer J, Laier TU, Henschen M, et al. *In vitro validation of an ultrasonic flowmeter in order to measure the functional residual capacity in newborn*. Physiol Meas 2003; 24: 355-365.
10. Davis SD, Gappa M, Rosenfeld M. *Respiratory mechanics*. In: Hammer J, Eber E (eds). "Paediatric pulmonary function testing". Karger: Prog Resp Res Basel 2005; 33: 20-33.
11. Fletcher M, Baraldi E, Steinbrugger B. *Passive respiratory mechanics*. In: Stocks J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ (eds). "Infant respiratory function testing". New York: Wiley 1996; 283-327.
12. Gappa M, Colin AA, Goetz I, et al. *ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing*. European Respiratory Society / American Thoracic Society. *Passive respiratory mechanics: the occlusion techniques*. Eur Respir J 2001; 17: 141-148.
13. Taussig LM, Landau LI, Godfrey S, et al. *Determinants of forced expiratory flows in newborn infants*. J Appl Physiol 1982; 53: 1220-1227.
14. Steinbrugger B, Lanigan A, Raven JM, et al. *Influence of the "squeeze jacket" on lung function in young infants*. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 1258-1260.
15. ATS/ERS Statement. *Raised volume forced expirations in infants. Guidelines for current practice*. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 1463-1471.
16. Sly PD, Tepper R, Henschen M, et al. *Tidal forced expirations*. ERS/ATS Task Force on standards for infant respiratory function testing. Eur Resp J 2000; 16: 741-748.

- 17.** Ranganathan S, Dezateux CA, Bush A, et al. *Airway function in infants newly diagnosed with cystic fibrosis*. *Lancet* 2001; 358: 1964-1965.
- 18.** Lum S, Hulskamp G, Merkus P, et al. *Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease: forced expiratory maneuvers*. *Pediatr Pulmonol* 2005; 41: 199-214.
- 19.** Filippone M, Sartor M, Zacchello F, Baraldi E. *Flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia and respiratory function at school age*. *Lancet* 2003; 361: 753-754.
- 20.** Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, et al. and the GHMA Pediatricians. *Initial airway function is a primary risk factor for recurrent wheezing respiratory illnesses during the first three years of life*. *Am Rev Respir Dis* 1990; 143: 312-316.
- 21.** Modl M, Eber E. *Forced expiratory flow volume measurements*. In: Hammer J, Eber E (eds). "Paediatric pulmonary function testing". Karger: Prog Resp Res Basel 2005; 33: 34-43.
- 22.** Gappa M, Hulskamp G. *Infant whole-body plethysmography*. In: Hammer J, Eber E (eds). "Paediatric pulmonary function testing". Karger: Prog Resp Res Basel 2005; 33: 44-53.
- 23.** Morris MG, Gustafsson P, Tepper R, et al. *The bias flow nitrogen washout technique for measuring the functional residual capacity in infants*. *Eur Respir J* 2001; 17: 529-536.
- 24.** Hulskamp G, Hoo AF, Ljungberg H, et al. *Progressive decline in plethysmographic lung volumes in infants: physiology or technology?* *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1003-1009.
- 25.** Hulskamp G, Pillow JJ, Dinger J, Stocks J. *Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease of infancy: functional residual capacity*. *Pediatric Pulmonology* 2006; 41: 1-22.
- 26.** Gustafsson PM, Kallman S, Ljungberg H, Lindblad A. *Method for assessment of volume of trapped gas in infants during multiple-breath inert gas washout*. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 42-49.
- 27.** Tepper RS, Merth IT, Newth CJ, et al. *Measurement of functional residual capacity in infants by helium dilution and nitrogen washout techniques*. In: Stocks J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ (eds). "Infant respiratory function testing". New York: Wiley 1996; 165-191.
- 28.** Pillow JJ, Ljungberg H, Hulskamp G, Stocks J. *Functional residual capacity measurements in healthy infants: ultrasonic flow meter versus a mass spectrometer*. *Eur Resp J* 2004; 23: 763-768.
- 29.** Aurora P, Bush A, Gustafsson P, et al. *Multiple-breath washout as a marker of lung disease in pre-school children with cystic fibrosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 249-256.

Enrico Lombardi¹, Alfredo Boccaccino², Diego Peroni³, Giancarlo Tancredi⁴, Attilio Turchetta⁵, Renato Cutrera⁶, Marcello Verini⁷

¹ Servizio di Broncopneumologia Pediatrica, Centro di Allergologia e Broncopneumologia Pediatrica, Clinica Pediatrica 2^a, Ospedale Pediatrico "Anna Meyer", Firenze; ² U.O.S. di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria Pediatrica, U.O.C. di Pediatria, A.O.R.N. "G. Rummo", Benevento; ³ Clinica Pediatrica, Università di Verona, Verona; ⁴ Servizio di Medicina dello Sport, UOC Cardiologia e Malattie Respiratorie, Dipartimento di Pediatria, Università "La Sapienza", Roma; ⁵ UOS Medicina dello Sport, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma; ⁶ UOC Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma; ⁷ UOS Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria, Ospedale Clinizzato "Colle dell'Ara", Chieti

Lo studio della funzionalità respiratoria in età prescolare

Lung function testing in preschool children

Parole chiave: funzionalità polmonare, bambini, età prescolare, spirometria, volume corrente, interruzione, oscillazioni forzate, resistenze specifiche, gas mixing, provocazione bronchiale

Key words: *lung function, children, preschool, spirometry, tidal breathing, interrupter technique, forced oscillations, specific airway resistance, multiple breath wash-out, challenge tests*

Riassunto. I bambini in età prescolare (circa 3-6 anni di età) rappresentano una delle maggiori sfide attuali nell'ambito della valutazione della funzionalità respiratoria. La loro scarsa collaborazione nell'eseguire le prove standard di funzionalità respiratoria ha per molto tempo pesantemente limitato la valutazione della loro funzionalità polmonare.

Recentemente, molte tecniche che richiedono la respirazione a volume corrente, e di conseguenza una minima cooperazione, sono diventate disponibili in commercio. Queste tecniche sono particolarmente adatte a valutare la funzionalità polmonare in bambini in età prescolare non sedati e comprendono la misurazione della resistenza respiratoria con la tecnica dell'interruzione (R_{int}), la tecnica delle oscillazioni forzate (FOT), la pletismografia corporea per la misurazione delle resistenze specifiche delle vie aeree (sR_{aw}), la misurazione della capacità funzionale residua con tecniche di diluizione dei gas, e, più recentemente, gli indici di "gas mixing" per la dimostrazione di disomogeneità della ventilazione. Anche lo studio dei parametri misurabili durante la respirazione tranquilla a volume corrente rappresenta una possibilità allettante in età prescolare, anche se tuttora poco studiata in questa fascia di età. Inoltre, anche la spirometria convenzionale si è recentemente dimostrata fattibile in età prescolare e sono stati proposti dei criteri di accettabilità appositamente adattati a questa fascia di età.

Accettato per la pubblicazione il 27 aprile 2006.

Corrispondenza: Dott. Enrico Lombardi, Servizio di Broncopneumologia Pediatrica, Centro di Allergologia e Broncopneumologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico "Anna Meyer", Azienda Ospedaliero-Universitaria, Via L. Giordano 13 - 50132 Firenze; e-mail e.lombardi@meyer.it

Introduzione

Le prove di funzionalità respiratoria (PFR) giocano un ruolo importante nella diagnosi della patologia polmonare e nella sua conferma prima di iniziare una terapia a lungo termine (1). Sebbene molti bambini con patologia polmonare possano avere normali prove di funzionalità respiratoria, l'evidenza di un'alterazione della funzione ventilatoria e la possibile risposta al broncodilatatore può essere molto d'aiuto nella diagnosi di patologia polmonare e

nello stabilirne la gravità (2, 3). Comunque è da considerare che l'interpretazione delle PFR (così come di qualsiasi altro test di laboratorio) dovrebbe sempre essere eseguita alla luce dei dati clinici. Inoltre, il ruolo esatto delle tecniche singole di valutazione della funzionalità polmonare nella pratica clinica dei pazienti con patologia polmonare deve ancora essere definito sia nei bambini (4) che nei ragazzi più grandi e negli adulti (5, 6).

In questo articolo focalizzeremo l'attenzione sulle PFR in età prescolare (circa 3-6 anni di età), mettendone in luce gli aspetti clinicamente rilevanti per la diagnosi e la gestione della patologia polmonare in questa fascia di età.

Aspetti peculiari delle PFR in età prescolare

I bambini in età prescolare rappresentano una delle maggiori sfide attuali nell'ambito della valutazione della funzionalità respiratoria. La loro scarsa collaborazione nell'eseguire le PFR standard ha per molto tempo pesantemente limitato la valutazione della loro funzionalità respiratoria. I bambini in questa fascia di età sono in genere troppo grandi per essere sedati, ed eseguire così le PFR usate nei lattanti, e troppo piccoli per riuscire a compiere volontariamente molte delle manovre necessarie all'esecuzione dei test utilizzati nei bambini più grandi e negli adulti. La misurazione della funzionalità respiratoria sotto anestesia generale non rappresenta certo un'opzione, perché non è eticamente accettabile e non è utilizzabile per la gestione clinica a causa delle differenti condizioni fisiologiche. D'altra parte, la valutazione della funzionalità respiratoria in età prescolare è importante per motivi clinici ed anche per lo studio delle modificazioni della meccanica respiratoria dovute alla considerevole crescita a cui il sistema respiratorio va incontro in questa fascia di età. Come negli adulti, la valutazione della funzionalità respiratoria può essere utilizzata (7):

1. come ausilio diagnostico, per valutare la natura della patologia polmonare;
2. per quantificare la gravità della patologia polmonare;
3. per definire la prognosi ed il rischio peri-operatorio;
4. per valutare l'efficacia degli interventi terapeutici o dei test diagnostici (risposta agli stimoli broncodilatatori o broncostruttivi);
5. per valutare la risposta a nuovi farmaci che possano migliorare la prognosi, la qualità della vita e la funzionalità respiratoria;
6. per studiare la storia naturale della malattia;
7. per valutare la crescita e lo sviluppo del polmone e delle vie aeree.

Il test ideale per la valutazione della funzionalità respiratoria in età prescolare è un test sicuro, semplice da eseguire e accettabile sia da parte dei

piccoli pazienti che da parte dei genitori, applicabile ad ogni fascia di età in modo da poter condurre studi longitudinali nel singolo individuo dall'infanzia all'età adulta, riproducibile e sufficientemente sensibile da individuare le variazioni legate alla crescita e da distinguere chiaramente fra presenza e assenza di malattia. Recentemente, molte tecniche che richiedono la respirazione a volume corrente, e di conseguenza una minima cooperazione, sono diventate disponibili in commercio. Queste tecniche sono particolarmente adatte a valutare la funzionalità polmonare in bambini in età prescolare non sedati. Questi test comprendono la misurazione della resistenza respiratoria con la tecnica dell'interruzione (R_{int}), la tecnica delle oscillazioni forzate (FOT), la pletismografia corporea per la misurazione delle resistenze specifiche delle vie aeree (sR_{aw}), la misurazione della capacità funzionale residua con tecniche di diluizione dei gas e, più recentemente, gli indici di "gas mixing" per la dimostrazione di disomogeneità della ventilazione. Anche lo studio dei parametri misurabili durante la respirazione tranquilla a volume corrente rappresenta una possibilità allettante in età prescolare, anche se tuttora poco studiata in questa fascia di età. Inoltre, anche la spirometria convenzionale si è recentemente dimostrata fattibile in età prescolare e sono stati proposti dei criteri di accettabilità appositamente adattati a questa fascia di età.

A differenza della situazione che si presentava quando furono sviluppati per la prima volta i test di funzionalità respiratoria per i lattanti, l'apparecchiatura necessaria per molti dei test utilizzabili in età prescolare è disponibile in commercio, anche se spesso non specificamente disegnata per i bambini in età prescolare. Inoltre, alcuni di questi test vengono attualmente utilizzati di routine in molti laboratori e la loro interpretazione clinica è stata recentemente facilitata dalla disponibilità di valori di riferimento in età prescolare. Tuttavia, l'uso di metodi diversi nei vari laboratori rende difficile il confronto dei risultati ottenuti e sottolinea la necessità di standardizzare questi test. Inoltre, il numero crescente di laboratori di funzionalità respiratoria che usano questi test per scopi clinici impone con urgenza che vengano stabilite delle raccomandazioni per il corretto uso e la corretta interpretazione di queste tecniche in età prescolare. L'European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) Joint Group for Pulmonary Function Testing in Infants and Young

Children sta producendo raccomandazioni internazionali per molte delle tecniche applicabili nei bambini in età prescolare, che sono attualmente in corso di pubblicazione.

Condizioni di misurazione

Quando ci accingiamo a valutare la funzionalità respiratoria in bambini in età prescolare, dobbiamo stare particolarmente attenti alle condizioni di misurazione in cui il test viene eseguito e all'impatto che queste condizioni possono avere sull'accuratezza dei risultati. È estremamente importante che il laboratorio di funzionalità respiratoria sia "a misura di bambino". Strumenti (ad es. boccagli) disponibili per diverse taglie corporee e una sedia adeguabile all'altezza del bambino dovrebbero essere disponibili. Il bambino deve sentirsi a suo agio e deve superare l'iniziale fase di timore prima di cominciare il test, se vogliamo che le misurazioni siano eseguite con accuratezza. L'approccio iniziale deve essere effettuato in modo delicato e la riuscita del test dipende molto dall'esperienza dell'operatore e dalla sua capacità di instaurare un buon rapporto con il bambino. È essenziale eseguire misurazioni accurate dell'altezza e del peso usando strumenti calibrati. Non è difficile immaginare quanto questo possa essere complicato in un bambino in età prescolare in fase di attività. Prima del test, è anche importante prendere nota dei fattori ambientali ed ereditari che possono avere influenzato la crescita dell'apparato respiratorio, come gruppo etnico, familiarità per asma e atopia, fumo in gravidanza e fumo passivo post-natale, esposizione ad allergeni e uso di farmaci.

I bambini in età prescolare si lasciano facilmente distrarre da tutto quello che li circonda. Per i test che devono essere eseguiti a respiro corrente (oscillazioni forzate, tecnica dell'interruzione, resistenze specifiche delle vie aeree, analisi del respiro corrente, "gas mixing"), è necessario che durante l'esecuzione del test l'attenzione del bambino venga attirata quanto basta per distoglierlo dall'atto della respirazione, ma non tanto da indurlo a partecipare al discorso o a fare qualcos'altro. Questo sottile equilibrio varia da bambino a bambino. Mostrare un breve cartone animato può servire allo scopo. Quando invece è richiesta una collaborazione più attiva (spirometria), il bambino dovrà essere attivamente coinvolto e incoraggiato a partecipare al test, come se si trattasse di un

gioco. In questo caso può essere utile ricorrere ad un software incentivo. Ancora una volta, il ruolo dell'operatore è di fondamentale importanza per la riuscita del test in questa fascia di età.

Nello studio della funzionalità respiratoria in età prescolare è importante utilizzare le prove basate sull'analisi del respiro a volume corrente prima di eseguire manovre di espirazione forzata, per evitare alterazioni transitorie del tono delle pareti bronchiali dovute alle manovre forzate stesse.

Valutazione dei parametri di respiro a volume corrente (tidal breathing)

I vantaggi potenziali offerti dalla semplice registrazione dei parametri respiratori durante il respiro spontaneo a volume corrente sono rappresentati dalla possibilità di effettuare rapidamente misurazioni frequenti in bambini non collaboranti o in condizioni cliniche gravi, arrecando al paziente un disturbo minimo. Due sono state le tecniche utilizzate nei bambini in età prescolare: l'analisi del flusso espiratorio corrente e l'analisi dei movimenti toracoaddominali. Comunque, per entrambi i metodi, molte delle nostre conoscenze si basano sugli studi effettuati nei lattanti. Nei bambini in età prescolare svegli è possibile misurare nello stesso tempo sia i movimenti toracoaddominali che i parametri relativi al flusso espiratorio corrente.

L'analisi del flusso espiratorio corrente può essere effettuata su segnali di flusso raccolti alla bocca (con maschera/boccaglio e un flussimetro) o su segnali di volume raccolti alla gabbia toracica (con bande a livello addominale e costale). La riproducibilità degli indici funzionali è influenzata dalle condizioni di misurazione, postura del paziente, stato di veglia o sonno, eventuale sedazione farmacologica. È stato quindi raccomandato di analizzare almeno 10 respiri in ciascuno di due periodi diversi di acquisizione dei segnali, per avere una stima rappresentativa del pattern respiratorio. I parametri misurati sono riportati in *tabella 1*. La maggior parte dei dati pubblicati si riferisce al pattern della fase precoce dell'espirazione. Il tempo necessario a raggiungere il picco di flusso espiratorio in rapporto al tempo espiratorio totale (t_{PTEF}/t_E) è più basso in adulti (8) e bambini (9) con asma o respiro sibilante rispetto ai controlli e correla con altri indici che riflettono il calibro delle vie aeree, nonostante vi sia una considerevole sovrapposizione fra i gruppi. Questi parametri

Tabella 1 Principali parametri funzionali rilevabili dall'analisi del respiro a volume corrente.

Indici di Tempo		Indici di Volume		Indici di Flusso	
RR	frequenza respiratoria	V_I	volume inspiratorio	$PTIF$	picco flusso inspiratorio
t_I	tempo inspiratorio	V_E	volume espiratorio	$PTEF$	picco flusso espiratorio
t_E	tempo espiratorio	V_T	volume corrente	FIF_{50}	flusso medio inspiratorio
t_{TOT}	tempo totale del respiro			FEF_{50}	flusso medio espiratorio
t_{PTEF}	tempo per raggiungere PTEF			V'_E	ventilazione minuto
t_{PTIF}	tempo per raggiungere PTIF				($RR \times TV$, in L/min o
$t_{PTEF/TE}$	rapporto T_{PTEF}/T_E				L/min/Kg peso corporeo)

sono anche stati utilizzati per comprendere le basi fisiopatologiche del controllo del respiro (10). Per eseguire questo tipo di test, il bambino deve stare seduto e respirare in modo regolare prima che inizi la registrazione dei dati. È consigliabile che siano registrati almeno 10 respiri stabili a volume corrente.

L'analisi dei movimenti toracoaddominali viene effettuata sulla base di segnali di volume registrati alla gabbia toracica (coste e addome) generalmente mediante pletismografia induttiva respiratoria (RIP). Questa tecnica offre il vantaggio di misurare il respiro per molte ore, senza disturbare il bambino, poiché non richiede l'uso di una maschera, ed è utilizzata, oltre che per lo studio del volume corrente, anche per la valutazione dei disturbi del sonno. Essa analizza le variazioni volumetriche reciproche di torace e addome durante il ciclo respiratorio, che risultano da variazioni dell'induttanza percepite da sensori appositi contenuti in bande applicate intorno al torace e all'addome del bambino. Un'interessante applicazione clinica di questa metodica è la valutazione dell'asincronismo toracoaddominale (ATA), ossia della

retrazione del torace durante l'inspirazione e la sua espansione durante l'espirazione. L'ATA, che si verifica fisiologicamente nel neonato sano durante il sonno attivo, può essere indicativa di patologia polmonare causa di riduzione della *compliance* o di ostruzione delle vie aeree periferiche, come nella bronchiolite o nella fibrosi cistica, quando il lavoro respiratorio deve aumentare per vincere un aumento della resistenza. Un indice utilizzato per la valutazione del movimento paradossale dei compartimenti del torace e dell'addome durante l'inspirazione e l'espirazione è l'angolo di fase ϕ , che è ottenuto in un piano cartesiano X-Y dallo spostamento del torace e dell'addome durante il respiro (11) (Figura 1). Un angolo di fase di 0° indica un movimento perfettamente in fase (sincrono), mentre valori di 180° indicano un movimento fuori fase o paradossale dei due compartimenti. Valori intermedi indicano vari gradi di asincronia. Sono anche stati proposti altri marker dell'asincronia toracoaddominale: alcuni di questi richiedono la calibrazione della RIP, altri no. Anche se tutti questi parametri sono promettenti, il numero di

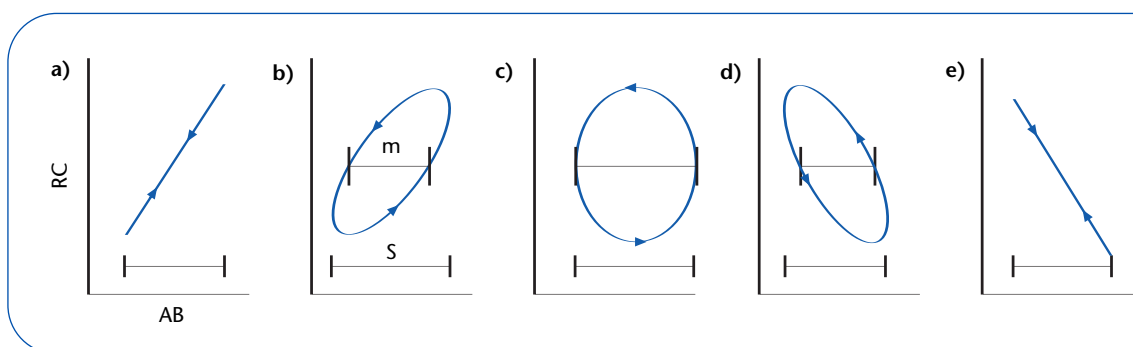


Figura 1 Grafico del movimento del torace (RC) (sull'asse y) verso il movimento dell'addome (AB) (sull'asse x). L'angolo fase Φ è calcolato dal rapporto m/s , dove m è l'ampiezza della figura a metà escursione toracica e s è l'ampiezza della figura all'estrema escursione addominale. La curva in senso antiorario indica che l'espansione addominale precede quella del torace, la curva in senso orario indica l'opposto. **a)** Sincronismo toracoaddominale: $\Phi=0^\circ$; **b,c,d)** Asincronismo toracoaddominale: $\Phi=45^\circ, 90^\circ, 135^\circ$; **e)** Movimento paradossale: $\Phi=180^\circ$. Modificata da (11).

studi in questo campo è tuttavia ancora limitato. Per entrambi i tipi di analisi sono quindi necessari ulteriori studi prima che queste tecniche possano essere applicate alla pratica clinica. In particolare, la variabilità di queste tecniche, la loro sensibilità alle variazioni di calibro delle vie aeree e la loro relazione con altre misure di ostruzione delle vie aeree, specificamente nei bambini in età prescolare, richiedono ulteriori ricerche. È improbabile che tutte e due le tecniche possano risultare efficaci nel dare una misura sensibile dell'ostruzione delle piccole vie aeree, ma una delle due o entrambe potrebbero essere utilizzate per esempio nella fase di stabilizzazione di una patologia acuta oppure nell'ambito di studi epidemiologici.

Tecnica dell'interruzione

La tecnica dell'interruzione è un metodo non invasivo per misurare la resistenza del sistema respiratorio. È stata descritta per la prima volta nel 1927 (12) ed è recentemente tornata alla ribalta, soprattutto per l'utilizzo in bambini in età prescolare.

La misurazione della resistenza con la tecnica dell'interruzione (R_{int}) viene effettuata durante il respiro tranquillo a volume corrente usando un sistema di interruzione (valvola) e misurando flusso e pressione alla bocca. Il presupposto principale è che durante l'interruzione improvvisa e transitoria del flusso a volume corrente, la pressione alveolare e la pressione alla bocca (P_{mo}) si equilibrano in pochi millisecondi (ms) (13). Basandosi su questo assunto, la pressione alveolare può essere calcolata misurando P_{mo} durante l'interruzione. Se il flusso è misurato immediatamente prima dell'interruzione, il rapporto tra la variazione della pressione e il flusso dà la resistenza (R_{int}) (14). È stato proposto anche un metodo alternativo (la tecnica "opening") nel quale P_{mo} è misurata alla fine dell'interruzione e il flusso è misurato subito dopo la riapertura della valvola (15). Nei bambini in età prescolare viene solitamente utilizzata un'interruzione non superiore ai 100 ms, per impedire che i bambini respirino attivamente contro la valvola chiusa.

Il tracciato di P_{mo} che si ottiene durante un'interruzione improvvisa di 100 ms in espirazione è riportato in figura 2. Subito dopo l'interruzione c'è una rapida variazione iniziale in P_{mo} (P_{init}), seguita da una rapida oscillazione e una lenta variazione secondaria in P_{mo} (13). Se l'interruzione fosse più

lunga (1-2 s), P_{mo} potrebbe raggiungere un plateau dovuto al ritorno elastico del sistema respiratorio. P_{init} rappresenta la pressione all'interno delle vie aeree al momento dell'interruzione e riflette la resistenza del sistema respiratorio (vie aeree, tessuto polmonare e parete toracica) (13, 16). Le rapide oscillazioni che si verificano subito dopo l'interruzione sono dovute all'inerzia e alla compressibilità della colonna aerea che si muove all'interno delle vie aeree (17). La lenta variazione secondaria di P_{mo} è dovuta alle proprietà viscoelastiche dei tessuti del sistema respiratorio e riflette la capacità di adattamento allo stress del polmone e dei tessuti della parete toracica così come la redistribuzione dei gas tra le unità polmonari con diverse costanti di tempo (*pendelluft*) (18). Quindi, maggiore è la componente di questa secondaria variazione di P_{mo} che è inclusa nel calcolo della pressione d'interruzione, più alta sarà R_{int} rispetto alla resistenza delle vie aeree (R_{aw}), spiegando così le differenze riportate tra R_{int} e R_{aw} misurata con il metodo del pallone esofageo (16) e con il metodo pletismografico (19) nei soggetti collaboranti.

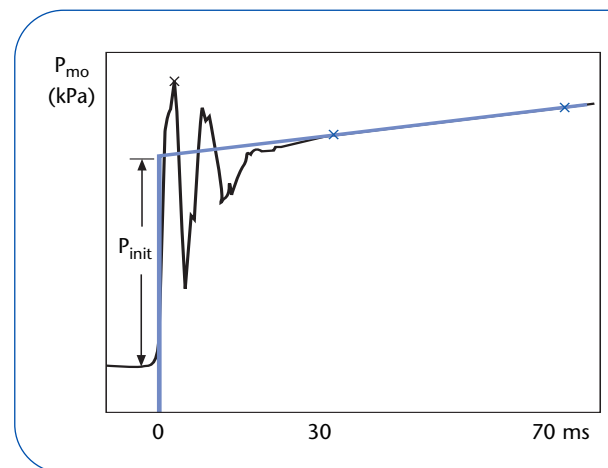


Figura 2 Misurazione della resistenza con la tecnica dell'interruzione (R_{int}): durante il respiro tranquillo a volume corrente, una breve interruzione del flusso (100 ms) induce una variazione della pressione del sistema respiratorio che può essere misurata alla bocca (P_{mo}). La pressione è calcolata per estrapolazione di una retta che passa attraverso due punti centrati a 30 e 70 ms e raggiunge il punto all'inizio dell'occlusione ($t=0$). Questa pressione è una stima di P_{init} , cioè la variazione rapida iniziale di P_{mo} dopo che la valvola si è chiusa rapidamente. La pressione viene poi divisa per il flusso presente subito prima dell'occlusione, ottenendo così una resistenza (R_{int}).

Le rapide oscillazioni che si verificano subito dopo l'inizio dell'interruzione rendono difficile misurare P_{int} e sono quindi stati proposti molti algoritmi per avere una stima della pressione d'interruzione per il calcolo di R_{int} (20). L'estrapolazione lineare della P_{mo} post-occlusione fino al momento di chiusura della valvola è da molto tempo considerata il metodo migliore per approssimare la pressione delle vie aeree al momento dell'interruzione (21, 22). In questo algoritmo P_{mo} è estrapolata generalmente a partire da 70 e 30 ms dall'inizio dell'interruzione fino al momento di chiusura della valvola (Figura 2).

Poiché il tracciato della pressione post-interruzione è influenzato dalla *compliance* delle vie aeree superiori (soprattutto le guance) (23), le guance e l'area sottomandibolare del bambino dovrebbero essere sempre sostenute durante la misurazione di R_{int} (Figura 3). È stato dimostrato che il problema della sottostima di R_{int} dovuto alla *compliance* delle vie aeree superiori può essere superato, per lo meno nei bambini che presentano un'ostruzione bronchiale modesta, sostenendo con le mani le vie aeree superiori (23).

Un altro importante presupposto della tecnica d'interruzione è rappresentato dal tempo di chiusura della valvola che dovrebbe essere meno di 100 ms. Un tempo di chiusura più lungo porterebbe ad una significativa sottostima di P_{mo} e quindi di R_{int} (24). Questo perché un piccolo volume d'aria continua a passare attraverso la valvola durante la sua chiusura. È quindi importante che le ditte produttrici riportino il tempo di chiusura della valvola. Anche il momento in cui deve verificarsi l'interruzione è un punto importante. Per molti anni si è discusso se effettuare l'interruzione durante l'inspirazione o durante l'espirazione. Alcuni autori hanno dimostrato che i valori di R_{int} erano significativamente più alti in espirazione che in inspirazione (25), altri hanno trovato che la differenza tra i valori di R_{int} in espirazione e in inspirazione era piccola (26) o comunque non significativa (27). È stato anche dimostrato che la differenza tra R_{int} in espirazione e R_{int} in inspirazione varia con l'età, con i valori in inspirazione più alti di quelli in espirazione al di sotto dei 5 anni di età e più bassi al di sopra (28). Dal momento che le patologie respiratorie nei bambini in età prescolare sono per la maggior parte di natura ostruttiva e che i valori di R_{int} in espirazione si sono dimostrati più sensibili di quelli in inspirazione nel percepire le



Figura 3 Esecuzione della tecnica dell'interruzione.

variazioni di calibro delle vie aeree, è preferibile misurare R_{int} durante l'espirazione (29).

Anche il segnale utilizzato per innescare l'interruzione è diverso nei diversi studi. L'uso del volume come segnale d'innescio dell'interruzione (ad es.: metà del volume corrente) (25, 28) è teoricamente allettante a causa della correlazione inversa esistente tra volume e resistenza. Esiste, comunque, anche una correlazione diretta tra flusso e resistenza e occlusioni a volumi polmonari riproducibili sono state ottenute in lattanti utilizzando un flusso adatto (22). Molti studi hanno utilizzato il picco di flusso espiratorio corrente come segnale d'innescio dell'interruzione (26, 27, 29). È importante che gli autori riportino la fase respiratoria e il segnale d'innescio dell'interruzione utilizzato per misurare R_{int} .

Le condizioni di misurazione per la valutazione di R_{int} sono mostrate in figura 3. Il bambino deve essere seduto, respirare tranquillamente a volume corrente, con il collo leggermente esteso e le guance e l'area sottomandibolare sostenute. Il bambino deve avere il naso chiuso da un tappanasso, deve tenere il bocchaglio tra i denti e sigillarne la circonferenza con le labbra. È opportuno che sia utilizzato il filtro raccomandato dai produttori e

che i valori di R_{int} siano corretti per la resistenza del filtro. Quando viene raggiunto il segnale d'inesco dell'interruzione, l'interruzione avviene automaticamente. Il bambino è capace di percepire la chiusura della valvola, ma non può sapere quando avverrà l'interruzione successiva. Quando è stato raggiunto il numero desiderato di interruzioni il test viene sospeso. In un bambino collaborante e con una respirazione tranquilla, occorre circa 1 minuto per eseguire la registrazione di 10 interruzioni tecnicamente accettabili.

Un'interruzione tecnicamente accettabile è un'interruzione in cui il tracciato di P_{mo} contro il tempo è simile a quello mostrato in figura 2. Tracciati in cui P_{mo} decresce o rimane piatta dopo le oscillazioni rapide dovrebbero essere scartati, essendo probabile una perdita d'aria (29, 30). Dovrebbero essere scartati i tracciati che suggeriscono una respirazione irregolare, oppure sono ottenuti con il collo iperesteso o flesso, o durante vocalizzazione, o con movimenti della lingua (29, 30).

Il numero delle interruzioni tecnicamente accettabili che dovrebbero essere raccolte è stato a lungo al centro di dibattito. Benché valori affidabili di R_{int} possano essere ottenuti dopo una o due interruzioni (31), la precisione delle misurazioni migliora significativamente dopo 10 interruzioni (29). È quindi consigliabile raccogliere 10 interruzioni al fine di ottenere almeno 5 interruzioni tecnicamente accettabili. R_{int} è generalmente espressa come media o mediana di questi 5-10 valori. Benché non siano state dimostrate significative differenze tra media e mediana (26), è stato osservato che i valori di R_{int} di 5-10 interruzioni non sono normalmente distribuiti e dovrebbero quindi essere utilizzate le mediane per esprimere i risultati (29).

Per quanto riguarda la ripetibilità, Bridge e collaboratori (30) hanno riportato per R_{int} in espirazione una ripetibilità a breve termine (definita come 2 deviazioni standard dalla differenza media tra 2 set di misurazioni a circa 30 s di distanza) di 0,21 kPa.L⁻¹.s in bambini di 2-3 anni, 0,17 kPa.L⁻¹.s in bambini di 3-4 anni e 0,15 kPa.L⁻¹.s in bambini di 4-5 anni. Altri autori hanno riportato valori simili di ripetibilità a breve termine (27, 32, 33) e medio termine (2 settimane) (29). La ripetibilità a lungo termine (2 deviazioni standard dalla differenza media tra due set di misurazioni) è stata valutata ad intervalli di 3, 5 e 8 settimane (27, 32,

33), mostrando risultati simili a quelli trovati per la ripetibilità a breve termine nei bambini sani (32, 33) e in quelli con tosse cronica o storia di sibilo (27). Una più alta variabilità a lungo termine è stata tuttavia trovata nei bambini con tosse cronica o storia di sibilo (32).

Recentemente diversi valori di riferimento sono stati pubblicati per la tecnica dell'interruzione in bambini in età prescolare (25, 27-29, 31, 34-36) (Tabella 2). Gli studi sui valori di riferimento hanno per lo più utilizzato la tecnica classica dell'interruzione, mentre un lavoro mostra i valori di riferimento per la tecnica "opening" (34). Le equazioni di riferimento di alcuni studi sono state estese oltre l'età prescolare (31, 35, 36). Alcuni valori di riferimento sono stati raccolti come parte di studi multicentrici (28, 36) e la maggior parte di essi è stata raccolta sul campo (ad es. scuole materne) (27, 29, 31, 35, 36), dimostrando che la tecnica dell'interruzione è adatta all'attuazione di studi epidemiologici (37). La fattibilità, quando disponibile, è tra il 79% e il 98% (Tabella 2).

Gli studi che hanno valutato le variazioni di R_{int} in risposta alla terapia con broncodilatatori hanno mostrato che la tecnica dell'interruzione è capace di misurare l'ampiezza della variazione di calibro delle vie aeree dopo inalazione di broncodilatatori in bambini in età prescolare (38-41). In uno studio recente (42) sono stati misurati i valori di R_{int} per cercare di distinguere bambini in età prescolare con respiro sibilante ricorrente da quelli con tosse ricorrente e soggetti sani. I valori di R_{int} erano significativamente più elevati nei bambini con respiro sibilante, mentre i bambini con tosse ricorrente non differivano significativamente dai sani (42).

In conclusione, la buona ripetibilità e fattibilità della valutazione di R_{int} , così come il suo sostanziale accordo con altre valutazioni di funzionalità polmonare (43, 44), fanno della tecnica dell'interruzione un utile mezzo per valutare la funzione polmonare in età prescolare sia nella ricerca che nella pratica clinica (45).

Tecnica delle oscillazioni forzate

La tecnica delle oscillazioni forzate (FOT) è un altro metodo per valutare la meccanica respiratoria. Come la tecnica dell'interruzione, la FOT è valutata durante la respirazione a volume corrente, con una durata di misurazione di circa 15-20

Tabella 2 Studi pubblicati sui valori di riferimento per la tecnica dell'interruzione in età prescolare.

Autori Anno di pubblicazione	N° soggetti Etnicità	Età anni	Centri	Raccolta dati	Fattibilità
Oswald-Mammosser, et al. 1997 (25)	36 Caucasici	4-16	1	Laboratorio	-
Klug, et al. 1998 (34)	120 Caucasici	2-7	1	Laboratorio	79%
Merkus, et al. 2001 (29)	54 Caucasici	2-7	1	Territorio	88% (≥3 anni)
Lombardi, et al. 2001 (27)	284 Caucasici	3-6	1	Territorio	95%
McKenzie, et al. 2002 (35)	236 Caucasici Afro-Caraibici Bangladesh	2-10	1	Territorio + Laboratorio	-
Beydon, et al. 2002 (28)	91 Caucasici	3-7	8	Laboratorio	98%
Merkus, et al. 2002 (36)	208 Caucasici	3-13	2	Territorio	95%
Arets, et al. 2003 (31)	125 Caucasici	2-17	1	Territorio	92%

secondi. Il primo ad effettuare un'osservazione su tale metodica fu, nel 1956, Dubois (46), che descrisse un metodo oscillatorio per la misurazione delle proprietà meccaniche del polmone e del torace. L'osservazione non ebbe però molto successo, a causa del maggiore interesse suscitato nello stesso periodo dalla pletismografia corporea. Recentemente sono state pubblicate, a cura di una specifica Task Force della European Respiratory Society, raccomandazioni riguardo al suo utilizzo (47). Il principio della FOT è che una pressione esterna (la cosiddetta "forcing function", un'onda sonora con uno spettro di frequenze predeterminato) applicata alle vie aeree superiori, durante il respiro a volume corrente, causerà una risposta meccanica del sistema respiratorio con variazioni di flusso (V') e pressione (P). Il rapporto tra P e V' permette di calcolare l'impedenza del sistema respiratorio (Z_{rs}). La Z_{rs} verrà inoltre scissa, attraverso un complesso calcolo matematico effettuato dal computer, nelle sue due componenti: resistenza (R_{rs}) e reattanza (X_{rs}). In un sistema elastico come il polmone, la R_{rs} rappresenta la capacità di consumare energia e la X_{rs} la capacità di accumulare energia. Le misurazioni del flusso e della pressione alla bocca, fatte contemporaneamente alla sovrapposizione del segnale sonoro, consentono, con l'ausilio di una formula definita "trasformata

di Fourier", di mettere in relazione i singoli valori delle R_{rs} (Figura 4) e della X_{rs} (Figura 5) con lo spettro di frequenze dell'onda sonora, ottenendo due curve distinte. Le variazioni di comportamento, rispetto alla norma, consentono di individuare se un aumento delle R_{rs} è determinato dalle vie aeree centrali o da quelle periferiche e se vi è un'anomalia della compliance polmonare (alterazione della X_{rs}).

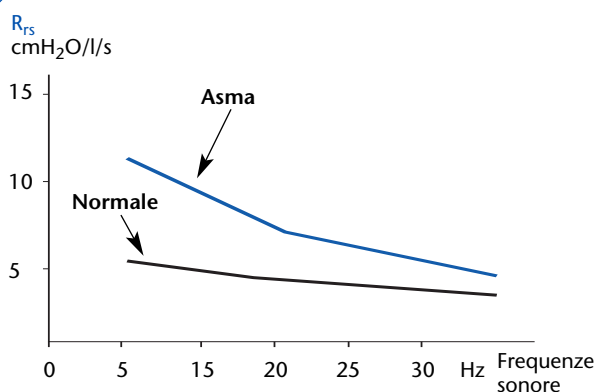


Figura 4 La FOT mette in relazione le R_{rs} (ordinate) con le frequenze sonore inviate (ascisse). La linea blu indica il caso tipico di un bambino con ostruzione di tipo periferico, con aumento prevalente delle R_{rs} alle basse frequenze sonore.

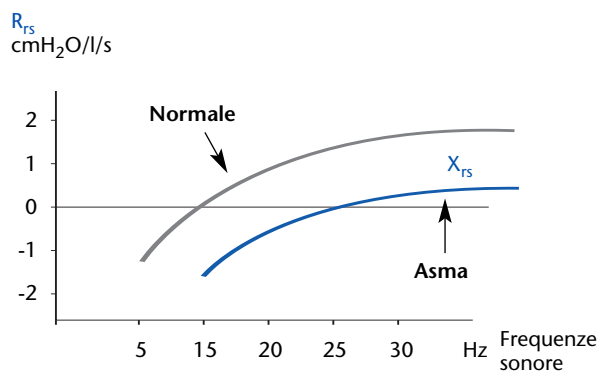


Figura 5 Comportamento della reattanza del sistema respiratorio (X_{rs}) in un bambino normale (linea grigia) e in un bambino con asma (linea blu).

L'impulso sonoro è inviato da un altoparlante ed ha uno spettro di frequenza solitamente compreso tra 4 e 35 Hz. Le R_{rs} misurate a basse frequenze (4-12 Hz) sono riferibili alle R_{rs} totali, mentre quelle misurate ad alte frequenze (20-35 Hz) rappresentano soltanto le R_{rs} centrali. Un aumento isolato delle R_{rs} misurate a bassa frequenza indicherà una prevalenza della resistenza alla periferia del polmone, mentre un aumento delle R_{rs} sia a basse frequenze che ad alte frequenze sarà espressione di un'anomalia nelle vie aeree centrali (48, 49). Nei bambini (47, 50) i valori delle R_{rs} sono normalmente più elevati alle frequenze più basse.

La misurazione avviene a volume corrente e non è influenzata da variazioni artificiali indotte dalla manovra inspiratoria forzata (51). Per quanto riguarda le condizioni di misurazione, mentre nei neonati e nei lattanti si può utilizzare una struttura specifica che consente l'invio dell'onda sonora al torace dall'esterno, nei bambini in età prescolare, come anche nei bambini più grandi e negli adulti, le condizioni di misurazione della FOT sono simili a quelle della tecnica dell'interruzione (Figura 6). Il bambino deve stare seduto e respirare normalmente con il collo leggermente esteso; è preferibile usare un boccaglio ed un tappanaso; le guance e l'area sottomandibolare devono essere sostenute per ridurre la compliance delle vie aeree superiori (47). È opportuno utilizzare un filtro antibatterico per fini igienici e le misurazioni ottenute devono essere aggiustate per l'impedenza del filtro (47). Devono essere scartate le misurazioni ottenute durante atti respiratori irregolari o tali da suggerire una perdita d'aria intorno al boccaglio. È opportuno ottenere 3-5 misurazioni

accettabili e riportare i risultati come media e deviazione standard di tutte le misurazioni ottenute (47). La fattibilità della FOT in età prescolare varia tra il 79% e il 95% (34, 52) (Tabella 3). I valori di coefficiente di variazione intraindividuali a breve termine nei bambini (che variano tra 5-14%) sono simili a quelli ottenuti negli adulti (47); è stato trovato che i coefficienti di variazione da giorno a giorno e da settimana a settimana sono del 16% e 17%, rispettivamente (53, 54). Sono stati anche riportati dati su valori di riferimento (34, 39, 52, 55, 56) (Tabella 3) e sulla risposta ai broncodilatatori in soggetti sani e soggetti asmatici (39, 40) per bambini in età prescolare. R_{rs} e X_{rs} sono inoltre indici utili al fine di dimostrare una reazione positiva alle prove di stimolazione bronchiale (56, 57). Studi clinici dimostrano che la valutazione delle R_{rs} a frequenze più basse permette di distinguere meglio tra soggetti sani e varie condizioni ostruttive (57).

In conclusione, la semplicità di utilizzo della FOT deve tener conto dell'influenza delle vie aeree superiori e della loro compliance. Le accortezze per ovviare a questo inconveniente ci sono, basta applicarle ed essere rigorosi nell'accettare solo i dati attendibili. Uno dei più grandi vantaggi della FOT è l'essere sforzo-indipendente, cosa che rende attuabile la misurazione anche in soggetti poco collaboranti, come i bambini in età prescolare. Gli accorgimenti tecnici, necessari per l'utilizzo nel bambino al di sotto dei due anni, sono ancora complessi ed in fase sperimentale. Sarebbe riduttivo pensare che il vantaggio della FOT sia legato solo all'utilizzo nel "non collaborante". In realtà, la possibilità che la



Figura 6 Esecuzione della tecnica delle oscillazioni forzate.

Tabella 3 Studi pubblicati sui valori di riferimento per la tecnica delle oscillazioni forzate in età prescolare.

Autori Anno di pubblicazione	N° soggetti	Età anni	Centri	Raccolta dati	Fattibilità
Hantos, et al. 1985 (55)	121	4-16	1	Laboratorio	-
Solymar, et al. 1985 (56)	218	2-18	1	Laboratorio	-
Ducharme, et al. 1998 (52)	206	3-17	1	Laboratorio	95%
Klug, et al. 1998 (34)	120	2-7	1	Laboratorio	79%
Hellinckx, et al. 1998 (39)	247	3-7	1	Laboratorio	83%

metodica offre di avere un parametro del comportamento elastico del polmone, anche nel bambino in età scolare, è senz'altro un aspetto da non trascurare. Uno svantaggio della FOT è però rappresentato dall'impossibilità di evidenziare alterazioni di tipo restrittivo, non essendo una metodica volumetrica.

Pletismografia corporea

La pletismografia corporea convenzionale è considerata il gold standard tra le tecniche non invasive per la misura della resistenza delle vie aeree (R_{aw}) negli adulti e nei bambini collaboranti ed è stata inoltre standardizzata per effettuare misurazioni nei bambini sedati (58). Tuttavia la necessità di respirare contro una valvola chiusa per misurare il volume del gas toracico (TGV) la rende una tecnica inadatta nella maggior parte dei bambini in età prescolare. Nel 1976 Dab e Alexander proposero un metodo semplificato per misurare la resistenza specifica delle vie aeree usando la pletismografia corporea (59, 60). Questo metodo ha il vantaggio di non richiedere la misura del TGV evitando così la necessità di respirare contro una valvola chiusa. Recentemente, Bisgaard e colleghi hanno ulteriormente adattato questa tecnica rendendola più adatta ai bambini in età prescolare (34, 61, 62). La resistenza specifica delle vie aeree è definita come il prodotto di R_{aw} moltiplicato per TGV:

$$sR_{aw} = R_{aw} \times TGV$$

Nella pletismografia corporea convenzionale, R_{aw} è calcolata mediante l'equazione (63):

$$R_{aw} = \Delta P_{mo} / \Delta V'$$

(dove ΔP_{mo} è la variazione della pressione alla bocca durante i tentativi di respirazione contro una

valvola chiusa, assumendo che ΔP_{mo} e la pressione alveolare raggiungano l'equilibrio, e $\Delta V'$ è la variazione del flusso aereo). Poiché ΔP_{mo} e $\Delta V'$ non possono essere misurati simultaneamente, anche TGV deve essere calcolato mediante l'equazione:

$$TGV = \Delta V_{box} / \Delta P_{mo} \times (P_{amb} - P_{H2O})$$

(dove ΔV_{box} è la variazione del volume pletismografico, ΔP_{mo} è la variazione della pressione alla bocca durante i tentativi di respirazione contro una valvola chiusa assumendo che P_{mo} e la pressione alveolare raggiungano l'equilibrio, P_{amb} è la pressione ambiente e P_{H2O} è la pressione del vapor acqueo a 37° C). R_{aw} viene così calcolata utilizzando una procedura a due passaggi: nel primo passaggio si determina il rapporto $\Delta V_{box} / \Delta V'$, nel secondo si valuta il rapporto $\Delta V_{box} / \Delta P_{mo}$:

$$R_{aw} = (\Delta V_{box} / \Delta V') / (\Delta V_{box} / \Delta P_{mo})$$

Il calcolo di sR_{aw} evita la necessità di ricorrere alle manovre di respirazione contro una valvola chiusa. Moltiplicando R_{aw} per TGV il risultato è:

$$sR_{aw} = (\Delta V_{box} / \Delta V') / (\Delta V_{box} / \Delta P_{mo}) \times (\Delta V_{box} / \Delta P_{mo}) \times (P_{amb} - P_{H2O})$$

$$sR_{aw} = (\Delta V_{box} / \Delta V') \times (P_{amb} - P_{H2O})$$

e i valori di sR_{aw} possono quindi essere calcolati semplicemente misurando ΔV_{box} e $\Delta V'$ durante la respirazione a volume corrente (59, 60).

L'utilizzo della compensazione elettronica per le condizioni BTPS (64, 65) rappresenta un altro presupposto importante perché consente di evitare il ricorso alle manovre di correzione per le variazioni di umidità e temperatura dei gas durante il ciclo respiratorio.

Sebbene l'apparecchiatura per la misurazione pletismografica della sR_{aw} sia costosa ed ingombrante, molti studi clinici (66-69), per la maggior parte del gruppo di Bisgaard e colleghi, così

come la disponibilità di valori di riferimento (34), mostrano la sua potenziale utilità dal punto di vista clinico e di ricerca (62).

Gas mixing

La tecnica del "multiple breath wash-out" (MBW) è stata descritta nel 1953 per stabilire il volume polmonare e la disomogeneità della ventilazione polmonare durante la respirazione a volume corrente (70). La tecnica usata nella prima descrizione era il *wash-out* dell'ossido nitrico usando ossigeno al 100%. In anni recenti sono stati introdotti altri gas inerti non residenti (elio, esafluoruro di zolfo) e sono stati riportati i valori di riferimento per la capacità funzionale residua usando il metodo della diluizione dell'elio in bambini in età prescolare (71). In anni relativamente recenti l'analisi della disomogeneità della ventilazione è stata migliorata e sono stati descritti molti indici che riflettono la disomogeneità della ventilazione totale e quindi la patologia delle vie aeree periferiche. Quelli più comunemente usati sono l'indice di *clearance* (LCI, numero di volumi polmonari richiesti per completare il *wash-out*) e il "mixing ratio" (MR, rapporto tra il numero di respiri attuali e ideali necessari per completare il *wash-out*) (72). Questi due parametri sembrano non cambiare con l'età o la crescita nei soggetti sani (72). Un'analisi più sofisticata è rappresentata dalla analisi del quoziente di momento ("moment ratio analysis") della curva di *wash-out* (73). Due recenti lavori hanno messo a confronto i valori ottenuti con la pletismografia e la spirometria con quelli di LCI e MR usando MBW con il 4% di elio e il 4% di esafluoruro di zolfo in bambini in età scolare e prescolare con fibrosi cistica e in soggetti sani (72, 74). Una distribuzione alterata della ventilazione era presente nella maggior parte dei bambini con fibrosi cistica, includendo i bambini con valori normali alla spirometria e alla pletismografia (72, 74). Questi risultati suggeriscono che la tecnica MBW sia più sensibile rispetto ad altre PFR nell'individuare le alterazioni polmonari più precoci nei bambini con fibrosi cistica. Sebbene ancora molto lavoro debba essere fatto prima che questa tecnica possa entrare nella pratica clinica di tutti i giorni, i risultati sopra riportati suggeriscono che la MBW sia una tecnica molto promettente nell'individuare le alterazioni polmonari precoci soprattutto nei bambini in età prescolare.

Spirometria

La spirometria è il metodo più frequentemente utilizzato per la valutazione della funzionalità polmonare nel soggetto collaborante e viene comunemente utilizzata anche negli ambulatori pediatrici di funzionalità polmonare. Questa tecnica era precedentemente limitata ai bambini in età scolare (a partire dai 6 anni di età), ma recenti studi hanno confermato che anche i bambini in età prescolare sono capaci di eseguire le manovre della spirometria (75-81) e hanno riportato per la spirometria in età prescolare una fattibilità che varia dal 47% (77) al 92% (80) e che può essere migliorata dall'uso di un software incentivante (77). Raccomandazioni potenziali per la spirometria in bambini in età prescolare sono state recentemente pubblicate (82). Inoltre dei valori di riferimento sono stati riportati per la spirometria in età prescolare (78, 81) e sono stati recentemente pubblicati dati clinici sull'utilità della spirometria nei bambini con fibrosi cistica in età prescolare (79). L'attendibilità di questa tecnica dipende dalla standardizzazione dei metodi con particolare riguardo all'apparecchio, all'acquisizione e all'interpretazione dei dati. Per la spirometria nei soggetti adulti sono stati pubblicati dettagliati criteri dalla American Thoracic Society (ATS) (83) e dalla European Respiratory Society (ERS) (84) e sono stati recentemente aggiornati da queste associazioni in un lavoro congiunto (85). Tuttavia, queste Linee Guida sono state elaborate per i pazienti adulti. Recentemente alcuni lavori hanno dimostrato che sia i bambini in età prescolare (86) che quelli in età scolare (87) difficilmente riescono a soddisfare alcuni dei criteri relativi al controllo qualità. Per eseguire una spirometria il bambino collaborante o l'adulto devono inspirare a capacità polmonare totale (TLC) ed espirare in maniera forzata fino al volume residuo (RV). La manovra viene ripetuta molte volte fino ad avere curve flusso-volume riproducibili. La ripetibilità di queste curve dipende dalla limitazione del flusso espiratorio (definita come indipendenza del flusso dallo sforzo del soggetto). Quando l'inspirazione è massimale e la limitazione al flusso viene raggiunta rapidamente, un soggetto adulto allenato dovrebbe essere in grado di ripetere le manovre spirometriche in modo che la variabilità del volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV_1) e della capacità vitale forzata (FVC) sia inferiore al 5% (83-85). La valutazione

visiva della curva flusso-volume aiuta l'operatore nel giudicare la qualità della manovra. Inoltre i criteri di controllo della qualità per i soggetti adulti specificano quanto rapidamente il soggetto dovrebbe incrementare il flusso all'inizio dell'espiazione e quale dovrebbe essere la durata della manovra espiratoria (83-85).

I criteri nei bambini in età prescolare dovrebbero essere diversi da quella negli adulti per due motivi. In primo luogo perché i bambini piccoli hanno volumi polmonari piccoli e vie aeree di grandi dimensioni rispetto al volume polmonare se confrontati con i bambini più grandi e con gli adulti. L'espiazione forzata viene quindi ad essere completata in un tempo minore, certamente più corto dei 6 secondi raccomandati per i soggetti adulti e a volte addirittura inferiore ad 1 secondo. Più di uno studio ha descritto come la parte discendente della curva flusso-volume sia convessa nei bambini piccoli, suggerendo il rapido esaurimento del flusso verso la fine della manovra espiratoria (81, 82). Non è ancora chiaro se questo pattern sia interamente dovuto alle differenze fisiologiche oppure se sia in parte correlato alla volontà. È comunque dimostrato che i criteri per determinare la conclusione del test negli adulti non sono adeguati ai bambini in età prescolare (82, 86). In secondo luogo, l'inizio del test negli adulti è valutato misurando il volume retro-estrapolato (VBE) sia come valore assoluto che come percentuale della FVC. Un recente studio ha confermato che il VBE nei bambini è tipicamente più basso che negli adulti, mentre il rapporto VBE/FVC è più alto (82). Entrambe le cose possono essere spiegate semplicemente dal fatto che i volumi polmonari assoluti dei bambini molto piccoli sono più bassi.

Utilizzando criteri di accettabilità appropriati per l'età prescolare (82), è tuttavia possibile effettuare una spirometria accettabile e riproducibile in questa fascia di età. Inoltre, poiché i bambini in età prescolare spesso non espirano per più di 1 secondo, il FEV₁ potrebbe non essere un accurato parametro dell'ostruzione bronchiale in questo gruppo di bambini e studi recenti hanno valutato l'utilità del volume espiratorio forzato a 0,5 o 0,75 secondi (FEV_{0,5} o FEV_{0,75}) come parametro più adeguato a questa fascia d'età (82, 88).

Nonostante molti risultati necessitino ancora di chiarimenti, dagli studi finora pubblicati (7, 75-88) è possibile estrapolare le seguenti raccomandazioni

per l'esecuzione della spirometria in età prescolare:

1. se il soggetto esegue per la prima volta la spirometria è essenziale un periodo di prova. Il bambino dovrebbe familiarizzare con l'apparecchio e con l'operatore;
2. possono essere impiegate incentivazioni computerizzate interattive per incoraggiare la manovra, ma queste non sono obbligatorie;
3. la posizione (bambino seduto o in piedi) e l'uso del tappanoso dovrebbero essere registrati e riportati;
4. l'operatore deve osservare strettamente il bambino ed assicurarsi che non ci siano perdite d'aria e che la manovra sia eseguita correttamente;
5. dovrebbero essere eseguite almeno tre manovre, ma non è stato stabilito un numero massimo di tentativi;
6. è opportuno che sia la curva volume-tempo che la curva flusso-volume siano visibili in tempo reale. La manovra dovrebbe essere esclusa se la curva flusso-volume non mostra una salita rapida fino al picco del flusso e una porzione discendente lineare, senza tosse o evidente chiusura della glottide;
7. se il VBE è più grande di 80 mL o del 12,5% di FVC, la curva dovrebbe essere rivalutata, ma non necessariamente esclusa;
8. se in una manovra il flusso termina precocemente, è possibile riportare FEV_{0,5}, FEV_{0,75} e FEV₁, ma non FVC o i flussi espiratori forzati di quella determinata manovra;
9. il bambino deve eseguire almeno due curve accettabili dove i secondi valori più alti di FVC e FEV₁ (oppure FEV_{0,5} o FEV_{0,75}) differiscono di meno di 0,1 L o del 10% rispetto al valore più alto. Se viene eseguita una sola manovra soddisfacente i risultati non dovrebbero essere esclusi solo perché scarsamente riproducibili. Il numero delle manovre tecnicamente soddisfacenti e i risultati ripetibili devono sempre essere registrati;
10. i valori più alti di FEV₁ (oppure di FEV_{0,5} o FEV_{0,75}) e FVC dovrebbero essere riportati dopo aver esaminato i parametri di tutte le curve utili, anche se non appartengono alla stessa curva.

Test di provocazione bronchiale

È opportuno sottolineare alcuni punti che riguardano l'utilizzo dei test di provocazione bronchiale in età prescolare. I valori di cut-off utilizzati negli adulti per determinare l'iperreattività bronchiale

per il test alla metacolina (di solito una concentrazione che provochi una riduzione del 20% del FEV₁ (PC₂₀FEV₁) di 8,0 mg/ml) sono stati anche utilizzati nei bambini senza alcun aggiustamento del dosaggio (89). È stato sottolineato che questa pratica è probabilmente inappropriata nei bambini (90), poiché i più piccoli riceverebbero una dose relativamente più alta rispetto alle dimensioni dei polmoni, potendo così spiegare la più elevata iperreattività bronchiale segnalata nei bambini piccoli. Uno studio recente ha trovato che in 520 bambini di 6 anni (*range* 5-7 anni) il migliore equilibrio tra sensibilità e specificità nel rilevare la patologia asmatica in corso era ottenuto con una PC₂₀FEV₁ di 3,9 mg/ml di metacolina (91), più bassa di quella comunemente usata negli adulti e nei bambini più grandi. Inoltre, poiché nei più piccoli è preferibile un protocollo di provocazione più breve, lo stesso gruppo ha proposto di usare una caduta del FEV₁ del 15% (PC₁₅FEV₁), suggerendo così come cut-off per la metacolina una PC₁₅FEV₁ di 1,8 mg/ml (91).

Molti studi hanno valutato l'iperreattività bronchiale in età prescolare utilizzando vari stimoli e varie tecniche di misurazione della funzionalità polmonare (38, 56, 66-68, 91-93). Tuttavia, a causa della mancanza di dati sulla risposta bronchiale agli stimoli inalatori in bambini sani in età prescolare, l'uso dei test di stimolazione bronchiale in questo gruppo di età rimane tuttora un mezzo di ricerca, sebbene di primaria importanza.

Quale test per quale bambino?

In definitiva la scelta del test da usare per valutare la funzionalità polmonare in bambini in età prescolare, così come per gli altri gruppi di età, dipende dal quesito clinico o di ricerca a cui si sta cercando di rispondere. Come nelle altre fasce di età, non esiste un test specifico in grado di rispondere a tutte le domande. Per studi epidemiologici sul territorio è più opportuno un apparecchio portatile e facile da usare (ad esempio quello per la tecnica dell'interruzione), mentre le tecniche capaci di rilevare variazioni del parenchima polmonare (ad esempio i test di "gas mixing" e, potenzialmente, le oscillazioni forzate) sembrano essere più adatte a studiare malattie, come la fibrosi cistica, che iniziano alla periferia polmonare. Tuttavia rimane ancora da stabilire il ruolo di ogni singola tecnica fra quelle che abbiamo a disposizione per la valutazione della funzionalità polmonare in bambini in età prescolare.

Conclusioni

La valutazione della funzionalità respiratoria in età prescolare è attualmente possibile. Tuttavia, rimane molto lavoro da fare nella standardizzazione dei test e nella comprensione del ruolo più appropriato per ogni singolo test nella valutazione della crescita del sistema respiratorio e nella gestione clinica dei bambini in questa fascia di età. Un altro punto che deve essere risolto riguarda il ruolo clinico e di ricerca della misurazione della risposta ai broncodilatatori e dei test di provocazione bronchiale.

Bibliografia

1. BTS/SIGN. *British guidelines on the management of asthma*. Thorax 2003; 58: i1-94.
2. Quanjer PH, Stocks J, Polgar G, et al. *Compilation of reference values for lung function measurements in children*. Eur Respir J Suppl 1989; 4: 184S-261S.
3. Silverman M. *Childhood asthma and other wheezing disorders*. 2nd edition. London: Chapman and Hall 2002.
4. Godfrey S, Bar-Yishay E, Avital A, Springer C. *What is the role of tests of lung function in the management of infants with lung disease?* *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 1-9.
5. Knottnerus JA, van Weel C. *Evaluation of diagnostic procedures*. In: Knottnerus JA (ed). "The evidence base of clinical diagnosis". London: BMJ Books 2002.
6. Borrill Z, Houghton C, Sullivan PJ, Sestini P. *Retrospective analysis of evidence base for tests used in diagnosis and monitoring of disease in respiratory medicine*. *BMJ* 2003; 327: 1136-1138.
7. Merkus PJ, de Jongste JC, Stocks J. *Respiratory function measurements in infants and children*. In: "Lung function testing", ER Monograph, vol. 10, p.166, 2005.

8. Morris MJ, Lane DJ. *Tidal expiratory flow patterns in airflow obstruction*. Thorax 1981; 36: 135-142.
9. Cutrera R, Filchev S, Merolla R, et al. *Analysis of expiratory pattern for monitoring bronchial obstruction in schoolage children*. Pediatr Pulmonol 1991; 10: 6-10.
10. Milic-Emili J, Grunstein M. *Drive and timing components of ventilation*. Chest 1976; 70: 131-133.
11. Braggion C. *Pulmonary function testing in infants*. In: ERS Monograph, 1999.
12. Von Neergaard J, Wirz K. *Die Messung der Strömungswiderstände in den Atemwegen des Menschen, insbesondere bei Asthma und Emphysem*. Z Clin Med 1927; 105: 51-82.
13. Sly PD, Bates JH. *Computer analysis of physical factors affecting the use of the interrupter technique in infants*. Pediatr Pulmonol 1988; 4: 219-224.
14. Frey U, Schibler A, Kraemer R. *The interrupter technique - A renaissance of a non-invasive approach for lung function testing in infants and children*. Agents Actions Suppl 1993; 40: 64-72.
15. Van der Plas K, Vooren P. *The "opening" interruptor: a new variant of a technique for measuring respiratory resistance*. Eur J Respir Dis 1982; 63: 449-458.
16. Mead J, Whittenberger JL. *Evaluation of airway interruption technique as a method of measuring pulmonary air-flow resistance*. J Appl Physiol 1954; 6: 408-416.
17. Jackson AC, Milhorn HT Jr, Norman JR. *A reevaluation of the interrupter technique for airway resistance measurement*. J Appl Physiol 1974; 36: 264-268.
18. Bates JH, Baconnier P, Milic-Emili J. *A theoretical analysis of interrupter technique for measuring respiratory mechanics*. J Appl Physiol 1988; 64: 2204-2214.
19. Chowienczyk PJ, Lawson CP, Lane S, et al. *A flow interruption device for measurement of airway resistance*. Eur Respir J 1991; 4: 623-628.
20. Phagoo SB, Watson RA, Silverman M, Pride NB. *Comparison of four methods of assessing airflow resistance before and after induced airway narrowing in normal subjects*. J Appl Physiol 1995; 79: 518-525.
21. Carter ER. *It is time to consider standardizing the interrupter technique*. Eur Respir J 1997; 10: 1428-1429.
22. Hall GL, Wildhaber JH, Cernelc M, Frey U. *Evaluation of the interrupter technique in healthy, unsexed infants*. Eur Respir J 2001; 18: 982-988.
23. Bates J, Sly P, Kochi T, Martin J. *The effect of a proximal compliance on interrupter measurements of resistance*. Respir Physiol 1987; 70: 301-312.
24. Bates JH, Hunter IW, Sly PD, et al. *Effect of valve closure time on the determination of respiratory resistance by flow interruption*. Med Biol Eng Comput 1987; 25: 136-140.
25. Oswald-Mammosser M, Llerena C, Speich JP, et al. *Measurements of respiratory resistance by the interrupter technique in healthy and asthmatic children*. Pediatr Pulmonol 1997; 24: 78-85.
26. Bridge PD, McKenzie SA. *Airway resistance measured by the interrupter technique: expiration or inspiration, mean or median?* Eur Respir J 2001; 17: 495-498.
27. Lombardi E, Sly PD, Concutelli G, et al. *Reference values of interrupter respiratory resistance in healthy pre school white children*. Thorax 2001; 56: 691-695.
28. Beydon N, Amsallem F, Bellet M, et al. and the French Pediatric Programme Hospitalier de Recherche Clinique Group. *Pre/postbronchodilator interrupter resistance values in healthy young children*. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 1388-1394.
29. Merkus PJ, Mijnsbergen JY, Hop WC, de Jongste JC. *Interrupter resistance in preschool children. Measurement characteristics and reference values*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1350-1355.
30. Bridge PD, Ranganathan S, McKenzie SA. *Measurement of airway resistance using the interrupter technique in preschool children in the ambulatory setting*. Eur Respir J 1999; 13: 792-796.
31. Arets HG, Brackel HJ, van der Ent CK. *Applicability of interrupter resistance measurements using the MicroRint® in daily practice*. Respir Med 2003; 97: 366-374.
32. Chan EY, Bridge PD, Dundas I, et al. *Repeatability of airway resistance measurements made using the interrupter technique*. Thorax 2003; 58: 344-347.
33. Beelen RM, Smit HA, van Strien RT, et al. *Short and long term variability of the interrupter technique under field and standardised conditions in 3-6 year old children*. Thorax 2003; 58: 1-4.

- 34.** Klug B, Bisgaard H. *Specific airway resistance, interrupter resistance, and respiratory impedance in healthy children aged 2-7 years.* *Pediatr Pulmonol* 1998; 5: 322-331.
- 35.** McKenzie SA, Chan E, Dundas I, et al. *Airway resistance measured by the interrupter technique: normative data for 2-10 year olds of three ethnicities.* *Arch Dis Child* 2002; 87: 248-251.
- 36.** Merkus PJ, Arets HG, Joosten T, et al. *Measurements of interrupter resistance: reference values for children 3-13 yrs of age.* *Eur Respir J* 2002; 20: 907-911.
- 37.** Brussee JE, Smit HA, Koopman LP, et al. *Interrupter resistance and wheezing phenotypes at 4 years of age.* *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 209-213.
- 38.** Phagoo SB, Wilson NM, Silverman M. *Evaluation of a new interrupter device for measuring bronchial responsiveness and the response to bronchodilator in 3 year old children.* *Eur Respir J* 1996; 9: 1374-1380.
- 39.** Hellinckx J, De Boeck K, Bande-Knops J, et al. *Bronchodilator response in 3-6.5 year old healthy and stable asthmatic children.* *Eur Respir J* 1998; 12: 438-443.
- 40.** Nielsen KG, Bisgaard H. *Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years.* *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 554-559.
- 41.** Beydon N, Pin I, Matran M, et al. and the French Paediatric Programme Hospitalier de Recherche Clinique Group. *Pulmonary function tests in preschool children with asthma.* *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 640-644.
- 42.** McKenzie SA, Bridge PD, Healy MJ. *Airway resistance and atopy in pre-school children with wheeze and cough.* *Eur Respir J* 2000; 15: 833-888.
- 43.** Bridge PD, Lee H, Silverman M. *A portable device based on the interrupter technique to measure bronchodilator response in schoolchildren.* *Eur Respir J* 1996; 9: 1368-1373.
- 44.** Black J, Baxter-Jones AD, Gordon J, et al. *Assessment of airway function in young children with asthma: comparison of spirometry, interrupter technique and tidal flow by inductance plethysmography.* *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 548-553.
- 45.** Sly PD, Lombardi E. *Measurement of lung function in preschool children using the interrupter technique.* *Thorax* 2003; 58: 742-744.
- 46.** Dubois AB, Brody AW, Lewis DH, Burgess BF. *Oscillation mechanics of lung and chest in man.* *Appl Physiol* 1956; 8: 587-594.
- 47.** Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, et al. on behalf of the ERS Task Force on Respiratory Impedance Measurements. *The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments.* *Eur Respir J* 2003; 22: 1026-1041.
- 48.** Peslin R, Fredberg JJ. *Oscillation mechanics of the respiratory system.* In: Macklem P, Mead J (eds). "Handbook of physiology section 3: The respiratory system, Vol 3; Mechanics of breathing". Bethesda, MD: American Physiological Society 1986; 145-176.
- 49.** Skloot G, Goldman M, Fischler D, et al. *Respiratory symptoms and physiologic assessment of ironworkers at the World Trade Center disaster site.* *Chest* 2004; 125: 1248-1255.
- 50.** Stanescu D, Moavero NE, Veriter C, Brasseur L. *Frequency dependence of respiratory resistance in healthy children.* *J Appl Physiol* 1979; 47: 268-272.
- 51.** Burns CB, Taylor WR, Ingram RH Jr. *Effects of deep inhalation in asthma: relative airway and parenchymal hysteresis.* *J Appl Physiol* 1985; 59: 1590-1596.
- 52.** Ducharme FM, Davis GM, Ducharme GR. *Pediatric reference values for respiratory resistance measured by forced oscillation.* *Chest* 1998; 113: 1322-1328.
- 53.** Timonen KL, Randell JT, Salonen RO, Pekkanen J. *Short-term variations in oscillatory and spirometric lung function indices among school children.* *Eur Respir J* 1997; 10: 82-87.
- 54.** Duiverman EJ, Clément J, van de Woestijne KP, et al. *Forced oscillation technique. Reference values for resistance and reactance over a frequency spectrum of 2-26 Hz in healthy children aged 2,3-12,5 years.* *Bull Eur Physiopathol Respir* 1985; 21: 171-178.
- 55.** Hantos Z, Daróczy B, Gyurkovits K. *Total respiratory impedance in healthy children.* *Pediatr Pulmonol* 1985; 1: 91-98.

- 56.** Solymar L, Aronsson P-H, Engstrom I, et al. *Forced oscillation technique and maximal expiratory flows in bronchial provocation tests in children.* Eur J Respir Dis 1984; 65: 486-495.
- 57.** Duiverman EJ, Neijens HJ, van der Snee V, et al. *Comparison of different indices from dose-response curves to inhaled methacholine determined by multiple frequency oscillometry and forced expiratory flow-volume curves.* Bull Eur Physiopathol Respir 1986; 22: 433-436.
- 58.** Stocks J, Godfrey S, Beardsmore C, et al. *Standards for infant respiratory function testing: Plethysmographic measurements of lung volume and airway resistance.* Eur Respir J 2001; 17: 302-312.
- 59.** Dab I, Alexander F. *A simplified approach to the measurement of specific airway resistance.* Pediatr Res 1976; 10: 996-999.
- 60.** Dab I, Alexander F. *The advantages of specific airway resistance.* Pediatr Res 1978; 12: 878-881.
- 61.** Bisgaard H, Klug B. *Lung function measurement in awake young children.* Eur Respir J 1995; 8: 2067-2075.
- 62.** Bisgaard H, Nielsen KG. *Plethysmographic measurements of specific airway resistance in young children.* Chest 2005; 128: 355-362.
- 63.** DuBois AB, Botelho SY, Comroe JH. *A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph.* J Clin Invest 1956; 35: 327-334.
- 64.** Schmidt V, Muysers K, Buchheim W. *Electronic compensation of differences in temperature and water vapour between in- and expired air with other signal handling in body plethysmography.* Prog Respir Res 1969; 4: 39-49.
- 65.** Peslin R, Duvivier C, Vassiliou M, Gallina C. *Thermal artifacts in plethysmographic airway resistance measurements.* J Appl Physiol 1995; 79: 1958-1965.
- 66.** Nielsen KG, Bisgaard H. *The effect of inhaled budesonide symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1500-1506.
- 67.** Bisgaard H, Nielsen KG. *Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 187-190.
- 68.** Klug B, Bisgaard H. *Measurement of lung function in awake 2-4 year old children during methacholine challenge and acute asthma: a comparison of the impulse oscillation technique, the interrupter technique, and transcutaneous measurement of oxygen versus whole body plethysmography.* Pediatr Pulmonol 1996; 21: 290-300.
- 69.** Lowe L, Murray CS, Custovic A, et al. *Specific airway resistance in 3-year-old children: a prospective cohort study.* Lancet 2002; 359: 1904-1908.
- 70.** Lundin G. *Nitrogen elimination during oxygen breathing.* Acta Physiol Scand 1953; 30: 130-143.
- 71.** Stocks J, Quanjer PH. *Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity.* ATS Workshop on Lung Volume Measurements. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J 1995; 8: 492-506.
- 72.** Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. *Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis.* Eur Respir J 2003; 22: 972-979.
- 73.** Larsson A, Jonmarker C, Werner O. *Ventilation inhomogeneity during controlled ventilation. Which index should be used?* J Appl Physiol 1988; 65: 2030-2039.
- 74.** Aurora P, Bush A, Gustafsson P, et al. on behalf of the London Cystic Fibrosis Collaboration. *Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis.* Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 249-256.
- 75.** Jones MH, Davis SD, Grant D, et al. *Forced expiratory maneuvers in very young children. Assessment Of flow limitation.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 791-795.
- 76.** Crenesse D, Berlioz M, Bourrier T, Albertini M. *Spirometry in children aged 3 to 5 years: Reliability of forced expiratory maneuvers.* Pediatr Pulmonol 2001; 32: 56-61.
- 77.** Vilozni D, Barker M, Jellouschek H, et al. *An interactive computer-animated system (SpiroGame) facilitates spirometry in preschool children.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 2200-2205.
- 78.** Eigen H, Bieler H, Grant D, et al. *Spirometric pulmonary function in healthy preschool children.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 619-623.

- 79.** Marostica PJ, Weist AD, Eigen H, et al. *Spirometry in 3- to 6-year-old children with cystic fibrosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 67-71.
- 80.** Nystad W, Samuelsen SO, Nafstad P, et al. *Feasibility of measuring lung function in preschool children*. *Thorax* 2002; 57: 1021-1027.
- 81.** Zapletal A, Chalupova J. *Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3-6 years of age)*. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 200-207.
- 82.** Aurora P, Stocks J, Oliver C, et al. *Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1152-1159.
- 83.** American Thoracic Society. *Standardization of spirometry, 1994 Update*. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-1136.
- 84.** Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. *Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society*. *Eur Respir J Suppl* 1993; 116: 5-40.
- 85.** Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. *Standardisation of spirometry*. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-338.
- 86.** Kanengiser S, Dozor AJ. *Forced expiratory maneuvers in children aged 3 to 5 years*. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18: 144-149.
- 87.** Arets HG, Brackel HJ, van der Ent CK. *Forced expiratory manoeuvres in children: do they meet ATS and ERS criteria for spirometry?* *Eur Respir J* 2001; 18: 655-660.
- 88.** Vilozni D, Barak A, Efrati O, et al. *The role of computer games in measuring spirometry in healthy and "asthmatic" preschool children*. *Chest* 2005; 128: 1146-1155.
- 89.** Ownby DR, Peterson EL, Johnson CC. *Factors related to methacholine airway responsiveness in children*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1578-1583.
- 90.** Le Souef PN. *Validity of methods used to test airway responsiveness in children*. *Lancet* 1992; 339: 1282-1284.
- 91.** Joseph-Bowen J, de Klerk NH, Firth MJ, Kendall GE (for the Raine Study Group), et al. *Lung function, bronchial responsiveness, and asthma in a community cohort of 6-year-old children*. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 850-854.
- 92.** Kannisto S, Vannine E, Remes K, Korppi M. *Interrupter technique for evaluation of exercise-induced bronchospasm in children*. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 203-207.
- 93.** Beydon N, Trang-Pham H, Bernard A, Gaultier C. *Measurements of resistance by the interrupter technique and of transcutaneous partial pressure of oxygen in young children during methacholine challenge*. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 238-246.

Stefania La Grutta

U.O.S. Allergologia e Pneumologia Pediatrica, P.O. "G. Di Cristina", ARNAS Civico, Palermo

La spirometria nel bambino collaborante

Spirometry in cooperating children

Parole chiave: spirometria, asma, fisiopatologia respiratoria

Key words: *spirometry, asthma, pulmonary physiopathology*

Riassunto. La spirometria fornisce al medico l'opportunità di accertare la normalità ed il grado di anomalia della funzione respiratoria. Assume un ruolo particolarmente importante nel percorso diagnostico, nel follow-up clinico-funzionale e nella valutazione prognostica. L'appropriatezza della sequenza delle procedure e l'applicazione di norme di controllo igienico, sono indispensabili per la qualità dei risultati. È necessario considerare il concetto di "valori predetti", suscettibile di variazioni imputabili ai fisiologici meccanismi di crescita e sviluppo di organi e apparati. I principali parametri sono: FVC, FEV₁, PEF, e le manovre di espirazione forzata tra il 25% e il 75% del FVC.

È possibile identificare oltre al normale, almeno 3 pattern di condizione respiratoria patologica:

- 1) la disfunzione ventilatoria di tipo ostruttivo;
- 2) la disfunzione ventilatoria di tipo restrittivo;
- 3) l'ostruzione al flusso di aria lungo le vie aeree centrali e periferiche.

Il test di broncodilatazione è una prova essenziale nella valutazione di reversibilità dell'ostruzione.

Accettato per la pubblicazione il 18 maggio 2006.

Corrispondenza: Dott.ssa Stefania La Grutta, U.O.S. Allergologia e Pneumologia Pediatrica, P.O. "G. Di Cristina", ARNAS Civico, Via Benedettine 1 - 90100 Palermo; e-mail: lagruttastefania@libero.it

Abbreviazioni: ERS, European Respiratory Society; ATS, American Thoracic Society

Introduzione

La spirometria fornisce al medico l'opportunità di accertare la normalità ed il grado di anomalia della funzione respiratoria, fornendo le informazioni utili alla corretta caratterizzazione del difetto funzionale respiratorio. Inoltre, consente il monitoraggio di effetti fisiologici come la crescita, patologici conseguenti ad una condizione di malattia o infine terapeutici nei casi di verifica dell'efficacia farmacologica. L'esame spirometrico ripetuto nel tempo offre il vantaggio di una valutazione prognostica dell'eventuale futura disfunzione funzionale respiratoria. In generale, è possibile affermare che le prove di funzionalità respiratoria nel bambino, assumono un ruolo particolarmente importante nel percorso diagnostico, nel *follow-up* clinico-funzionale e nella valutazione prognostica.

La spirometria permette il monitoraggio della funzione respiratoria in corso di malattie sistemiche, come l'artrite reumatoide, l'insufficienza cardiaca, i difetti immunitari, le malattie emato-oncologiche e le vasculiti. In età pediatrica, è necessario considerare che il concetto di "valori predetti" è suscettibile di variazioni imputabili ai fisiologici meccanismi di crescita e sviluppo di organi e apparati. La capacità di eseguire un test riproducibile dipende dal grado di cooperazione e dall'abilità nell'eseguire le istruzioni dell'operatore. La maggior parte dei bambini di età compresa tra 5-6 anni è comunque in grado di eseguire una spirometria riproducibile. La spirometria è una procedura non invasiva e di semplice esecuzione, consiste infatti in un'inspirazione massimale (CPT= Capacità Polmonare

Totale), seguita da un'espiazione forzata e rapida (2-3 sec) fino allo svuotamento dei polmoni (VR= Volume Residuo).

Molto recentemente la "ERS/ATS Task Force: Standardization of lung function testing", ha pubblicato le raccomandazioni relative ai test di funzionalità polmonare (1), alla standardizzazione della spirometria (2), ed alle strategie di interpretazione (3). In questa sezione si farà esteso riferimento a questo materiale, come punto base ampiamente documentato, per la trattazione dei singoli paragrafi.

Definizioni

L'accordo generale sull'utilizzo di alcuni termini e abbreviazioni, basato su *report* internazionali condivisi (4), è essenziale per garantire l'omogeneità dei dati raccolti ed analizzati. Pertanto l'*accuratezza* è definita convenzionalmente il valore vero; la *ripetibilità* è la sovrapposibilità tra risultati dello stesso parametro, ottenuti in misure successive, in soggetti con medesime condizioni di metodo, strumentazione, procedura; la *riproducibilità* è intesa come l'identità di risultati ottenuti in misure successive dello stesso parametro, laddove le misurazioni individuali vengono effettuate in diverse condizioni, in funzione di un corretto giudizio diagnostico-terapeutico, come ad esempio nella valutazione della modifica del FEV₁ dopo 15 minuti dalla somministrazione del broncodilatatore.

Procedure ed esecuzione della spirometria

È attualmente disponibile per l'età pediatrica una grande varietà di attrezzature computerizzate per l'esecuzione della spirometria, sia in laboratori di fisiopatologia respiratoria, sia nell'ambulatorio del medico di famiglia. Recentemente, gli apparecchi che si basano sulla misura del flusso mediante pneumotacografo o turbina, anche in virtù del costo contenuto, sono di facile uso ambulatoriale. È indispensabile per il clinico, conoscere i valori di riferimento standard in uso dell'apparecchiatura, che consentono di determinare l'accuratezza e la giusta interpretazione dei risultati della prova eseguita. L'esecuzione dell'esame richiede una precisa standardizzazione dell'intera procedura, con specifico riferimento alle apparecchiature, all'operatore ed al paziente (Figura 1).



Figura 1 Fasi di standardizzazione dell'esame spirometrico.

Dettagli tecnici

Prima dell'esecuzione dell'esame spirometrico è necessario controllare le condizioni ambientali e registrare i valori di temperatura, umidità e pressione barometrica, mediante l'uso di una stazione di rilevamento posta all'interno dei locali adibiti all'esecuzione della prova. L'ambiente per l'esecuzione della spirometria nel bambino deve essere tranquillo, accogliente e privo di distrazioni.

È indubbio che la regolare uniformità delle procedure, intese come operatore, attrezzature ed ora del giorno in cui vengono effettuate le spirometrie, garantisce l'accuratezza dell'esame. È indispensabile tenere conto dell'appropriatezza della sequenza delle procedure, evitando di far eseguire le manovre a volume corrente subito dopo l'esecuzione di prove di espiazione forzata. L'applicazione di norme di controllo igienico (lavaggio delle mani tra pazienti, uso di guanti per toccare i bocchagli o superfici interne dello spirometro o valvole di respiro, sterilizzazione dei bocchagli riutilizzabili), previene la trasmissione di infezioni dal paziente a soggetti sani ed agli operatori. Le raccomandazioni si riferiscono principalmente all'uso dei dispositivi (nebulizzatori, spaziatori) per la somministrazione di farmaci broncodilatatori (5).

Le procedure di disinfezione vanno regolarmente eseguite in accordo alle indicazioni della ditta

produttrice dell'apparecchiatura, al fine di evitare il danneggiamento di circuiti da parte di sostanze chimiche o all'uso improprio di alte temperature. Sebbene non si elimini la necessità di una regolare applicazione delle misure di controllo igienico, è possibile utilizzare filtri da porre in linea con i boccali tra il paziente e il circuito, purché garantiscano di non alterare gli standard delle misurazioni della funzione respiratoria (FVC, FEV₁, PEF, o le manovre di espirazione forzata tra il 25% e il 75% del FVC) (6). L'applicazione dei filtri determina una barriera ad alta efficienza (>99%) per il blocco dei batteri, ma non vi sono dati relativamente a virus o a piccoli microrganismi (7). Infine, vi sono dati positivi di confronto nel rapporto costo benefici per l'uso di filtri, rispetto alle tradizionali procedure di disinfezione (8).

Esistono due principali sistemi di misura in uso negli spirometri: la misurazione del volume e la misurazione del flusso. Lo spirometro a campana ad acqua ha rappresentato per anni il gold standard per le misurazioni spirometriche di volume. Con questa apparecchiatura è possibile ottenere una valutazione diretta del volume, mediante la raccolta e misura dell'aria espirata e successiva conversione dello spostamento fisico della campana in variazione di volume.

Il volume può essere estrapolato anche dalla misurazione del flusso ottenuta dai sensori di flusso del pneumotacografo, o dai flussimetri a turbina, a caldo (anemometri) o ad ultrasuoni. Nel pneumotacografo, la misura è ottenuta dal calcolo della caduta di pressione attraverso una resistenza; nella turbina bidirezionale provvista di lettore, la misura è ricavata dalle interruzioni dei raggi all'infrarosso, provocata dalla rotazione del sistema posto all'interno del dispositivo; nell'anemometro, il valore si deriva dalla modifica dell'impedenza elettrica, secondaria al raffreddamento dei filamenti caldi interni, conseguente al passaggio del flusso di aria espirata.

Considerazioni relative al paziente

Esistono specifiche raccomandazioni per l'esecuzione della spirometria in rapporto alle condizioni cliniche del paziente (Tabella 1), ed inoltre alcune precauzioni utili, da porre in atto per ottenere la maggiore accuratezza del risultato (Tabella 2).

È possibile eseguire l'esame sia in piedi che da seduti, considerando però che la prima condizione migliora i volumi ed i flussi di espirazione forzata. La scelta della posizione deve essere sempre uguale

Tabella 1 Raccomandazioni per la corretta esecuzione della spirometria.

- Le attrezzature devono riconoscere i requisiti minimi dell'ATS (vedi voci bibliografiche 15-17)
- Le attrezzature devono essere periodicamente calibrate per garantire l'accuratezza
- Controllo delle norme e procedure di controllo igienico
- Adeguata esperienza ed abilità dell'operatore
- Applicazione regolare delle procedure di controllo sul paziente
- Preparare adeguatamente il paziente
- Incentivare la cooperazione del paziente
- Rispettare i criteri di accettabilità e riproducibilità

Tabella 2 Precauzioni per la corretta esecuzione della spirometria.

- Non indossare vestiti molto stretti che limitano l'espansione toracica e addominale
- Astensione da esercizio fisico intenso entro 30 minuti prima del test
- Consumare il pasto entro 2 ore prima del test
- Non assumere alcolici entro 4 ore prima del test
- Non fumare entro almeno 1 ora prima del test

nelle valutazioni longitudinali dello stesso paziente. È necessario controllare e registrare i valori antropometrici (peso, altezza) periodicamente (almeno ogni 3-6 mesi), per garantire la possibilità di confronto con gli standard di riferimento. L'età, l'altezza e il peso sono considerati i fattori indipendenti più importanti per ottenere i valori teorici di normalità, definiti come "predetti".

Poiché i farmaci assunti dal paziente, possono alterare i valori di funzione respiratoria, sia in rapporto al tipo e dose, che alla via di somministrazione (inalatoria o orale), è indispensabile per l'operatore acquisire questa informazione, prima dell'inizio della prova. Infatti, la sospensione di broncodilatatori a breve o lunga durata d'azione dipende dal quesito clinico richiesto, anche se sarebbe auspicabile poter valutare la funzionalità respiratoria in condizioni basali, senza trattamento farmacologico. Al contrario, se si vuole valutare l'efficacia farmacologica del piano terapeutico, è necessario eseguire l'esame durante la terapia.

L'esperienza dell'operatore rappresenta un elemento determinante nel garantire l'accuratezza della prova, ed è suggerito il regolare mantenimento

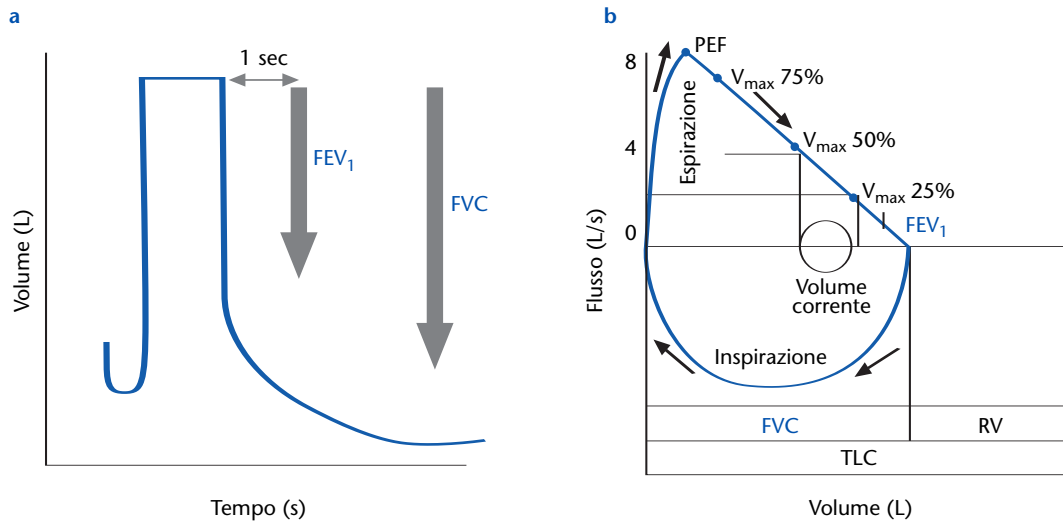


Figura 2 Curva volume-tempo (a) e Curva flusso-volume (b). FEV_1 , volume di aria espirato nel 1° secondo; FVC, volume totale di aria che può essere emesso; FEV_1/FVC , Indice di Tiffenau.

dell'abilità, mediante la frequenza periodica a stage di formazione ed informazione (almeno ogni 3 anni) (9).

Standardizzazione

La spirometria è un esame fisiologico che misura la quantità di volume di aria che viene inalata o

esalata da un soggetto. I primi dati valutati dalla spirometria sono il volume o il flusso, e pertanto il risultato di per sé non fornisce automaticamente una diagnosi eziologica, ma contribuisce alla definizione della stessa.

Prima di avviare la procedura di esecuzione, è necessario effettuare periodicamente (giornalmente) la calibrazione dello strumento, utilizzando una pompa a siringa di volume noto (1-3 L), in dotazione all'apparecchiatura in uso. Occorre considerare che per la siringa da 3 L l'accuratezza deve essere di $\pm 15 \text{ mL} \pm 0,5\%$ dell'intera scala. Nella *tabella 3* sono indicate le indicazioni all'esecuzione della spirometria.

I valori più importanti da considerare sono costituiti dalla capacità vitale forzata (FVC) e dal volume di espirazione forzata nel 1° secondo (FEV_1). Il primo è il volume ricavato da un'espirazione forzata e completa dopo una profonda inspirazione; il secondo è il volume ottenuto nel primo secondo di una manovra di FVC.

Lo spirometro deve essere capace di accumulare volume per un tempo >15 secondi e misurare un volume di $\geq 8 \text{ L}$, con un'accuratezza di lettura almeno del $\pm 3\%$ o $\pm 0,050 \text{ L}$, con flussi tra 0 e $14 \text{ L}\cdot\text{s}^{-1}$.

Qualsiasi dispositivo inserito (filtro, valvole) lungo la linea paziente-spirometro, deve essere valutato nel computo delle resistenze totali. Il controllo ottimale di qualità consente di visualizzare sia la curva flusso-volume che quella volume-tempo (*Figura 2*).

Tabella 3 Indicazioni alla spirometria.

- Valutare segni e sintomi suggestivi di patologia polmonare
- Misurare gli effetti di una malattia sulla funzione polmonare
- Differenziare il tipo di deficit respiratorio: ostruttivo, restrittivo, misto
- Distinguere le ostruzioni centrali rispetto alle ostruzioni dinamiche delle vie periferiche
- Identificare soggetti a rischio per malattia polmonare
- Determinare lo stato di salute prima dell'esecuzione di un test da sforzo massimale
- Monitorare l'intervento terapeutico
- Monitorare la funzione respiratoria durante la riabilitazione
- Stabilire la prognosi della funzione respiratoria
- Valutazioni epidemiologiche
- Determinazioni di equazioni di riferimento
- Studi clinici di ricerca

L'osservazione della prima offre maggiori dettagli sulla parte iniziale (il primo secondo) della manovra in particolare sul picco di flusso espiratorio (PEF), che correla con la pressione pleurica durante la manovra. La curva flusso-volume oltre ad esprimere lo sforzo nell'esecuzione della prima parte della manovra, consente in misurazioni successive di valutare la ripetibilità e di identificare lo sforzo submassimale.

La corretta esecuzione dell'intera sequenza di procedura dell'esame spirometrico comprende 3 distinte fasi:

1. inspirazione massimale fino alla capacità polmonare totale (TLC);
2. espirazione veloce e massimale;
3. espirazione completa e prolungata fino al raggiungimento del volume residuo (VR).

Nel bambino la durata dell'espirazione deve essere di almeno 2-3 secondi, nell'adolescente ≥ 6 secondi. Nella *tabella 4* sono indicate le fasi corrette della procedura.

Anche i bambini di età inferiore a 5 anni, incoraggiati ed aiutati durante l'esecuzione della manovra, sono in grado di eseguire una spirometria accettabile (10), in riferimento a specifici criteri di ripetibilità (11). La completa attuazione delle fasi 2 e 3 consente il raggiungimento dei criteri di EOT (end of test), che definiscono l'accettabilità dell'esame. I criteri di accettabilità e riproducibilità (*Tabella 5*) di una spirometria, vanno applicati all'analisi della morfologia della curva flusso-volume (*Figura 2b*), che presenta un rapido brusco incremento iniziale del flusso espiratorio fino al raggiungimento del picco, a

Tabella 4 Procedure per la corretta esecuzione della spirometria.

- Controllare la calibrazione dello spirometro
- Lavare le mani
- Valutare il soggetto (anamnesi recente, abitudini, farmaci)
- Registrare dati antropometrici
- Spiegare l'esecuzione del test
- Dimostrare l'esecuzione del test
- Incoraggiare il soggetto ad eseguire le manovre del test (pinza stringinaso, posizione del boccaglio e della lingua, posizione eretta del capo, profonda inspirazione, veloce e lunga espirazione massimale)
- Ripetere le istruzioni, se necessario
- Eseguire almeno 3 manovre per ottenere 2 prove riproducibili

Tabella 5 Criteri di accettabilità e riproducibilità della spirometria.

1) Accettabilità

- Inspirazione massimale
- Tempo di espirazione nella curva volume-tempo = $>2-3$ secondi nel bambino; nell'adolescente ≥ 6 secondi
- Espirazione completa = plateau di 1 secondo
- Assenza di artefatti (tosse durante il 1°sec di espirazione, chiusura glottide, malposizione in bocca del boccaglio, inizio lento, interruzione precoce dell'espirazione, insufficiente sforzo espiratorio)

2) Riproducibilità

- Almeno 3 prove accettabili su un totale di 8 manovre
- Dopo 3 spirometrie accettabili selezionare le 2 spirometrie che presentano i maggiori valori di FVC o di FEV₁ entro una differenza di 0,150 L
- FVC e FEV₁ delle due curve migliori con variabilità $< 5\%$

cui segue una riduzione graduale dei flussi. La curva volume-tempo (*Figura 2a*) offre il vantaggio di evidenziare il raggiungimento del plateau, espressione di una espirazione completa.

Nel paziente asmatico, non è consigliabile eseguire consecutivamente più di 8 prove, che possono indurre pericolose cadute oltre il 20% del FVC e del FEV₁, tali da giustificare, per la sicurezza del paziente, la sospensione del test.

Dopo aver esaminato tutte le altre prove utili, nel contesto delle 3 migliori prove eseguite, è importante selezionare e conservare la curva spirometrica che presenta i più elevati valori di FVC e di FEV₁. I principali parametri che vengono valutati nell'esame spirometrico sono:

1. *Capacità Vitale Forzata (FVC)*: massimo volume di aria espirato a partire da un'inspirazione massimale fino al livello del Volume Residuo (VR) non eliminabile. Un valore $>80\%$ del predetto è considerato normale.

2. *Volume Espiratorio Forzato in 1 secondo (FEV₁)*: volume di aria espirato nel primo secondo di un'espirazione forzata. È un parametro che si ottiene dall'analisi del volume in rapporto al tempo, ed è sforzo dipendente. Il riscontro di un valore $>80\%$ del predetto definisce il valore normale.

È il parametro indice del grado di ostruzione bronchiale e pertanto è valutata la sua variazione nel test di reversibilità dopo broncodilatatore.

Inoltre, è un buon indice di resistenza delle vie aeree. 3. *Indice di Tiffenau (FEV₁/FVC)*: è il rapporto tra il volume espirato in 1 secondo e la capacità vitale forzata. È il parametro più sensibile per la valutazione della limitazione di flusso delle vie aeree nelle patologie ostruttive (se valori <83-85%), e si correla con la gravità dell'asma. Il range di normalità nel bambino è >83-85%.

4. *Flusso espiratorio forzato tra il 25 e 75% del FVC (FEV₂₅₋₇₅ o MEF)*: è un parametro utile nella valutazione delle vie aeree di minore calibro, è molto utilizzato in pediatria e si riduce precocemente in caso di asma bronchiale. Purtroppo la grande variabilità intrinseca, ne riduce la valenza di parametro unico nell'applicazione clinica. Il valore normale, inteso come % del predetto, deve essere >70%.

5. *Picco di flusso (PEF)*: è il flusso massimo raggiunto nei primi 100-200 msec della curva espiratoria, fornisce informazioni sul calibro delle grandi vie aeree ed è utilizzato come indicatore di flusso nei dispositivi portatili per il monitoraggio domiciliare dei pazienti. Se il valore di PEF è l'80% del valore teorico è considerato normale.

Interpretazione della spirometria

L'interpretazione dei risultati è ottenuta in rapporto a due diverse modalità:

1. intraindividuale, nel corso di valutazioni longitudinali dello stesso paziente;
2. interindividuale, mediante la possibilità di confronto con gli standard di riferimento della popolazione normale, definiti come "predetti".

In quest'ultimo caso occorre riferirsi a valori predetti ottenuti in popolazione pediatrica (12). Le equazioni spirometriche di riferimento sono ottenute da studi trasversali su ampi gruppi di popolazione, e pertanto sono gravati dall'effetto coorte, anche se sono disponibili dati di osservazione longitudinale fino all'età avanzata.

È opportuno ricordare che alcuni pazienti con valori vicini alla soglia della normalità, possono presentare un rischio elevato di erronea classificazione (falsi positivi o falsi negativi) della funzionalità polmonare. La prima modalità offre l'opportunità di una migliore precisione nella definizione di normalità individuale, infatti in questo caso è lo stesso soggetto che comportandosi da riferimento base per sé, elimina la variabilità interindividuale. Il controllo periodico e regolare dei parametri antropometrici, ed in particolare la variabile altezza, garantisce l'esatta registrazione e calcolo dei valori.

Come si è già anticipato, la spirometria di per sé non fornisce automaticamente una diagnosi eziologica, ma contribuisce alla definizione della stessa. Pertanto, è possibile identificare oltre al normale, almeno 3 pattern di condizione respiratoria patologica:

1. la *disfunzione ventilatoria di tipo ostruttivo*;
2. la *disfunzione ventilatoria di tipo restrittivo*;
3. l'*ostruzione al flusso di aria lungo le vie aeree centrali e periferiche (Figura 3 a,b,c)*.

La *disfunzione ventilatoria di tipo ostruttivo* può verificarsi lungo ogni livello del sistema bronchiale, provocata da compressione esterna o ostruzione interna. La patologia asmatica, tipicamente nel bambino, configura una disfunzione ventilatoria ostruttiva, nella quale l'esame spirometrico costituisce l'esame fondamentale per la diagnosi, la valutazione della reversibilità dell'ostruzione, ed il monitoraggio longitudinale. L'esecuzione della spirometria è indicata anche nella valutazione di efficacia della terapia, nel contesto dei trattamenti pertinenti ai livelli di asma persistente.

Il riscontro di una curva flusso-volume normale, nei casi di asma lieve persistente, con valori di FEV₁% ai limiti del predetto, può essere vantaggiosamente integrato con misurazioni di parametri maggiormente sensibili della flogosi bronchiale, come l'ossido nitrico, al fine di quantificare con maggiore accuratezza la presenza o meno di un adeguato controllo della flogosi sottostante. Inoltre, nei periodi intercritici di assenza di sintomi, la spirometria è in grado di documentare una latente broncoostruzione. In tal senso quindi, l'esame spirometrico costituisce uno strumento essenziale nella corretta gestione del paziente asmatico, soprattutto in riferimento a particolari periodi come l'adolescenza, nella quale vi è spesso una sottostima della presenza ed entità dei sintomi.

Il più importante parametro per l'identificazione della disfunzione ostruttiva è il rapporto FEV₁/FVC, la cui riduzione può predire la morbilità e la mortalità, anche in presenza di un FEV₁ nei range di normalità (13). Nei casi di maggiore impegno ostruttivo, la curva flusso-volume assume il caratteristico aspetto di concavità della fase espiratoria, segno di riduzione dei flussi a bassi-medi volumi (Figura 3a). Se l'ostruzione è particolarmente severa, anche l'indice di Tiffenau risulta compromesso, in funzione della forte riduzione del FEV₁, raggiungendo valori <83%.

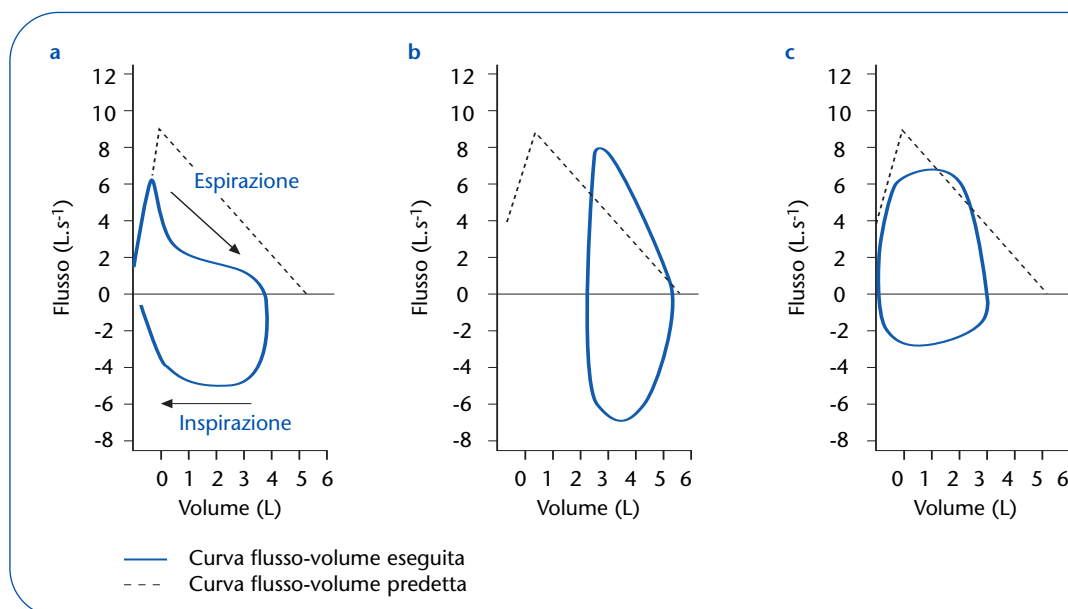


Figura 3 Esempi di curve flusso-volume. **a**, deficit ostruttivo moderato in paziente asmatico; **b**, deficit restrittivo; **c**, ostruzione extra-toracica delle alte vie aeree.

Il test di broncodilatazione è regolarmente effettuato nel corso dell'esecuzione di un esame spirometrico completo, soprattutto quando si riscontri un quadro ostruttivo o una discrepanza in difetto intraindividuale rispetto ai valori standard di riferimento per l'età. Rappresenta una fisiologica risposta integrata dell'intero sistema comprendente l'epitelio delle vie aeree, i nervi, i mediatori, la muscolatura liscia bronchiale. Il test viene considerato positivo, cioè con broncodilatazione "significativa", quando si ottiene una broncodilatazione con aumento del $FEV_1 \geq 12\%$ rispetto all'esame base di riferimento, corrispondente ad un aumento di ≥ 200 mL, dopo 15-20 minuti dalla somministrazione inalatoria mediante distanziatore, di una dose di 400 mcg di broncodilatatore a breve durata di azione (salbutamolo).

Non vi è una precisa correlazione tra broncostruzione di base e l'entità di risposta al broncodilatatore. Se persiste una risposta positiva al test durante la terapia di mantenimento, è possibile ipotizzare che non sia stato ancora raggiunto un buon controllo dell'infiammazione bronchiale che sottende la broncostruzione latente. Il riscontro di positività, in corso di una prima valutazione del paziente, è fortemente suggestiva per la diagnosi di asma, ed ovviamente va successivamente confermata integrando gli elementi anamnestici e clinici. Se vi è un cambiamento non significativo del

FEV_1 , la riduzione della iperinflazione polmonare può comunque suggerire una risposta positiva (14). Nei pazienti con ostruzione fissa delle vie aeree, conseguente alla presenza di un stato di infiammazione cronica da inadeguato controllo terapeutico, da ostruzione anatomica o da tappi di muco, non vi è risposta al test. Comunque, la mancanza di risposta al test non preclude la risposta clinica alla terapia con broncodilatatori.

Nella *disfunzione ventilatoria di tipo restrittivo*, è presente una riduzione della TLC al di sotto del 5° centile del valore predetto. La disfunzione può determinarsi per una riduzione della *compliance* polmonare o della parete toracica. La prima evenienza è di riscontro nella fibrosi polmonare interstiziale, nella fibrosi cistica o nella polmonite interstiziale, ma la si ritrova anche a seguito di interventi chirurgici demolitivi o come conseguenza di masse intratoraciche (cisti congenite, bolle enfisematose, versamenti pleurici). Nel secondo caso, la parete toracica deformata, come effetto di malattie neuromuscolari, tetraparesi spastiche, anomalie congenite o gravi cifoscoliosi, può causare un pattern restrittivo. L'aspetto della curva flusso-volume presenterà una riduzione simmetrica del FVC e del FEV_1 , in presenza di un indice di Tiffenau normale o lievemente aumentato (Figura 3b).

Nella *disfunzione ventilatoria mista* il difetto è caratterizzato dalla coesistenza di entrambi i

Tabella 6 Classificazione e grado di disfunzione ventilatoria. Modificata da (3).

Pattern ostruttivo	Pattern restrittivo
FEV ₁ ↓ FEF ₂₅₋₇₅ ↓ FEV ₁ /FVC <5% del predetto	TLC <5% del predetto FEV ₁ /FVC = ↑ VC ↓
Grado di ostruzione su FEV ₁ (% predetto)	
Lieve	>70
Moderato	60-69
Moderato-Grave	50-59
Grave	35-49
Severa	<35

pattern, con valori di FEV₁/FVC e di TLC al di sotto del 5° centile dei rispettivi predetti.

Nella *tabella 6*, è sintetizzata la classificazione della disfunzione ventilatoria ostruttiva e restrittiva in base ai principali dati di spirometria. Il criterio di severità dell'anomalia funzionale respiratoria è basato sul FEV₁% del predetto, che però nei casi particolarmente severi, non identifica appropriatamente la severità del difetto e non predice la severità clinica o la prognosi individuale del paziente.

L'ostruzione delle vie aeree centrali e superiori è caratterizzata da una riduzione del flusso espiratorio, che determina un caratteristico appiattimento iniziale della curva flusso-volume. È inoltre presente una riduzione dei flussi inspiratori durante la manovra di inspirazione forzata. Nel caso di *ostruzioni extratoraciche*, la riduzione del flusso inspiratorio è ancora più marcata durante la fase di inspirazione forzata. Infatti durante questa manovra, si

verifica una forte pressione negativa nelle vie aeree a valle dell'ostruzione, che provoca il collasso distale delle stesse, con ulteriore peggioramento del quadro clinico funzionale.

La sindrome da disfunzione delle corde vocali, si caratterizza per la presenza di una profonda alterazione inspiratoria della curva flusso-volume, che assume un aspetto appiattito (*Figura 3c*). Sebbene sia possibile differenziare le forme di ostruzione intratoracica da quelle extratoraciche mediante la valutazione comparativa delle variazioni dei principali parametri spirometrici (PEF, MIF₅₀= massimo flusso inspiratorio al 50% della FVC, MIF₅₀/MEF₅₀= rapporto tra MIF₅₀ e massimo flusso espiratorio al 50% della FVC), è indispensabile confermare il sospetto diagnostico di ostruzione delle vie aeree, mediante il ricorso alla broncoscopia o alla valutazione di *imaging* radiografica.

Conclusioni

La spirometria fornisce oggi un valido supporto alla diagnosi, terapia e monitoraggio delle malattie respiratorie e sistemiche con interessamento respiratorio. La semplicità di esecuzione e di interpretazione dei risultati, ha reso possibile l'ampia diffusione ed utilizzo della metodica, anche al di fuori di ambiti di specialistica pneumologica.

Pertanto, l'apparecchiatura, anche portatile e di piccole dimensioni, è divenuta uno strumento utile e vantaggioso, nel miglioramento dell'assistenza ambulatoriale del paziente asmatico. È necessario comunque, in qualsiasi ambito applicativo, l'aderenza ed il rispetto delle procedure e delle norme di esecuzione, al fine di garantire l'accuratezza e la qualità del risultato.

Bibliografia

1. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al. *General considerations for lung function testing*. Eur Respir J 2005; 26: 153-161.
2. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. *Standardization of spirometry*. Eur Respir J 2005; 26: 319-338.
3. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V. *Interpretative strategies for lung function tests*. Eur Respir J 2005; 26: 948-968.
4. *Pulmonary terms and symbols: a report of ACCP-ATS Joint Committee on Pulmonary Nomenclature*. Chest 1975; 67: 583-593.

5. Dautzenberg B. *Prevention of nosocomial infection during nebulization and spirometry.* Rev Pneumol Clin 2001; 57: 91-98.
6. Fuso L, Accardo D, Bevignani G, et al. *Effects of a filter at the mouth on pulmonary function tests.* Eur Respir J 1995; 8: 314-317.
7. Kendrick AH, Milkins C, Smith EC, et al. *Assessment of spiroguard and vitalograph bacterial filters for use with lung function equipment.* Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: A58.
8. Side EA, Harrington G, Thien F, et al. *A cost-analysis of two approaches to infection control in a lung function laboratory.* Aust N Z J Med 1999; 29: 9-14.
9. Enright PL, Johnson LR, Connett JE, et al. *Spirometry in the Lung Health Study: I. Methods and quality control.* Am Rev Respir Dis 1991; 143: 516-521.
10. Eigen H, Bieler H, Grant D, et al. *Spirometric pulmonary function in healthy preschool children.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1018-1020.
11. Aurora P, Stocks J, Oliver C, et al. *Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease.* Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 1152-1159.
12. Quanjer PH, Borsboom GJ, Brunekreef B, et al. *Spirometric reference values for white European children and adolescent: Polgar revisited.* Pediatr Pulmonol 1995; 19: 135-142.
13. Mannino DM, Buist AS, Petty TL, et al. *Lung function and mortality in the United States: data from the first National Health and Nutrition Examination Survey follow-up.* Thorax 2003; 58: 388-393.
14. Pellegrino R, Rodarte JR, Brusasco V, et al. *Assessing the reversibility of airway obstruction.* Chest 1998; 114: 1607-1612.
15. American Thoracic Society. *Standardization of spirometry, 1987 update.* Am Rev Respir Dis 1987; 136: 1285-1298.
16. American Thoracic Society. *Standardization of spirometry, 1994 update.* Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1107-1136.
17. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. *Lung volume and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests. European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society.* Eur Respir J 1993; 6: 5-40.

Marcello Verini*, Enrico Lombardi**, Angiolina Nicodemo*, Cinzia Spagnolo*

* Servizio di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria, Clinica Pediatrica, Università di Chieti; ** Servizio di Broncopneumologia, Centro di Allergologia e Broncopneumologia Pediatrica, Clinica Pediatrica 2ª, Ospedale Pediatrico "Anna Meyer", Firenze

I volumi polmonari statici nella valutazione della funzionalità respiratoria nel bambino collaborante

Pulmonary static volumes in respiratory function evaluation of cooperating children

Parole chiave: volumi polmonari, pletismografia corporea, tecnica della diluizione dei gas

Key words: lung volumes, plethysmography, gas dilution technique

Riassunto. I test di funzionalità respiratoria sono fondamentali nella diagnosi e nella gestione del bambino con patologia polmonare cronica. Nei bambini collaboranti lo studio della funzionalità respiratoria è basata sulla valutazione dei parametri della curva flusso-volume ottenuta mediante manovre di capacità vitale forzata. I volumi polmonari statici e dinamici si identificano con i volumi di gas, mobilizzabile e non, contenuti nei polmoni che possono essere misurati sia con la pletismografia corporea che con i metodi di diluizione dei gas. La pletismografia corporea è basata sulla legge di Boyle, la tecnica della diluizione di elio e del wash-out dell'azoto sul principio della conservazione della massa dei gas. La valutazione dei volumi polmonari statici quali capacità vitale (VC), capacità funzionale residua (FRC), volume residuo (RV), capacità polmonare totale (TLC) è indispensabile per identificare correttamente le sindromi disventilatorie ed interpretare e confermare i dati della spirometria. La valutazione dei volumi polmonari può fornire informazioni utili oltre che sulle anomalie funzionali nei soggetti con patologia polmonare cronica, anche sulla fisiologia e sullo sviluppo del polmone dei soggetti in età evolutiva.

Accettato per la pubblicazione il 19 maggio 2006.

Corrispondenza: Dott. Marcello Verini, U.O.S. di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria, Clinica Pediatrica - Università di Chieti - Ospedale Clinicizzato Colle dell'Ara, Via dei Vestini, 66100 Chieti; e-mail: mverini@interfree.it

Introduzione

La valutazione della funzionalità respiratoria rappresenta un importante momento diagnostico e prognostico nello studio del bambino con patologia respiratoria, poiché permette di valutare il tipo, l'entità e la reversibilità della compromissione funzionale, l'andamento nel tempo della malattia e l'efficacia dei vari presidi terapeutici.

La valutazione della funzione ventilatoria, che riflette le proprietà elastiche e le resistenze al flusso dell'apparato respiratorio, consente di riconoscere le diverse sindromi disventilatorie. Nel bambino collaborante (età minima 6 anni) il cardine dell'indagine funzionale si identifica con la spirometria effettuata con manovra di capacità vitale forzata ed analisi della curva flusso-volume (1). Lo studio dei volumi polmonari statici è stato proposto per anni come completamento nelle sindromi

spirografiche restrittive e miste, ma può avere una sua importanza anche nelle altre sindromi disventilatorie. I volumi polmonari vengono distinti in *volumi polmonari statici* (la cui misura è espressa in litri) e *volumi polmonari dinamici* (misura espressa in funzione del tempo). Nella valutazione della funzionalità respiratoria si fa riferimento anche alle *capacità funzionali* che altro non sono che la somma di due o più volumi. I volumi polmonari dinamici (FEV₁, FEV_{0,5} etc.) possono essere misurati con un semplice esame spirometrico, pertanto focalizzeremo l'attenzione sui volumi polmonari statici e sulle capacità polmonari, sui fattori determinanti e sul significato delle loro variazioni, sulla loro utilità nell'inquadramento delle sindromi respiratorie disfunzionali con qualche cenno sulle metodiche e sulle apparecchiature più diffuse.

I volumi statici e le capacità polmonari

Le definizioni dei volumi polmonari statici e delle capacità (2, 3) e la loro ripartizione nei polmoni sono riportati rispettivamente in *tabella 1* e *figura 1*.

I volumi polmonari statici

1. *Volume corrente (V_T)* o *Tidal volume (TV)*: è la quantità di aria che viene inspirata ed espirata ad ogni atto respiratorio.

2. *Volume di riserva inspiratoria (VRI)* o *Inspiratory reserve volume (IRV)*: è il volume d'aria che si può inspirare con uno sforzo massimale dopo una normale inspirazione.

3. *Volume di riserva espiratoria (VRE)* o *Expiratory reserve volume (ERV)*: è il volume di aria che si può espirare con uno sforzo espiratorio massimale, dopo un'espirazione normale, fino al raggiungimento del volume residuo.

4. *Volume residuo (VR)* o *Residual volume (RV)*: è il volume di aria che resta nei polmoni dopo una espirazione massimale. L'RV comprende il volume

Tabella 1 I volumi statici e le capacità polmonari.

Volume corrente (VC)	<i>Tidal Volume (TV)</i>
Volume di riserva inspiratoria (VRI)	<i>Inspiratory reserve volume (IRV)</i>
Volume residuo (VR)	<i>Residual volume (RV)</i>
Volume di gas toracico (VGT)	<i>Thoracic gas volume (TGV)</i>
Capacità inspiratoria (CI)	<i>Inspiratory capacity (IC)</i>
Capacità espiratoria (CE)	<i>Expiratory capacity (EC)</i>
Capacità vitale (CV)	<i>Vital capacity (VC)</i>
Capacità vitale espiratoria (CVE)	<i>Expiratory vital capacity (EVC)</i>
Capacità vitale inspiratoria (CVI)	<i>Inspiratory vital capacity (IVC)</i>
Capacità vitale forzata (CVF)	<i>Forced vital capacity (FVC)</i>
Capacità funzionale residua (CFR)	<i>Functional residual capacity (FRC)</i>
Capacità polmonare totale (CPT)	<i>Total lung capacity (TLC)</i>

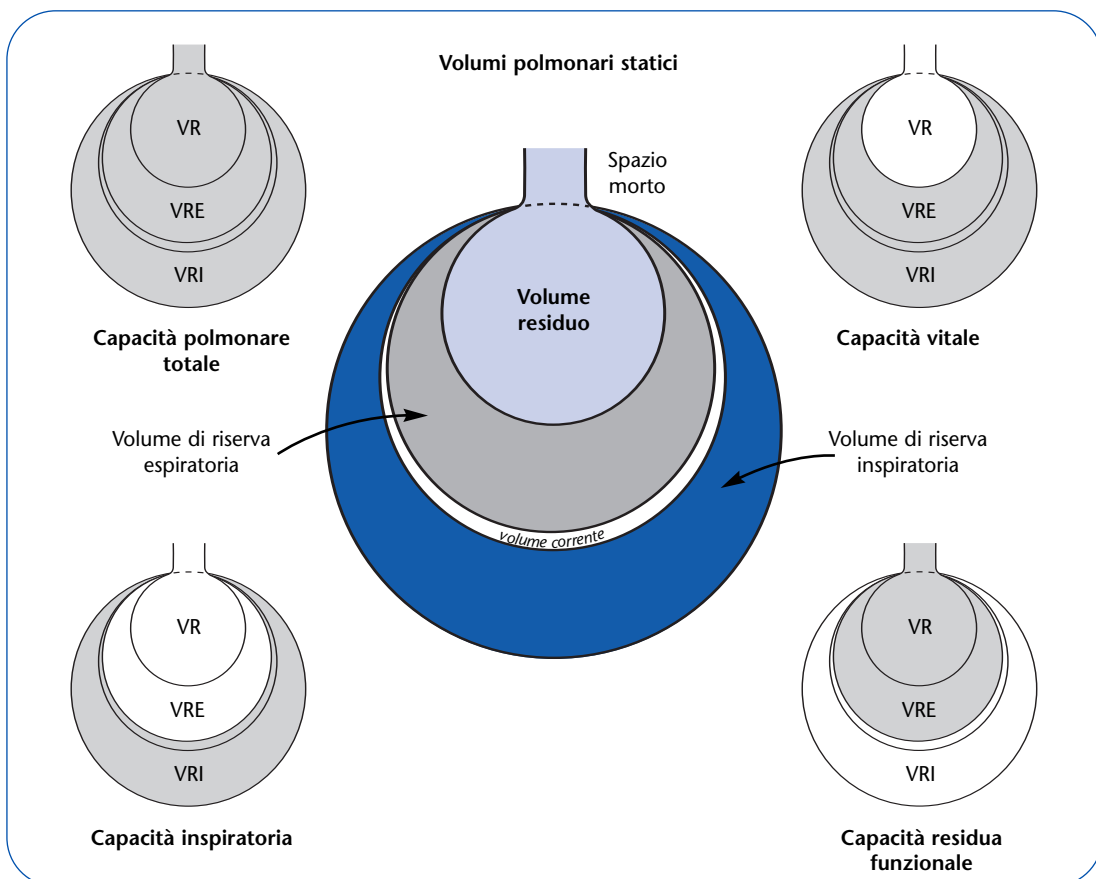


Figura 1 I volumi e le capacità polmonari.

di gas contenuto negli alveoli e spazio morto anatomico ed eventuali cavità parenchimali non soggette a ventilazione.

5. *Volume di gas toracico (VGT) o Thoracic gas volume (TGV)*: è il volume di "aria ventilabile e non ventilabile" contenuto nei polmoni al termine di un'espirazione normale.

Le capacità polmonari

1. *Capacità inspiratoria (CI) o Inspiratory capacity (IC)*: è la quantità di aria che può essere introdotta nei polmoni con una manovra inspiratoria massimale dopo una normale espirazione. È la somma del volume corrente e del volume di riserva inspiratoria: $IC = TV + IRV$.

2. *Capacità espiratoria (CE) o Expiratory capacity (EC)*: è la quantità di aria espulsa dai polmoni con una espirazione massimale lenta al termine di una normale inspirazione. È data anche dalla somma del volume corrente e del volume di riserva espiratoria: $EC = TV + ERV$.

3. *Capacità vitale (CV) o Vital capacity (VC)*: è la quantità di aria che viene mobilizzata eseguendo una manovra espiratoria massimale lenta da TLC a RV come *capacità vitale espiratoria (CVE)*, oppure eseguendo una manovra massimale inspiratoria lenta da RV a TLC, come *capacità vitale inspiratoria (CVI)*. Se la manovra di capacità vitale viene effettuata da TLC a RV con una espirazione massimale forzata il volume di aria mobilizzato in tal modo viene definito: *capacità vitale forzata espiratoria (CVF o FVC)*.

4. *Capacità funzionale residua (CFR) o Functional residual capacity (FRC)*: è il volume di aria "ventilabile" contenuto nei polmoni dopo una normale espirazione.

5. *Capacità polmonare totale (CPT) o Total lung capacity (TLC)*: è il volume di aria presente nel polmone alla fine di un'inspirazione massimale.

Per la valutazione dei volumi polmonari esistono in letteratura diversi valori teorici pediatrici sovrapponibili (4-8).

La maggior parte dei volumi e delle capacità polmonari possono essere misurati con uno spirometro facendo eseguire al paziente collaborante 3 manovre respiratorie in successione:

- respiro tranquillo a volume corrente;
 - manovra di capacità inspiratoria;
 - manovra di capacità vitale espiratoria lenta (9).
- Con questa metodica è possibile determinare nei bambini collaboranti i seguenti volumi polmonari: volume corrente, capacità inspiratoria, capacità espiratoria e volume di riserva espiratorio, capacità vitale ma non capacità funzionale residua e volume residuo e, conseguentemente, capacità polmonare totale (Figura 2).

La misura di questi volumi polmonari statici, volume residuo (RV), capacità funzionale residua (FRC) e capacità polmonare totale (TLC) costituisce un momento fondamentale per la caratterizzazione delle sindromi disventilatorie e può essere di ausilio nello studio delle caratteristiche funzionali dell'apparato respiratorio (10). La misura di questi volumi è tecnicamente impegnativa e può

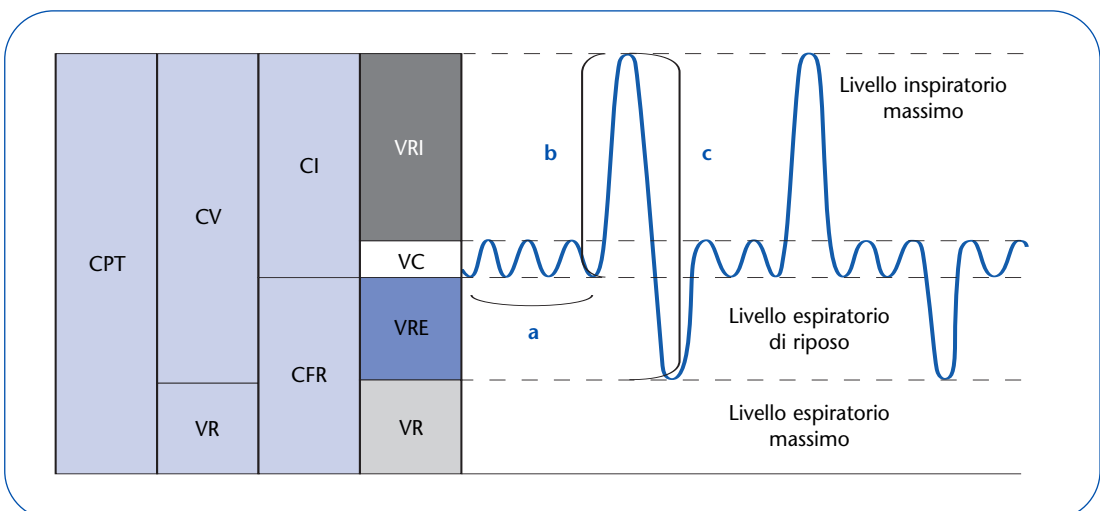


Figura 2 I volumi polmonari statici in rapporto allo spirometro volume tempo con manovre respiratorie di: **a**, respiro a volume corrente; **b**, manovra di capacità inspiratoria; **c**, capacità vitale espiratoria lenta. N.B.: i valori di FRC e VR non possono essere misurati dallo spirometro.

essere effettuata solo mediante pletismografia corporea, o mediante diluizione dei gas polmonari, tali metodiche richiedono apparecchiature abbastanza complesse come il pletismografo corporeo a cabina e/o lo pneumotacografo con analizzatore dei gas espirati (11).

Apparecchiature e metodiche

Valutazione dei volumi polmonari statici e delle resistenze delle vie aeree mediante pletismografia corporea (12-14)

Il pletismografo è costituito da una camera a perfetta tenuta stagna, nella quale viene introdotto il paziente da esaminare, che respira aria ambiente in condizioni BTP controllate a temperatura ed umidità costanti, attraverso un boccaglio collegato ad uno pneumotacografo con un otturatore (*shutter*) telecomandato.

Esistono diversi tipi di pletismografo:

- il *pletismografo a volume costante*, in cui vengono registrate, tramite trasduttori di pressione, le variazioni di pressione indotte sul gas presente nella

camera pletismografica dalle variazioni del volume del torace durante i movimenti respiratori. Dalle modificazioni della pressione nella camera si misurano le variazioni del volume polmonare;

- il *pletismografo a pressione costante*, in cui si rilevano le variazioni di volume nel gas contenuto nella camera indotte dalle variazioni del volume del torace durante la respirazione del paziente;

- il *pletismografo a pressione e volume costante*, attualmente viene utilizzato in maniera prevalente quest'ultimo sistema perché fornisce una maggiore quantità di dati che risultano più attendibili.

Con il pletismografo è possibile ottenere durante la respirazione del paziente con lo *shutter* chiuso sia tracciati pressione/pressione (P/P) che pressione/flusso (P/V).

I tracciati pressione/pressione (P/P) mettono in relazione le variazioni di pressione nel box con quelle registrate alla bocca del paziente ($\Delta P_{box}/\Delta P_{mo}$), e permettono di misurare il volume di gas toracico dalla formula $TGV = \cotangente \text{ dell'angolo } \alpha 1$ formato dalla sigmoide chiusa delle variazioni pressorie durante l'inspirazione e l'asse delle X (Figura 3).

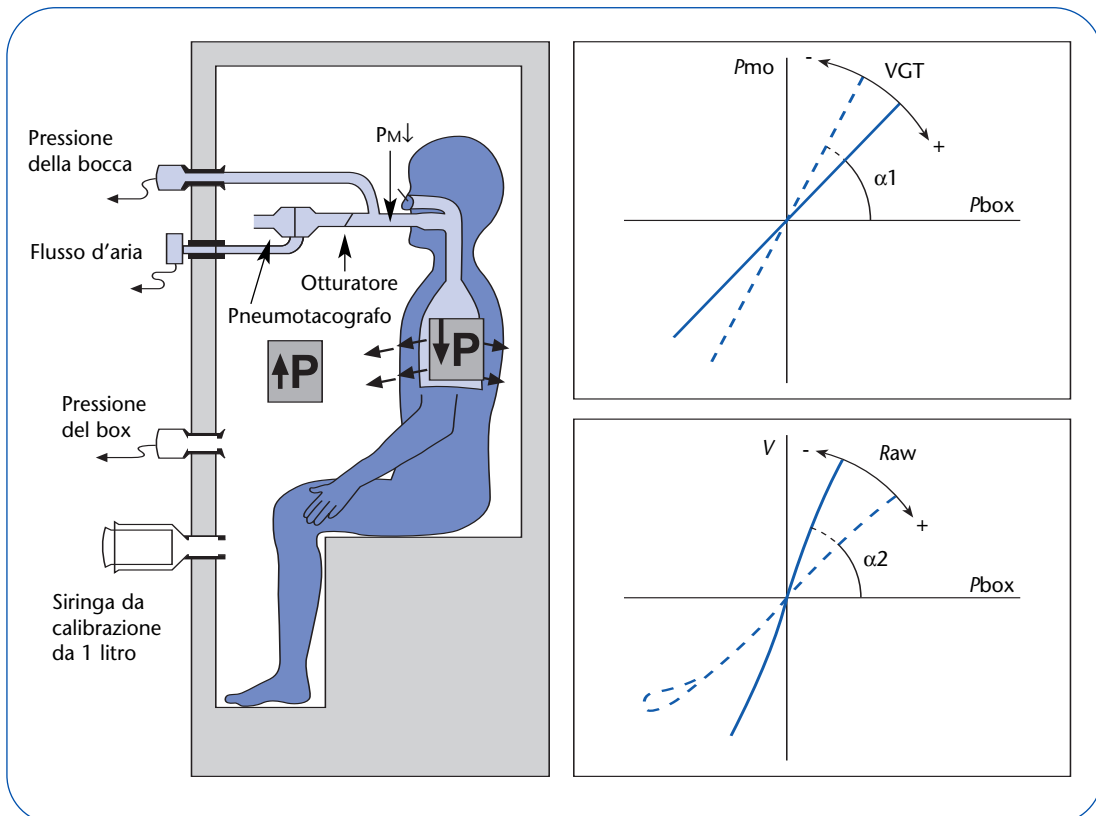


Figura 3 Schema del pletismografo corporeo con grafici per la misurazione di TGV e R_{aw} . **a**, grafico P_{mo}/P_{box} per la determinazione del TGV; **b**, grafico P_{box}/flusso per la determinazione delle R_{aw} . R_{aw} , resistenza delle vie aeree.

I tracciati pressione/flusso (P/F) mettono in relazione le variazioni pressorie registrate nel box con le variazioni del flusso d'aria a livello delle vie aeree ($\Delta P_{\text{box}}/\Delta V$). La misura della cotangente dell'angolo alfa2 formato dalla parte inspiratoria di quest'ultima sigmoide con l'asse delle X permette la valutazione delle resistenze delle vie aeree (R_{aw}). Le resistenze delle vie aeree vengono calcolate dal rapporto tra cotangente alfa2 e cotangente alfa1 (Figura 3).

La metodica di misurazione con il pletismografo corporeo dovrebbe seguire i seguenti step:

1. riscaldamento dell'apparecchiatura dopo l'accensione, per il tempo richiesto;
2. calibrazione quotidiana di flussi, volumi e pressione;
3. istruzione del paziente sulla modalità di esecuzione della prova in merito alle manovre respiratorie da compiere;
4. sistemazione del paziente all'interno della cabina in posizione seduta con boccaglio all'altezza della bocca, senza flessione o estensione del collo.
5. attesa del tempo necessario affinché le condizioni di temperatura e pressione si stabilizzino ed il paziente si rilassi;
6. respirazione tranquilla attraverso il boccaglio, con il naso chiuso da uno stringinaso, fino al raggiungimento del livello di fine espirazione (di solito dopo 3-10 atti respiratori);
7. attivazione dello *shutter* per 3-5 sec, quando il paziente respira a livello di FRC, ed esecuzione di una serie di respiri tranquilli, con le guance sostenute dalle mani, ad una frequenza compresa tra 20 e 30 atti al minuto (quiet breathing). Una frequenza respiratoria maggiore o minore può condurre ad errori. Un metronomo può essere usato per guidare il paziente in questa manovra;
8. registrazione di 3-5 manovre respiratorie tecnicamente soddisfacenti;
9. registrazione di almeno 3 valori di FRCplet con variabilità <5% per soddisfare il criterio della riproducibilità.

La FRC pletismografica (o TGV) può essere misurata con due manovre raccomandate per calcolare i volumi polmonari una volta che è stato determinato il livello di fine espirazione o end expiratory level (EEL):

a. la prima metodica, proposta dall'ERS consiste nel misurare l'ERV e l'ICV con un'unica manovra che segue la misura dell'FRC pletismografica (senza che il paziente si stacchi dal boccaglio prima di aver completato la manovra).

b. la seconda utilizza la manovra IC immediatamente dopo la misurazione della FRCplet per misurare la TLC.

Questo metodo può essere necessario in pazienti che hanno un'ostruzione severa o una severa dispnea, i quali non riescono a eseguire una misurazione della FRC con una manovra ERV come conseguenza della dispnea ed è più praticabile nel paziente pediatrico che riesce ad eseguire un EVC partendo da TLC.

Con la metodica pletismografica è possibile misurare con una sola prova costituita dalle 3 manovre respiratorie consecutive descritte sia l'FRC pletismografica, sia il TGV, e conseguentemente il VR ($\text{VR} = \text{FRC} - \text{ERV}$), e la TLC ($\text{TLC} = \text{FRC} + \text{IC}$). Le tre manovre da effettuare sono: a) respiro a volume corrente- b) quiet breathing con lo *shutter* chiuso e c) capacità inspiratoria + volume di riserva espiratoria con *shutter* aperto.

Valutazione dei volumi polmonari statici con le metodiche di diluizione dei gas polmonari

Il metodo della diluizione dell' N_2 o "wash-out dell'azoto"

I volumi statici e le capacità polmonari possono essere misurati con le metodiche di diluizione dei gas polmonari con lo pneumotacografo ed un analizzatore di gas (He o N_2). Esistono due metodi di diluizione: il *wash-in*, basato sulla misura della concentrazione di un gas inerte ($\text{He} = \text{elio}$) inspirato, ed il *wash-out*, basato sulla misura dell'emissione da parte del soggetto dell'azoto (N_2) polmonare espirato, utilizzando sistemi a circuito chiuso o aperto e tecniche a respiro singolo o multiplo.

La misura di FRC con *wash-out* dell'azoto, usando un circuito aperto, è stata descritta da Gerhardt (15) e si basa sul lavaggio dell' N_2 polmonare con O_2 100% e sul calcolo della FRC dai dati di volumi espirati e tempo necessario ad ottenere un lavaggio dell' N_2 pressoché completo.

Il sistema è costituito da uno pneumotacografo ed uno spettrometro di massa computerizzati capaci di acquisire i dati in linea ed integrare elettronicamente la concentrazione di N_2 con il volume esalato per creare, in tempo reale, un grafico della concentrazione di N_2 (curva del *wash-out* dell' N_2) sul monitor (Figura 4).

Durante il respiro a volume corrente, raggiunto uno stabile livello di fine espirazione viene attivata una valvola che permette al paziente di passare dal circuito aria ambiente alla respirazione di O_2 al

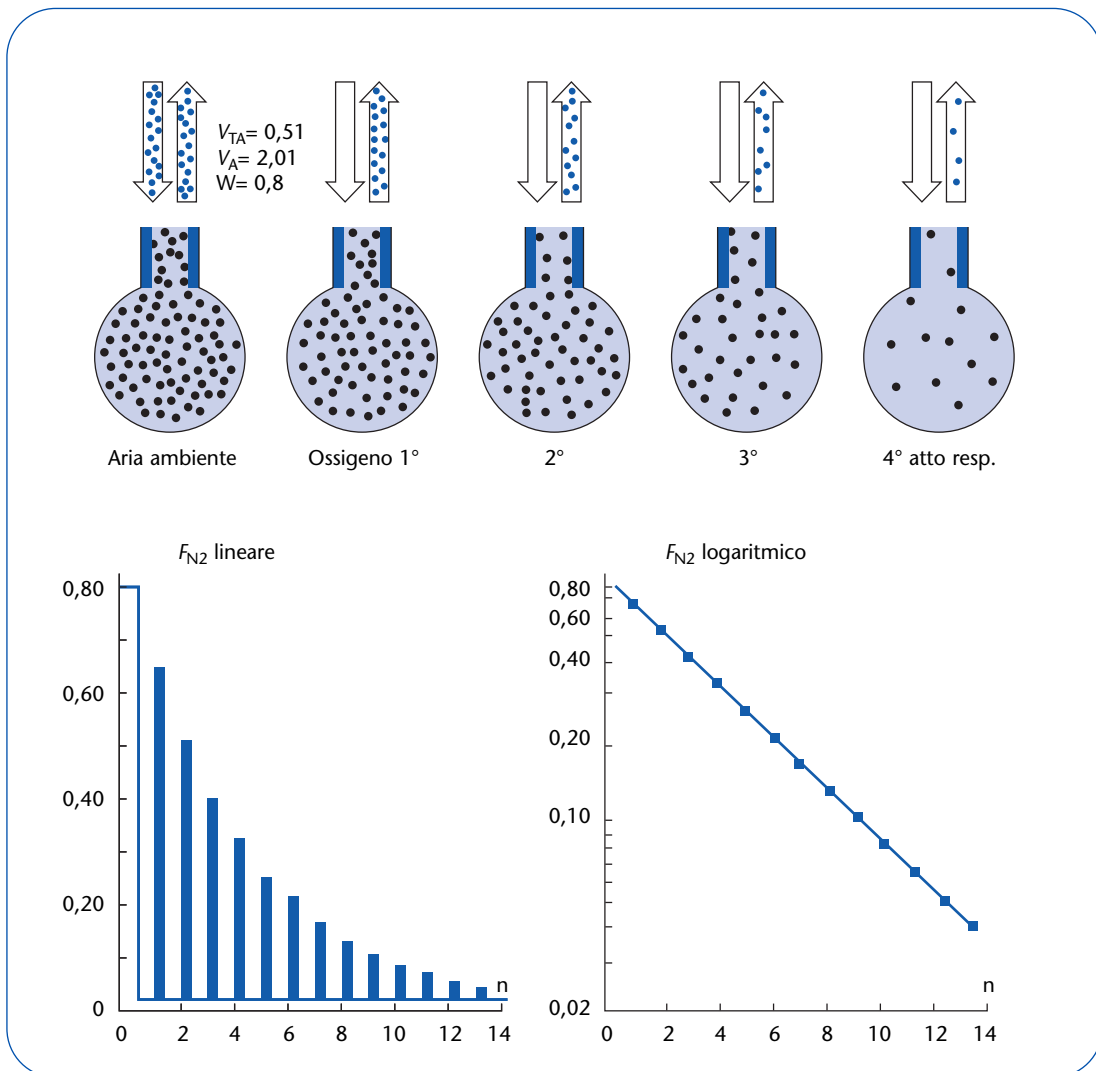


Figura 4 Principio del wash-out dell' N_2 e curva diluizione polmonare normale.

100%. L'inalazione di O_2 100% ed il conseguente wash-out polmonare dell' N_2 terminano nel momento in cui la concentrazione di N_2 è uguale o vicina a 0%. Il valore dell'FRC N_2 è calcolato automaticamente dal sistema (16).

Il test dovrebbe essere sospeso in presenza di una variazione $>1\%$ di N_2 nell'aria inspirata oppure in presenza di un improvviso grosso incremento di N_2 espirato, entrambe situazioni che denunciano una perdita dal boccaglio. Il test sospeso può essere ripetuto solo dopo un intervallo di 15 minuti in cui il paziente respira aria ambiente, per permettere la saturazione di N_2 del gas polmonare. In pazienti con ostruzione severa o malattie bollose il tempo di attesa tra test successivi dovrebbe essere di un'ora. Se si esegue più di una misurazione di FRC N_2 il

valore finale dovrebbe essere la media dei risultati tecnicamente accettabili che non variano oltre il 10%. Se si esegue una sola misurazione, il risultato del test dovrebbe essere interpretato con cautela.

Il procedimento del wash-out dell' N_2 consente di trarre alcune considerazioni sulla distribuzione intrapolmonare della ventilazione. La presenza di aree polmonari ipoventilate sarà denunciata da una discesa più lenta della concentrazione di N_2 e da un aumento del numero dei respiri e del volume ventilato necessari per ridurre la concentrazione dell' N_2 al valore di riferimento (Figura 5). Il volume cumulativo è un indicatore dell'asimmetria della distribuzione del gas inalato. Nelle patologie con sindromi restrittive e riduzione delle unità alveolari funzionanti si avrà una curva di eluizione

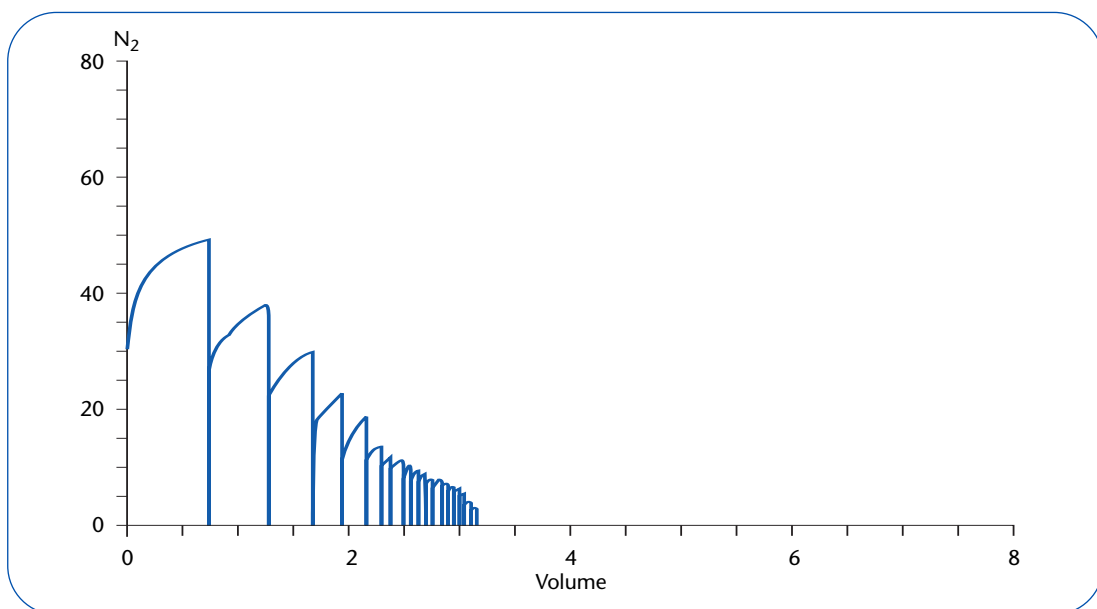


Figura 5 Curva di lavaggio dell'azoto polmonare (wash-out dell'N₂) con tempo di wash-out prolungato per aumento dell'FRC (s. ostruttiva o sovradistensiva).

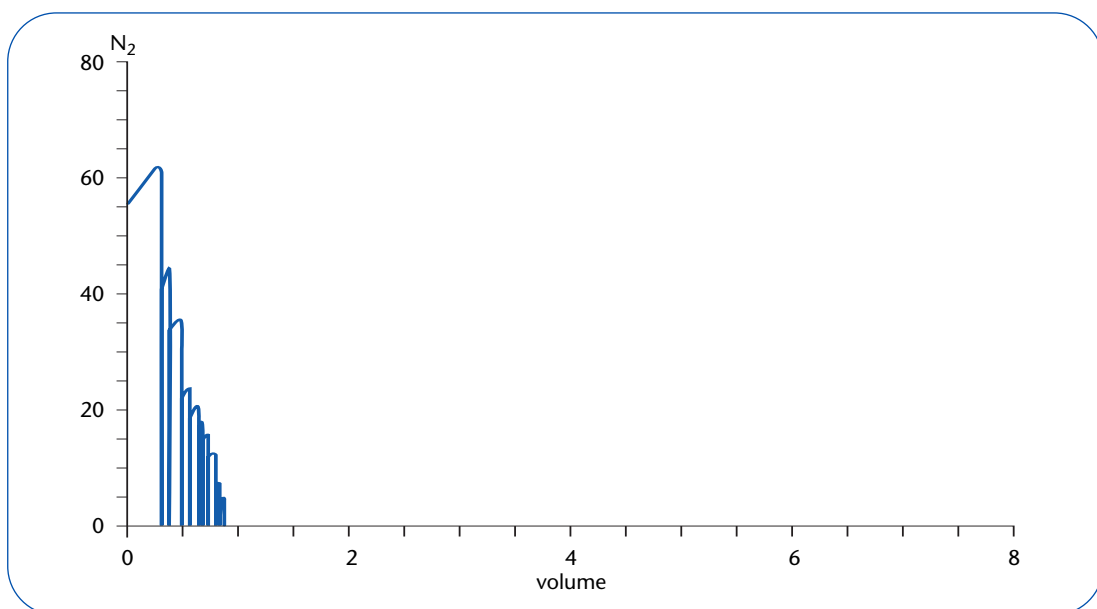


Figura 6 Curva di lavaggio dell'azoto polmonare (wash-out dell'N₂) con riduzione del tempo di wash-out per riduzione dell'FRC (s. restrittiva).

rapida con una riduzione del tempo e del numero degli atti respiratori per raggiungere il completamento del lavaggio polmonare (Figura 6).

Il metodo della diluizione dell'elio "wash-in dell'He"

La diluizione dell'elio è una delle tecniche più usate per determinare la FRC nei bambini molto piccoli (17). Il sistema deve includere un rapido ed

accurato analizzatore di elio, un assorbitore di CO₂, un assorbitore di vapore acqueo, una valvola miscelante, un serbatoio di O₂ ed He, una porta di entrata ed una di uscita dei gas, una efficiente pompa di circolazione che impedisca al bambino di respirare nuovamente ciò che ha esalato. Lo spirometro può essere collegato ad un boccaglio o ad una maschera facciale. La metodica di misurazione

prevede gli stessi accorgimenti che devono essere utilizzati per il *wash-out* dell' N_2 . La concentrazione di He è rilevata ogni 15 sec e l'equilibratura dell'He si considera completata quando la variazione di concentrazione è $<0,02\%$ per 30 sec. Una volta completata l'equilibratura di He il paziente è disconnesso al sistema. Il test raramente supera 10 minuti, perfino in pazienti con severe anomalie dello scambio gassoso (18). Per i bambini sono raccomandate almeno due misurazioni tecnicamente soddisfacenti.

Fattori determinanti i volumi polmonari

Le caratteristiche del parenchima polmonare funzionante, delle strutture bronchiali intratoraciche, la tensione superficiale delle unità respiratorie, la forza esercitata dai muscoli respiratori, i riflessi polmonari, le proprietà meccaniche ed elastiche delle vie aeree sono tra i più importanti fattori fisiologici in grado di condizionare i volumi polmonari. Numerose, inoltre, sono le cause genetiche, ambientali ed acquisite che possono condizionare e/o modificare il volume dei gas nel polmone e nelle vie aeree intratoraciche. È noto che i nativi in regioni ad altitudine elevata hanno capacità polmonare totale maggiore per una maggior crescita dei polmoni sotto lo stimolo ipossico cronico. È altrettanto noto che alcuni fattori ambientali durante la vita fetale (fumo materno) o perinatale (*distress* respiratorio, O_2T prolungata, ventilazione meccanica) o immediatamente post-natale (infezioni da VRS) possono compromettere lo sviluppo polmonare dando esito a sindromi disventilatorie croniche (19-22). È meno noto che esiste un'influenza genetica anche sulla crescita polmonare: infatti gemelli monozigoti hanno volumi polmonari più simili dei dizigoti. Alterazioni nella volumetria polmonare possono essere provocate anche dall'obesità (23).

Significato clinico delle alterazioni dei volumi e delle capacità polmonari (24)

Il *volume corrente* varia con il livello dell'attività fisica. Il limite inferiore di TV (fine espirazione) è determinato dal raggiungimento dell'equilibrio tra forze elastiche del parenchima polmonare e della gabbia toracica. Il prodotto del volume corrente \times la frequenza respiratoria dà la ventilazione polmonare minuto ($TV \times FR = VE$), che rappresenta un

parametro utile per la valutazione dell'adattamento respiratorio allo sforzo. Il TV aumenta in genere in corso di sindrome ostruttiva, non si modifica nelle sindromi restrittive da perdita di unità fisiologiche mentre si riduce nelle sindromi restrittive da perdita dell'elasticità polmonare. I valori di TV sono funzione del peso corporeo (circa 8-10 ml/Kg di p.c.).

La *capacità vitale inspiratoria*, la *capacità vitale espiratoria* e la *capacità vitale forzata* sono simili nei soggetti normali, mentre nei soggetti con sindrome ostruttiva la capacità inspiratoria può essere maggiore della capacità espiratoria ed ancor più della capacità forzata, poiché in questi soggetti la manovra espiratoria può produrre un collasso dinamico delle vie aeree limitando il flusso espiratorio.

La *capacità vitale*, i *volumi di riserva inspiratoria ed espiratoria* e la *capacità inspiratoria* si riducono in tutte le malattie polmonari che determinano perdita funzionale di parenchima (*polmoniti*, *atelectasie*, *ascessi*, *cisti*) o perdita di distensibilità polmonare come le fibrosi polmonari. Una diminuzione della capacità vitale può essere ricondotta anche a cause extrapolmonari. Fra queste le più importanti sono rappresentate dalla *paralisi centrale e periferica dei muscoli respiratori*, dalle *deformità della gabbia toracica o della colonna vertebrale*, da *versamenti o aderenze pleuriche*, da patologie addominali, che condizionano i movimenti del diaframma, quali *l'ascite o tumori sottodiaframmatici*. Anche le *malattie ostruttive delle vie aeree* possono causare una diminuzione della capacità vitale, soprattutto per aumento relativo del volume residuo. Pertanto una diminuzione della capacità vitale non può essere correttamente interpretata senza la contemporanea valutazione del volume residuo e della capacità polmonare totale.

Il *volume residuo* è misurabile indirettamente come differenza $FRC - ERV$. Il coefficiente di variazione intraindividuale è circa 8%, diminuisce nelle sindromi restrittive da perdita di unità funzionali mentre non si modifica in quelle dovute a perdita di elasticità ed aumenta nelle sindromi ostruttive.

La *capacità funzionale residua* è determinata dall'equilibrio tra le forze di retrazione elastica del polmone e quelle della gabbia toracica. L' FRC comprende il volume di gas ventilabile contenuto nel polmone alla fine di un'espirazione normale. Varia con la postura (diminuisce in posizione supina) e con l'età: costituisce il 40% di TLC nell'adulto, mentre nel neonato, in cui l' FRC è mantenuta dinamicamente con limitazione del flusso e della

durata dell'espiazione, è solo il 10%. Varia con l'attività fisica ed è ridotta negli obesi. La FRC diminuisce nelle sindromi restrittive ed aumenta in quelle ostruttive. La FRC pletismografica include compartimenti polmonari ventilabili e non ventilabili e fornisce risultati migliori rispetto al metodo del *wash-out* e della diluizione dei gas. Nei casi di ostruzione severa l'FRC pletismografica può essere sovrastimata quando la frequenza respiratoria durante gli atti a "shutter chiuso" supera i 60 atti/min, mentre nei pazienti con ostruzione severa o enfisema il vero valore di FRC è sottostimato dalla diluizione o dal *wash-out* per la presenza di aree polmonari non raggiungibili dal *wash-out* per occlusione delle piccole vie distrettuali.

Negli individui sani ci sono di solito minime differenze nella misura della FRC misurata con la diluizione dei gas/*wash-out* o con la pletismografia corporea. Comunque nei pazienti con malattie polmonari associate ad *air trapping*, soprattutto, gli studi indicano che l'FRCplet spesso supera la FRC misurata con la diluizione dei gas (3, 7).

La *capacità polmonare totale* (TLC) è calcolata indirettamente dalla somma fra la capacità vitale inspiratoria e volume residuo (TLC= IVC+VR) o dalla somma fra capacità inspiratoria e capacità funzionale residua (TLC= FRC + IC). La TLC diminuisce nelle sindromi restrittive mentre in quelle ostruttive aumenta solo nelle forme gravi.

Il *volume di gas toracico* (VTG) in assenza di zone aeree non ventilate (cisti aeree a contenuto gassoso escluse dalla ventilazione) corrisponde alla FRC. In presenza di aree non ventilate il TGV supera la FRC con *wash-out*, poiché tali volumi aerei vengono misurati solo con il metodo pletismografico e non con quello delle diluizioni polmonari dei gas. Il TGV diminuisce nelle sindromi restrittive ed aumenta nelle sindromi ostruttive.

Valori elevati del volume residuo (RV) e della capacità residua funzionale sono ritenuti indicativi di *air trapping* ovvero di sovradistensione polmonare. In caso di aumento anche della TLC l'indice di Motley è un parametro più attendibile.

L'*indice di Motley* è il rapporto percentuale fra il RV e la TLC (RV/TLC%), è la percentuale di TLC che rimane nel polmone dopo un'espiazione totale e forzata. Aumenta con l'età e nelle patologie polmonari con intrappolamento di aria (sindromi ostruttive e/o sovradistensive). L'Indice di Motley si modifica parallelamente al RV.

Indicazioni alla valutazione dei volumi polmonari

La valutazione dei volumi polmonari statici può trovare un'utile applicazione in tutte le malattie congenite od acquisite che, provocando limitazione ai flussi, riduzione del parenchima funzionale o dell'elasticità polmonare concorrono a provocare una compromissione funzionale respiratoria sia di tipo ostruttivo, che restrittivo. In prima istanza sono da ricordare le broncopneumopatie croniche e ricorrenti come l'asma, le broncopneumoniti ricorrenti, le bronchiectasie, l'atelettasia lobare e la fibrosi cistica. Una valida applicazione della volumetria polmonare può essere trovata anche nelle malformazioni congenite delle vie aeree e del parenchima polmonare caratterizzate da anomalie anatomiche delle strutture respiratorie quali ad esempio laringotracheomalacia, la broncomalacia, l'agenesia o l'ipoplasia polmonare, l'enfisema polmonare congenito, le cisti broncogene e le cisti adenomatose congenite polmonari. Un'applicazione secondaria della misura dei volumi polmonari è lo studio della funzionalità respiratoria nelle patologie muscolari, neurologiche o scheletriche che provocano una compromissione della funzionalità respiratoria (Tabella 2).

Tabella 2 Indicazioni alla misura dei volumi polmonari statici.

Malattie ostruttive		
	Patologie congenite	Tracheo broncomalacia Enfisema congenito Cisti broncogena
	Patologie acquisite	Asma BCP ricorrente Fibrosi cistica
Malattie restrittive		
Malattie del parenchima	Patologie congenite	Agenesia Ipoplasia Enfisema lobare Cisti congenita
	Patologie acquisite	Polmonite Fibrosi Bronchiectasie Pneumectomia Lobectomia
Malattie della parete toracica	Patologia Muscolare	Distrofie muscolari
	Patologia neuromuscolare	Amiotrofie spinali
	Patologia scheletrica	Malformazioni costali Distrofia toracica

Conclusioni

Possiamo concludere che lo studio dei volumi polmonari statici può essere utile sia per una caratterizzazione dei quadri disventilatori sia per identificare alcune patologie tipicamente restrittive (fibrosi polmonari e malattie interstiziali), ma

anche per una migliore valutazione delle anomalie funzionali intercritiche che possono essere correttamente identificate e trattate in molte malattie ostruttive e soprattutto nell'asma.

Bibliografia

1. Godfrey S, Bar-Yishay E, Avital A, Sprinter C. *What is the role of tests of lung function in the management of infants with lung disease?* *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 1-9.
2. ACCP/ATS Joint Committee. *Pulmonary terms and symbols*. *Chest* 1975; 67: 583-593.
3. Quanjer PH, Sly PD, Stocks J. *Respiratory function measurement in infants: symbols, abbreviation and units*. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 2-11.
4. Quanjer PH, Stocks J, Polgar G, et al. *Compilation of reference values for lung function measurements in children*. *Eur Respir J* 1989; 2: 184s-261s.
5. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. *Lung volumes and ventilatory flows. Report Working Party "Standardization of Lung Function Tests", European Community for Steel and Coal and European Respiratory Society*. *Eur Respir J* 1993; 6: 5-40.
6. Stocks J, Quanjer PH. *Reference values for residual volume and total lung capacity. ATS workshop on lung volume measurements. Official statement of the European Respiratory Society*. *Eur Respir J* 1995; 8: 492-506.
7. American Thoracic Society. *Lung function testing: selection of reference values and interpretation strategies*. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-1218.
8. Zapletal A, Samanek M, Paul T. *Lung function in children and adolescents*. In: Herzog H (eds). "Progress in respiration research". Praga: 1987; 4-12.
9. American Thoracic Society. *Standardization of spirometry. 1994 update*. *Am Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-1136.
10. Tepper RS, Morgan WJ, Wrigth A, Taussing LM. *Physiologic growth and development of the lung during the first year of life*. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 513-519.
11. McCoy KS, Castile RG, Allen ED, et al. *Functional residual capacity (FRC) measurements by plethysmography and helium dilution in normal infants*. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19: 282-290.
12. Coates AL, Peslin R, Rodenstein D, Stocks J. *Measurement of lung volumes by plethysmography*. *Eur Respir J* 1997; 10: 1415-1427.
13. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. *ATS/ERS Task Force: Standardization of the measurement of lung volumes*. *Eur Respir J* 2005; 26: 511-522.
14. NHLBI workshop. *Consensus statement on measurement of lung volume in humans*. www.thoracic.org/adobe/lungvolume.pdf Date last update: 30 december 2003. Date last accessed: 19 July 2005.
15. Gerhardt T, Henre D, Bancalari E, Watson H. *A simple method for measuring functional residual capacity by N2 washout in small animals and newborn infants*. *Pediatr Res* 1985; 19: 1165-1169.
16. Eber E, Steinbrugger B, Modl M, et al. *Lung volume measurements in wheezy infants: comparison of plethysmography and gas dilution*. *Eur Respir J* 1994; 7: 1988-1994.
17. Hanrahan JP, Tager IB, Castile RG, et al. *Pulmonary function measures in healthy infants. Variability and size correction*. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1127-1135.
18. Brown R, Enright P, Leight D. *Multiple-breath helium dilution measurements of lung volumes in adults*. *Eur Respir J* 1998; 11: 246-255.
19. Motoyama EK, Fort MD, Klesh KW, et al. *Early onset of airway reactivity in premature infants with bronchopulmonary dysplasia*. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 50-57.
20. Mallory GB Jr, Chaney H, Mutich RL, Motoyama EK. *Longitudinal changes in lung function*

during the first three years of premature infants with moderate to severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1991; 11: 8-144.

21. Mallory GB, Motoyama EK, Koubourlis AC, et al. *Bronchial reactivity in infants in acute respiratory failure with viral bronchiolitis.* *Pediatr Pulmonol* 1989; 6: 253-259.

22. Young S, LeSouef PN, Geelhoed GC, et al. *The influence of family history of asthma and parental*

smoking on airway responsiveness in early infancy. *N Engl J Med* 1991; 324: 1168-1173.

23. Gaultier C, Crapo RO. *Effects of nutrition, growth hormone disturbance, training, altitude, and sleep on lung volumes.* *Eur Respir J* 1997; 10: 2913-2919.

24. Cotes JE. *Lung function: assessment and application in medicine.* 5th edition. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1993.

Marcello Verini*, Angiolina Nicodemo*, Angela D'Arcangelo*, Sabrina Di Pillo*, Enrico Lombardi**

* Servizio di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria, Clinica Pediatrica, Università di Chieti; ** Servizio di Broncopneumologia, Centro di Allergologia e Broncopneumologia Pediatrica, Clinica Pediatrica 2^a, Ospedale Pediatrico "Anna Meyer", Firenze

La responsività bronchiale farmacologica

Pharmacological bronchial responsiveness

Parole chiave: iperreattività bronchiale (IRB), test di provocazione bronchiale (TPB), test alla metacolina (MChTest), test di broncodilatazione (TBD)

Key words: *bronchial hyperreactivity (BHR), bronchial provocation tests (BPT), metacholine challenge test (MChTest), bronchodilation test (BDT)*

Riassunto. I test di provocazione bronchiale sono una metodica di studio attualmente insostituibile nella valutazione funzionale del soggetto con asma. Essi permettono di documentare la presenza di iperreattività bronchiale aspecifica, di quantificarne il grado, e di monitorizzare l'efficacia delle terapie. Tra i vari test farmacologici proposti e studiati, quello con la metacolina ed il test di broncodilatazione sono ormai entrati nei protocolli operativi per l'asma anche in età pediatrica.

Accettato per la pubblicazione il 19 maggio 2006.

Corrispondenza: Dott. Marcello Verini, U.O.S. di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria, Clinica Pediatrica - Università di Chieti - Ospedale Clinicizzato Colle dell'Ara, Via dei Vestini, 66100 Chieti; e-mail: mverini@interfree.it

Introduzione

L'iperresponsività bronchiale è un reperto comune in numerose malattie dell'apparato respiratorio, è presente nella quasi totalità dei pazienti asmatici ed è riscontrabile, con minore frequenza, anche nella rinite, nella laringite, nella sinusite, nella fibrosi cistica, nella discinesia ciliare ed in bambini che hanno subito un danno polmonare in epoca neonatale, nelle prime fasi dello sviluppo polmonare. L'iperresponsività bronchiale può essere definita come l'aumentata responsività dei bronchi e delle vie aeree a vari stimoli fisici, chimici e farmacologici, irritativi o flogistici, condizionata da un'eccessiva contrattilità della muscolatura liscia, dall'aumento del tono broncomotore e da un'accentuata tendenza alla flogosi bronchiale (con edema della mucosa ed ipersecrezione). Tale risposta si ha negli asmatici per stimoli subliminali che non provocano gli stessi effetti nei soggetti sani. Essa è geneticamente determinata, ma anche modificabile da fattori ambientali.

Diversi sono i meccanismi fisiopatogenetici documentati e chiamati in causa come induttori o

effettori di IRB (*Figura 1*) (1). L'iperresponsività bronchiale può variare nel tempo nello stesso soggetto con aumento nei periodi di riacutizzazione della patologia respiratoria e diminuzione durante i trattamenti antinfiammatori. Numerosi infatti sono i fattori che possono modulare il livello di responsività bronchiale: stimoli flogistici dovuti alle infezioni respiratorie; la flogosi allergica con il rilascio dei mediatori chimici correlati (istamina, leucotrieni, prostaglandine e fattori chemiotattici); l'inalazione di elevate concentrazioni di O₂ o di CO₂; l'inalazione di irritanti fisici quali l'aria fredda, la nebbia, le polveri inerti o il fumo di sigaretta; l'inalazione degli irritanti chimici quali l'anidride solforosa, gli isocianati e l'ozono; inoltre anche stimoli meccanici quali l'iperventilazione durante l'attività fisica e le manovre respiratorie massimali possono stimolare o provocare l'aumento dell'IRB.

I fattori induttori e modulatori di IRB possono essere distinti in diretti o indiretti (*Tabella 1*) a

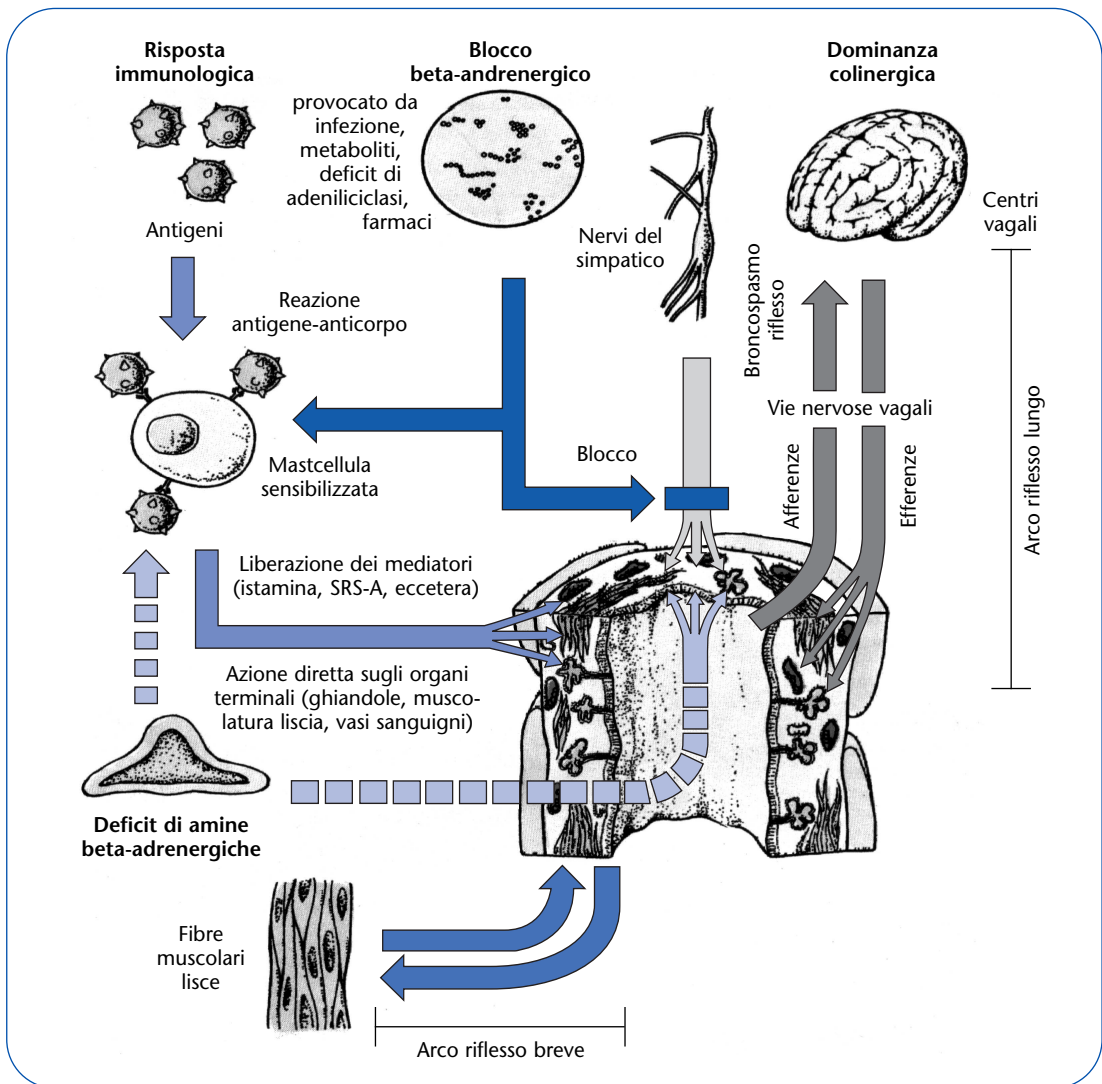


Figura 1 Meccanismi patogenetici della iperresponsività bronchiale. SRS-A, sostanza a reazione lenta

seconda che agiscono direttamente sulle cellule effetttrici (muscolo liscio, endotelio, cellule mucipare) o indirettamente attraverso cellule intermediarie (mastociti, cellule neuronali, cellule epiteliali) (Figura 2).

I test di provocazione bronchiale farmacologica

La valutazione della responsività bronchiale può essere effettuata mediante i test di provocazione bronchiale misurando la risposta delle vie aeree, in termini di variazioni dei test funzionali indicativi del calibro delle stesse all'esposizione a stimoli broncostruttivi fisici o farmacologici (2, 3).

I test di provocazione bronchiale possono essere effettuati con varie metodiche e differenti stimoli, specifici o aspecifici (Tabella 2). Le diverse metodiche di provocazione bronchiale differiscono tra loro per tipo di stimolo utilizzato, meccanismo fisiopatologico della risposta, e metodologia di esecuzione del test. Gli agenti farmacologici (metacolina, istamina, broncodilatatori) agiscono prevalentemente sul muscolo

Tabella 1 Stimoli broncostrittori.

Stimoli diretti	Stimoli indiretti
Acetilcolina Metacolina Carbacolo Istamina Prostaglandine (PGD2)	Adenosina Tachikine Bradikine Metabisolfito Propanololo Esercizio fisico AS non isotonico Iperventilazione

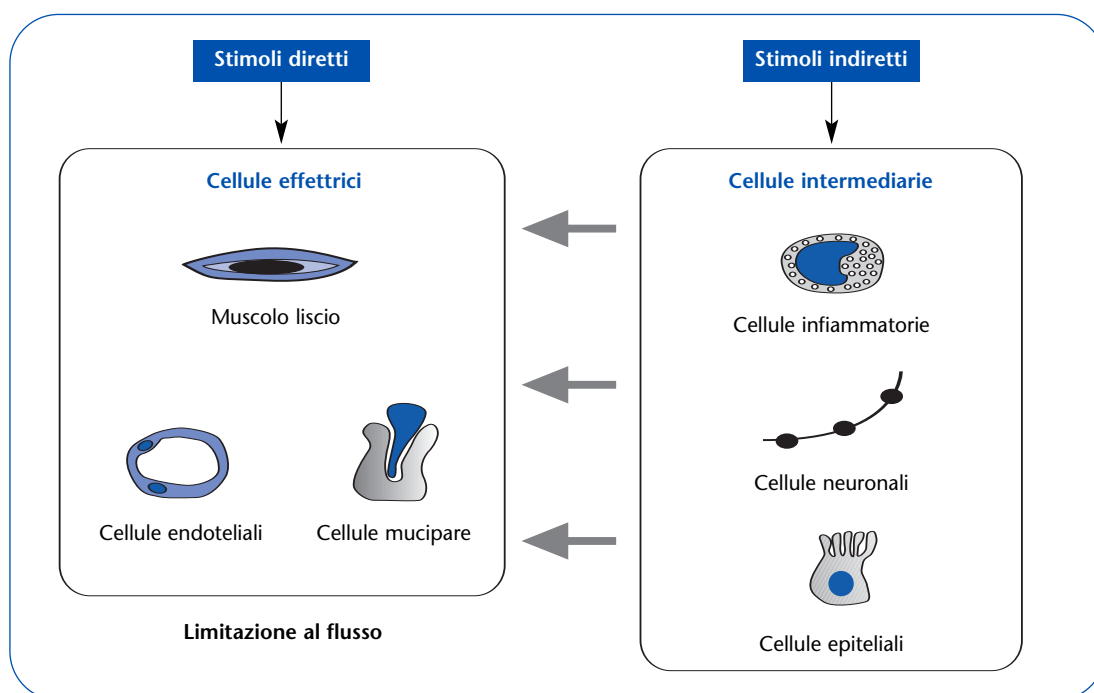


Figura 2 Meccanismi patogenetici degli stimoli broncostruttivi.

liscio, gli allergeni stimolano la flogosi allergica e gli agenti fisici (esercizio, aria fredda/secca, soluzioni ipertoniche) provocano una risposta flogistica e neuromediata con coinvolgimento anche della muscolatura liscia bronchiale (4).

I problemi pratici relativi all'esecuzione di un test di provocazione bronchiale riguardano: la scelta del tipo di test; la scelta del parametro di funzionalità respiratoria più efficiente per la misura della responsività bronchiale; la valutazione della risposta.

La scelta del tipo di test è condizionata in genere dall'utilizzo che se ne vuole fare. I test di provocazione farmacologici con metacolina, con analisi della curva dose-risposta, sono i più standardizzati e più adatti a fini diagnostici e di ricerca. I test di broncoreversibilità con farmaci broncodilatatori ed i test di provocazione che usano stimoli fisici (esercizio/aria fredda/nebbia/soluzioni ipertoniche) che mimano stimoli broncostrittori naturali, vengono utilizzati più frequentemente per la gestione del follow-up clinico del paziente (5). I test di provocazione bronchiale con allergeni non sono quasi mai necessari nella pratica clinica, vengono utilizzati solo a scopo di ricerca.

La prerogativa dei test di provocazione bronchiale non si compendia semplicemente nella capacità di discriminare i soggetti con IRB rispetto ai normali o nel quantificare l'entità della compromissione funzionale in termini clinici e prognostici, ma soprattutto nel

consentire di caratterizzare gli aspetti fisiopatologici della compromissione del microambiente bronchiale ricostruendone i momenti causali ed evolutivi, premessa indispensabile per un razionale approccio terapeutico (6). Esistono numerosi lavori in letteratura che hanno paragonato i risultati dello studio della responsività bronchiale in soggetti asmatici, soprattutto in età pediatrica, sottoposti a differenti stimoli broncoprovocativi (7, 8). I test di provocazione bronchiale che utilizzano stimoli farmacologici sono basati sulla somministrazione per via inalatoria di agenti farmacologici quali sostanze colinergiche, soprattutto la metacolina o l'istamina e

Tabella 2 Test di provocazione bronchiale.

Stimoli meccanici

Test dell'iperventilazione (manovre respiratorie massimali)
 Test con esercizio fisico (corsa libera, tappeto ruotante, cicloergometro)

Stimoli fisici

Test con nebbia ultrasonica di H₂O
 Test con iperventilazione di aria fredda
 Test con inalazione di soluzione salina ipertonica

Stimoli farmacologici

Istamina, metacolina, carbacholo, adenosina, propranololo.

meno frequentemente prostaglandine (PGF₂alfa), beta-bloccanti (propranololo) e adenosina. Il meccanismo d'azione è diverso a seconda del farmaco impiegato. L'istamina agisce sia direttamente sui recettori specifici delle fibre muscolari sia indirettamente sui recettori irritativi attivando così il riflesso vagale. La metacolina invece agisce operando a livello dei recettori postgangliari parasimpatici (muscarinici), determinando cioè la contrazione delle fibre muscolari in modo diretto. La PGF₂alfa opera direttamente sulla muscolatura bronchiale probabilmente attivando un recettore specifico. Induce inoltre ipersecrezione bronchiale e, nei soggetti asmatici, un riflesso vagale, non dimostrabile nei soggetti normali. Il propranololo, invece, agisce sui recettori come beta-bloccante.

Questi agenti farmacologici sono in grado di provocare broncospasmo sia nei soggetti normali che negli asmatici. La differenza fra queste due categorie di soggetti consiste nella sensibilità, essendo necessaria per i sani una quantità di farmaco fino a 100-1.000 volte superiore a quella necessaria negli asmatici per ottenere un'ostruzione respiratoria significativa (9). Per l'attendibilità e la riproducibilità dei test di provocazione bronchiale con farmaci è essenziale l'accuratezza nella misura della dose erogata, considerato che le metodiche protocollate dall'ERS e dall'ATS, fanno riferimento alla dose erogata, e che la sua riproducibilità dipende dalle caratteristiche del nebulizzatore. In teoria, l'aerosol ideale deve avere una buona corrispondenza tra dose erogata (alla bocca del paziente) e dose polmonare (depositata nelle vie aeree periferiche) e deve quindi essere costituito per il 95% da particelle di diametro compreso tra 1 e 5µ. Tuttavia va rilevato che la sede ottimale di deposizione degli aerosol nel caso di test di provocazione bronchiale non necessariamente si trova a livello periferico: i recettori colinergici, ad esempio, si trovano a livello della muscolatura liscia dei grossi e medi bronchi mentre sono praticamente assenti nei bronchioli terminali. Anche per l'istamina una deposizione a livello delle grandi vie aeree è più efficace nell'indurre broncostruzione, ciò corrisponde presumibilmente ad una maggiore concentrazione di recettori. Per quanto riguarda l'influenza del pattern respiratorio del paziente, l'ostruzione delle vie aeree del soggetto in esame non influenzerebbe essenzialmente la risposta ai farmaci. Una lieve ostruzione con FEV₁ (volume di aria espirata nel 1° secondo) tra l'85% ed il 70% dei valori teorici determina una distribuzione prevalentemente centrale dell'aerosol. Per evitare la

deposizione dell'aerosol nelle prime vie aeree è opportuno, inoltre, che il flusso inspiratorio sia compreso tra 0,5 e 1 l/sec.

Il test di provocazione con metacolina

La metacolina è un derivato sintetico all'acetilcolina in grado di provocare, somministrato per via inalatoria, broncostruzione stimolando direttamente i recettori muscarinici della muscolatura liscia bronchiale. Il meccanismo d'azione molecolare della metacolina consiste nella stimolazione dei recettori muscarinici tipo M3 con attivazione dei meccanismi intracellulari del rilascio del Ca dal reticoloendoplasmico e conseguente attivazione della contrazione muscolare (10) (Figura 3). La metacolina è più resistente all'azione delle colinesterasi e delle pseudocolinesterasi rispetto all'acetilcolina, è priva di effetto nicotinico, a differenza del carbacolo, ed è inibita dall'atropina e dai suoi analoghi. Tali caratteristiche, specificità recettoriale con azione selettiva sulla muscolatura liscia bronchiale, cumulatività degli effetti locali ed assenza di effetti collaterali gravi, ne fanno il farmaco più usato e studiato per i test di provocazione bronchiale farmacologica.

Il test di provocazione bronchiale con metacolina è l'unico test di provocazione farmacologica ad essere stato validato dalle due società scientifiche più autorevoli in pneumologia: l'European Respiratory Society (3) e l'American Thoracic Society (11). La metacolina, inoltre, è meglio tollerata dell'istamina, che può provocare qualche effetto collaterale, e pertanto più utile anche negli studi epidemiologici su soggetti normali in cui è necessario somministrare dosi elevate per raggiungere la soglia di risposta (7).

Indicazioni e controindicazioni per il test con metacolina

Il test di provocazione farmacologica con metacolina può essere effettuato sia a fini diagnostici, che a scopo di ricerca ed è stato studiato anche per monitorizzare la risposta terapeutica nei soggetti con asma. Le controindicazioni all'esecuzione dell'MChTest differiscono sensibilmente secondo gli statement dell'ERS o dell'ATS. Il livello di funzionalità respiratoria al di sotto del quale l'MChTest è controindicato è controverso. Secondo Sterk e Tashkin e coll., un FEV₁ basale < il 60% o il 70% del teorico negli adulti viene considerato come una controindicazione relativa (12). Il Second National Asthma Expert Panel Report del 1997 (13) ha proposto un FEV₁<65% del teorico, come criterio per la controindicazione relativa (il 50% dei 40 esperti però

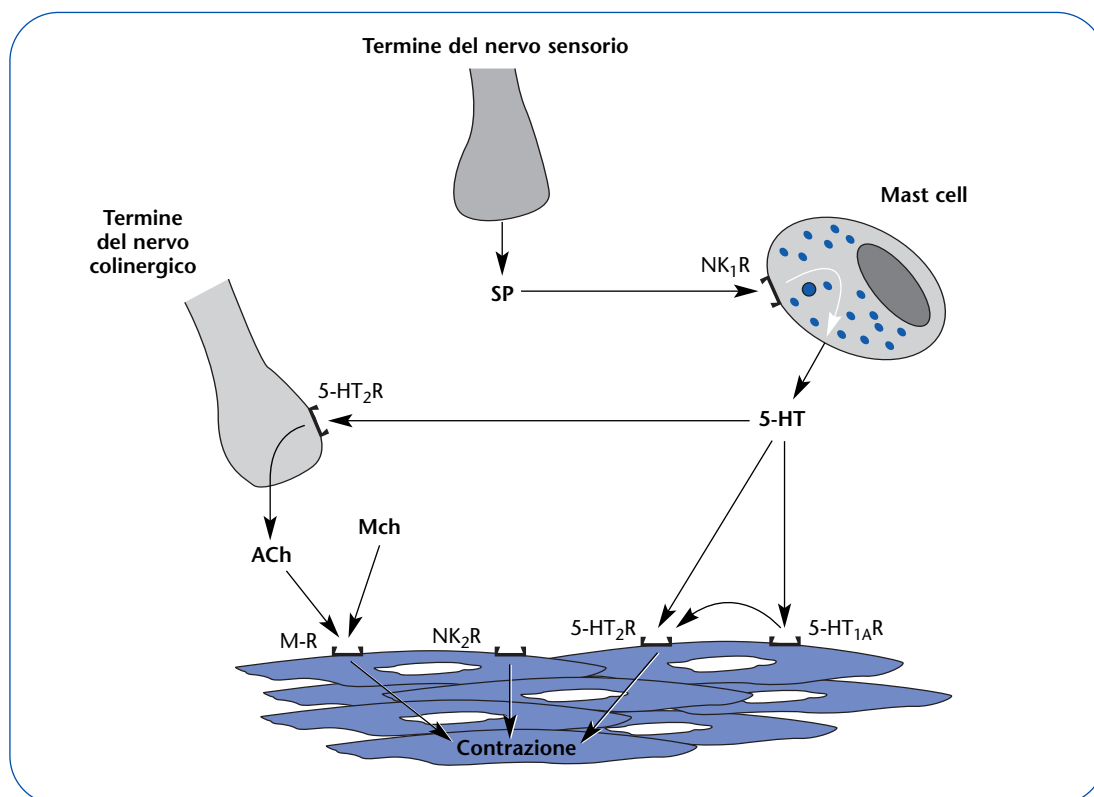


Figura 3 Meccanismo di azione della metacolina tra sistema paraventricolare, SNANC (Sistema Non Adrenergico Non Colinergico) e cellule infiammatorie. Modificato da Joos et al., *Allergy* 2000; 55: 321.

considera un $FEV_1 < 70\%$ del teorico come una controindicazione; il 20% utilizza un cut-off del 60% ed il 20% dell'80% del teorico).

Per quanto riguarda l'età pediatrica, non esistono Linee Guida in letteratura, ma è "opinione degli esperti" che l'MChTest deve essere effettuato in condizioni cliniche buone, in assenza di sintomi, dopo almeno 2 settimane da un'infezione respiratoria, in assenza di ostruzione delle vie aeree ($FEV_1 > 80\%$ del teorico) senza assunzione di farmaci per un tempo congruo (Tabella 3) e sempre alla stessa ora del giorno per evitare l'influenza del ritmo circadiano. L'asma acuto è una controindicazione assoluta temporanea mentre le cardiopatie gravi, l'epilessia e l'ipertensione sono controindicazioni relative allo stato clinico del paziente (14).

Anche nei pazienti che non presentano controindicazioni assolute o relative all'esecuzione del test con MChTest possono essere riportati sintomi transitori quali tosse (25%), lieve dispnea (21%), wheezing (10%), costrizione toracica e, più raramente, cefalea (2%) e vertigini (6%). La compromissione della funzionalità respiratoria che si ha durante il test è sempre spontaneamente e velocemente reversibile.

Cockcroft afferma di non aver mai riportato effetti collaterali seri in oltre 2.000 test alla metacolina effettuati nella sua Divisione di Malattie Respiratorie (15). L'ATS comunque consiglia di somministrare sempre un farmaco beta₂-stimolante (salbutamolo alla dose di 200 mcg), alla fine del test. Non sono stati descritti rischi rilevanti per il personale esecutore del test purché non affetto da iperreattività bronchiale.

Le metodiche di esecuzione del test alla metacolina

L'MChTest viene effettuato somministrando per via inalatoria dosi o concentrazioni progressivamente crescenti del farmaco ed analizzando le variazioni funzionali indotte da ogni somministrazione sui test di funzionalità respiratoria utilizzati. Le metodiche di somministrazione ed inalazione più frequentemente utilizzate sono quelle protocollate dall'ERS e dall'ATS e sono essenzialmente due: la *metodica dell'inalazione continua a volume corrente* e la *metodica dosimetrica*. Il protocollo dell'ERS prevede che il test alla metacolina venga fatto precedere dall'inalazione di un aerosol di soluzione tampone per valutare l'entità della responsività

Tabella 3 Tempo di wash-out farmacologico ideale per i test di provocazione bronchiale farmacologica.

Test di provocazione bronchiale farmacologica	Tempo di wash-out
Beta ₂ -inalatori a breve durata (salbutamolo, fenoterolo, terbutalina)	8 h
Beta ₂ -inalatori a media durata (procaterolo, clenbuterolo)	24 h
Beta ₂ -inalatori a lunga durata (salmeterolo, formoterolo)	48 h
Teofillina pronta	12 h
Teofillina intermedia	24 h
Teofillina long-acting	48 h
Standard beta ₂ -per OS	12 h
Long-acting beta ₂ per OS	24 h
Sodio cromoglicato	8 h
Nedocromile sodico	48 h
Cetirizina	3 giorni
Antileucotrieni	24 h
Caffè, tè, cioccolato	giorno di studio

aspecifica alla soluzione che deve essere considerata per il calcolo della responsività al farmaco. La caduta del FEV₁ dopo soluzione tampone non deve superare il 20% del valore basale per poter iniziare il test con la metacolina. Il protocollo dell'ERS (3) prevede obbligatoriamente lo step della soluzione tampone mentre l'ATS non considera questo step obbligatorio (11).

Con ambedue le metodiche è possibile costruire delle curve dose/risposta con calcolo della PD (Dose provocativa) o concentrazione/risposta con calcolo della PC (Concentrazione provocativa) ed è possibile convertire i risultati espressi in PD in PC e viceversa conoscendo l'output del nebulizzatore. La metodica dosimetrica che prevede manovre inspiratorie forzate che hanno effetto broncodilatatore, almeno nei soggetti normali, non sembra la più adatta a scopi epidemiologici. Negli asmatici, invece, con ambedue le metodiche di esecuzione del test alla metacolina si ottengono risultati sovrapponibili e riproducibili negli stessi soggetti. La metodica dosimetrica richiede maggiore collaborazione da parte del paziente e pertanto non sembra la più agevole in età pediatrica (16).

Criteria di valutazione del test alla metacolina

L'analisi della risposta al test di provocazione bronchiale con metacolina prevede:

1. la scelta del test funzionale più idoneo per obiettivare la risposta broncostruttiva;
2. il valore di cut-off per i test funzionali utilizzati per identificare la risposta patologica;
3. il significato dei parametri che analizzano l'MChTest ottenibili dalla curva dose-risposta o concentrazione/risposta. Tali parametri sono: la dose o la concentrazione soglia, o provocativa (PD o PC), il rapporto dose/risposta (DRR= Dose Reponse Ratio), la pendenza della curva dose-risposta (DRS= Dose Reponse Slope) e la risposta massimale (RM) ottenibile;
4. i valori di cut-off dei parametri che analizzano l'MChTest che permettono di discriminare tra normoresponsivi ed iperresponsivi.

Per quanto riguarda la scelta del test funzionale da utilizzare per obiettivare la risposta delle vie aeree il test funzionale considerato "gold standard" è il FEV₁ ottenuto dalla migliore di 3 consecutive manovre di capacità vitale forzata (MCFV) che soddisfino i criteri di attendibilità ERS o ATS. Come valore di riferimento basale per il calcolo della caduta percentuale va preso (secondo l'ERS) il valore di FEV₁ dopo tampone. In questo modo si riesce a separare la responsività al solo farmaco (metacolina) da quella al farmaco + soluzione tampone (che si avrebbe se si considerasse come riferimento basale il FEV₁ prima della soluzione tampone).

Nei soggetti non in grado di effettuare una spirometria attendibile (bambini parzialmente collaboranti) l'ATS suggerisce la possibilità di utilizzare come parametri le resistenze respiratorie determinate con il metodo *pletismografico* (Raw= Resistenze delle vie aeree) o meglio le *conduttanze specifiche delle vie aeree* (sGaw), che variano linearmente rispetto ai volumi polmonari, oppure le resistenze respiratorie misurate con altre metodiche che non richiedono la collaborazione come le *resistenze con interruzione del flusso* (R_{ini}) o con il *metodo oscillometrico forzato* (RFOT). Un altro test funzionale proposto in alternativa, sempre in soggetti non collaboranti (soprattutto nel bambino piccolo non collaborante- soprattutto neonati o lattanti- ma anche nell'adulto) è quello della *misurazione della pressione parziale di O₂ per via transcutanea* (PtcO₂) con ossimetria pulsatile digitale. Per quanto riguarda i valori di cut-off dei test funzionali utilizzati per obiettivare l'ostruzione bronchiale,

variano secondo il test e vengono calcolati in base ai coefficienti di variabilità intraindividuale per il test stesso nella popolazione sana. I limiti oltre i quali possiamo individuare un'ostruzione significativa sono: 20% per il FEV_1 , 35% per le resistenze respiratorie (R_{aw} , R_{int} , RFOT) e per le conduttanze specifiche ($sGaw$), 40% per i flussi espiratori forzati (MEF50) e 10% per la pressione parziale di O_2 transcutanea (pO_2TC) (18).

Per quanto riguarda l'analisi dei parametri della curva dose-risposta bisogna dire che la dose totale o la concentrazione di metacolina inalata in grado di determinare una riduzione del parametro funzionale utilizzato al di sotto della percentuale prescelta viene indicata come dose o concentrazione provocativa (PD o PC) ed indica la soglia di "sensibilità bronchiale" del soggetto. Ovviamente la PD e la PC variano in rapporto al test funzionale utilizzato:

- PD20 e PC20 per il FEV_1 indicano rispettivamente la dose o la concentrazione che hanno provocato una caduta del 20% del FEV_1 ;

- PD35 e PC35 per le resistenze (R_{aw} , R_{int} , RFOT) e le conduttanze (Gaw) indicano la dose o la concentrazione che hanno provocato un aumento delle resistenze o una diminuzione delle conduttanze del 35%;

- PD40 e PC40 per il MEF indicano rispettivamente la dose o la concentrazione che hanno provocato una caduta del 40%;

- PD10 e PC10 per la $PTCO_2$ rispettivamente la dose o la concentrazione che ha determinato una caduta del 10% della pressione transcutanea di O_2 . La PD e la PC in pratica devono essere calcolate per estrapolazione dalla curva dose-risposta, che viene costruita ponendo in ascissa il logaritmo della dose cumulativa, o delle concentrazioni successive di metacolina, ed in ordinata la variazione percentuale del test funzionale esaminato. Poiché è facilmente comprensibile che quasi mai le dosi e/o le concentrazioni somministrate provocano una variazione esattamente uguale a quella prefissata per il test considerato, il calcolo della PD o della PC può costituire un problema se non si dispone di un programma automatizzato e pertanto alcuni autori preferiscono usare il rapporto tra dose (o concentrazione) e la prima risposta patologica ottenuta, che ovviamente deve superare per definizione i valori di cut-off prefissati (dose reponse ratio= DRR). La pendenza della curva dose-risposta (dose reponse slope= DRS) esprime invece la velocità con cui si verifica l'ostruzione bronchiale nel soggetto sottoposto al test, ossia la "reattività bronchiale" del soggetto. Si dovrebbero usare pertanto i termini di "ipersensibilità" bronchiale quando la soglia (PD o PC) è inferiore ai limiti di normalità e di "iperreattività" quando l'andamento della curva dose-risposta

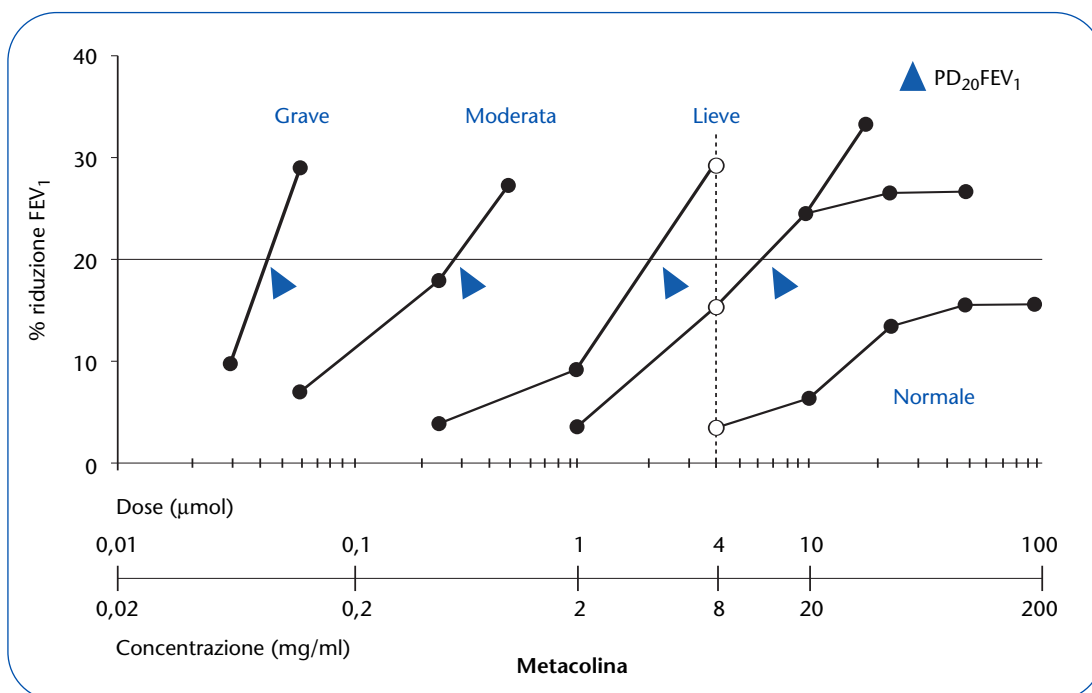


Figura 4 Gravità della reattività bronchiale secondo la curva dose/risposta alla metacolina.

assume una pendenza anomala più o meno ripida diversa da quella dei soggetti normali (Figura 4). Iperreattività e ipersensibilità non sono sempre associate tra loro e possono variare indipendentemente l'una dall'altra. È possibile avere pendenze diverse della curva con soglie identiche e soglie diverse con la stessa pendenza, come illustrato negli esempi delle figure 5 e 6.

Ovviamente le due variabili (soglia e pendenza) possono esprimere due aspetti clinici differenti: la prima la sensibilità a stimoli subliminali, la seconda la gravità della risposta della risposta broncostruttiva. McFadden considera l'ipersensibilità infiammazione-dipendente e l'iperreattività tono-dipendente, con possibilità di una diversa risposta ai farmaci antinfiammatori o broncodilatatori.

Riguardo alla possibilità di distinguere i soggetti normoresponsivi da quelli iperresponsivi, sono stati prodotti valori di "cut-off" per i parametri "soglia" (PC e PD) sia per la metodica dell'inalazione continua a volume corrente che per la metodica dosimetrica. La classificazione dell'iperresponsività bronchiale in rapporto alla risposta al test alla metacolina effettuato sia con la metodica dosimetrica (PD20) che con quella ad inalazione continua (PC20) è riportata nella tabella 4. In una recente meta-analisi degli studi effettuati su soggetti sani in età pediatrica Godfrey ha calcolato che il valore di PD20 con miglior rapporto sensibilità specificità sembra essere quello di 1.100 mcg (5,5 μmol) (19).

Il test di broncodilatazione

Il test di broncodilatazione con β_2 -stimolanti, pur non rientrando a rigore fra i test di provocazione bronchiale, può avere una sua utilità nella gestione del bambino con asma in quanto in grado di evidenziare la broncoreversibilità sia nei soggetti ostruiti che in quelli non ostruiti. Il test può essere facilmente eseguito ambulatorialmente, poiché sicuro e senza necessità di apparecchiature od accorgimenti particolari. Dopo aver valutato la funzionalità respiratoria in condizioni basali (mediante registrazione di curva flusso-volume massimale), si fa inalare al paziente (che deve aver sospeso la terapia broncodilatatrice 8 ore prima per i β_2 -short acting e gli anticolinergici e 12 ore prima per i β_2 -long acting) un farmaco broncodilatatore ad azione rapida (β_2 -agonista short acting). Il farmaco può essere somministrato sia mediante nebulizzatore, sia mediante aerosol predosato pressurizzato. Dopo circa 20 minuti si esegue l'esame spirometrico, per valutare la presenza di una variazione dei parametri funzionali (in particolare del FEV_1).

Il test viene considerato positivo qualora si osservi un incremento del FEV_1 di oltre il 12% e del MEF del 30% rispetto ai valori basali. Nei bambini la variazione assoluta del FEV_1 dopo broncodilatatore è correlata alla statura ed all'età, pertanto è meglio esprimere la risposta al test di broncodilatazione come percentuale del FEV_1 predetto. La positività del test di broncodilatazione permette l'identificazione di

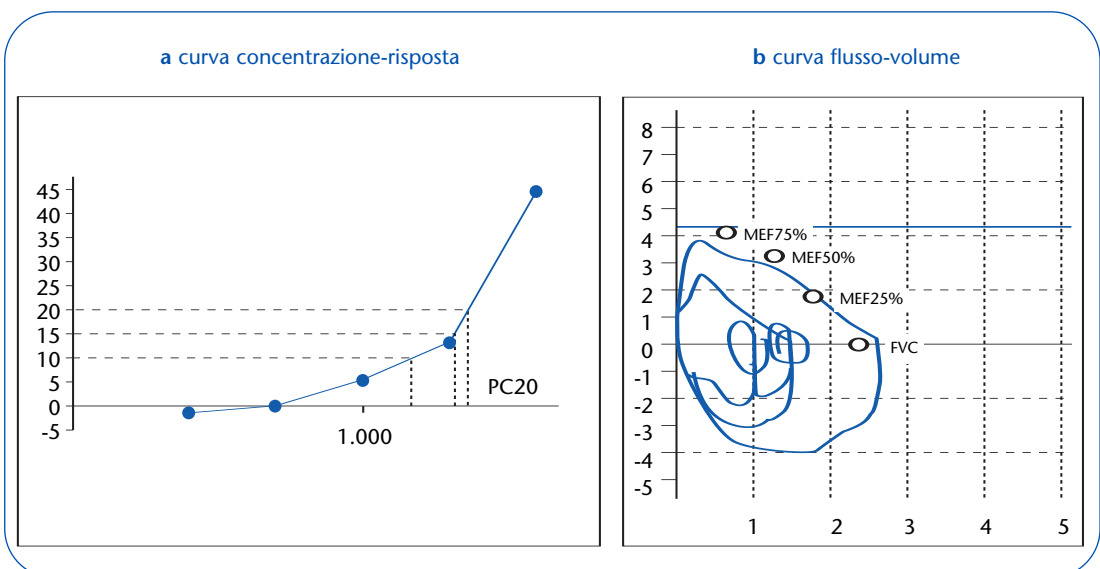


Figura 5 Esempio di dissociazione tra responsività lieve (a), nella curva concentrazione/risposta (PC20= 2,3 mg%) e reattività elevata (b), nella curva flusso-volume (DFEV₁= -44%), nel test alla metacolina.

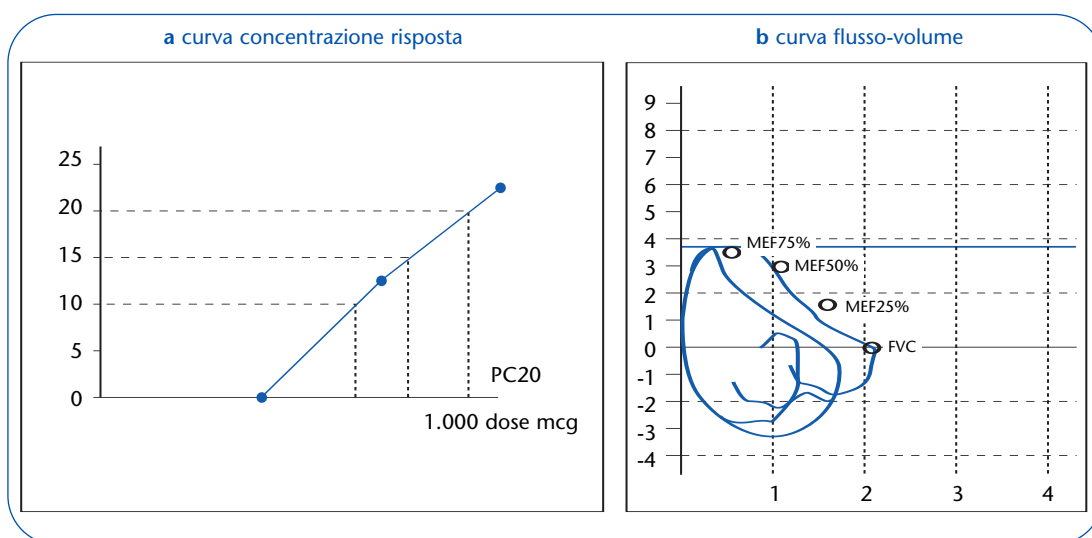


Figura 6 Esempio di dissociazione tra reattività: elevata (a), nella curva concentrazione/risposta ($PC_{20} = 0,8 \text{ mg}$) e reattività lieve (b), nella curva flusso-volume ($DFEV_1 = -22\%$), nel test alla metacolina.

Tabella 4 Valutazione della reattività bronchiale (RB) con il test alla metacolina con la metodica dosimetrica ($PD_{20}FEV_1$) e ad inalazione continua ($PC_{20}FEV_1$).

	$PD_{20}FEV_1$	$PC_{20}FEV_1$
IRB normale	>2500 mc	>16 mg/ml
IRB border line	tra 1600 e 2500 mcg	>4 mg/ml
IRB lieve	tra 800 e 1600 mcg	>1 mg/ml
IRB moderata	tra 200 e 800 mcg	>0,125 mg/ml
IRB severa	<200 mcg	<0,125 mg/ml

una condizione di "broncoreversibilità" che può essere presente sia nel soggetto ostruito che in quello non ostruito. Questa caratteristica è utile nella predizione dell'efficacia di un trattamento inalatorio, permette di fare diagnosi di un asma in soggetti con parametri basali ai limiti inferiori della norma o perfettamente normali. Inoltre il test di broncodilatazione può essere efficace per ottenere una buona *compliance* del paziente e/o dei genitori alla terapia inalatoria, in quanto permette di documentare obiettivamente la risposta funzionale positiva alla terapia inalatoria con broncodilatatore (20).

Significato clinico dell'iperresponsività bronchiale

I. Diagnosi di asma bronchiale

L'IRB è una caratteristica importante dei soggetti con asma bronchiale, essendo presente nel 90% dei casi; pertanto i TPB vengono spesso utilizzati

nel sospetto di asma quando le metodiche tradizionali (spirometria basale e dopo broncodilatatore) non hanno né confermato né escluso la diagnosi. Nei soggetti asmatici l'IRB persiste anche in condizioni di normale funzionalità respiratoria. Esistono poi anche alcuni soggetti con iperreattività bronchiale che presentano come unica manifestazione clinica sintomi atipici come tosse cronica o dispnea da sforzo; questi soggetti hanno una normale funzionalità respiratoria basale ma rivelano un'IRB ad un test di broncospirazione con metacolina.

In questi casi "atipici" di asma un test alla metacolina permette di dimostrare l'IRB, anche se non è rilevabile broncospasmo evidente e le prove di funzionalità polmonare a riposo sono normali (6). L'MChTest presenta un'ottima sensibilità, elevato numero di asmatici con test positivo ($PC < 4 \text{ mg/ml}$) sul totale degli asmatici, ma una bassa specificità, discreto numero di non asmatici con test positivo, con un valore predittivo negativo elevato (alta probabilità di non essere asmatico con un test negativo $-PC > 16 \text{ mg/ml}$ pari a circa il 90%) ed un valore predittivo positivo non elevato. Pertanto in pazienti con consistente sospetto clinico è molto utile per la conferma della diagnosi di asma ed insostituibile nell'escluderla. Il valore diagnostico ottimale (la più alta combinazione del potere predittivo positivo e negativo) si ottiene quando la probabilità di asma pre-test è del 40%-70%, come nei bambini con wheezing ricorrente, familiarità per asma e/o sensibilizzazione allergica.

Infatti esistono numerose altre condizioni morbose respiratorie che possono associarsi ad iperresponsività bronchiale. Per tale motivo risulta meno utile per confermare la diagnosi a scopi epidemiologici, in una popolazione generale, in cui il rischio di asma è basso (<10%). Una PC <1 mg/ml è comunque fortemente indicativa per asma anche in soggetti senza un consistente sospetto clinico, mentre una PC >16 mg/ml esclude virtualmente la diagnosi, anche se il sospetto clinico è consistente. I valori compresi tra 4 e 16 mg/ml devono essere correlati alla clinica (Figura 7) (11).

2. Valutazione prognostica nell'asma bronchiale
L'MChTest è stato utilizzato anche per valutare la gravità della malattia asmatica, la necessità di terapia e la risposta alla stessa anche se il suo uso routinario ad uso prognostico a scopi clinici non è ancora ben codificato e necessita forse di ulteriori verifiche. Nei bambini con asma bronchiale clinicamente evidente o con *wheezing* ricorrente esiste però una buona correlazione tra gravità della malattia e grado di responsività bronchiale, ma tale correlazione non è così forte da esprimere sempre ed incondizionatamente la gravità della malattia.

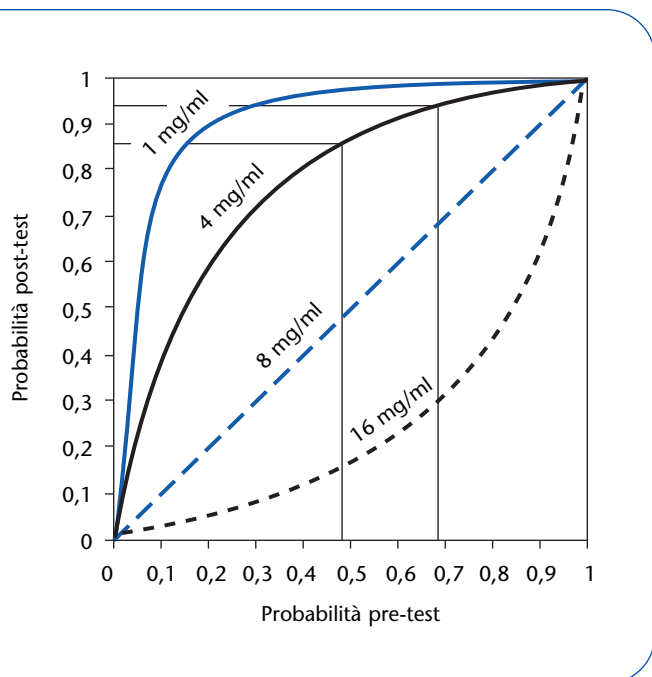


Figura 7 Curve di probabilità di diagnosi di asma in rapporto alla PC20 nel test alla metacolina. Modificato da (11).

3. Iperresponsività asintomatica

L'iperresponsività bronchiale significativa (PC >1 mg/ml) o "borderline" (PC compresa tra 4 mg/ml e 16 mg/ml) che viene documentata spesso in studi epidemiologici in soggetti che non presentano sintomi respiratori può essere spiegata da diverse ipotesi: scarsa percezione dei sintomi in soggetti con asma lieve o che non hanno mai avuto degli stimoli sufficienti per evocare sintomi clinici; iperresponsività bronchiale secondaria a fattori aspecifici transitori (fumo, infezioni); asma subclinico con rischio di estrinsecazione nel tempo (21). Alcuni studi hanno dimostrato che l'IRB asintomatica può precedere lo sviluppo di asma di diversi anni (2 o 3) fin nel 45% dei soggetti con iperresponsività bronchiale asintomatica e che bambini asintomatici con iperresponsività alla metacolina mostrano anche una aumentata variabilità diurna del PEF, mentre l'assenza di sintomi potrebbe essere spiegata dall'assenza di infiammazione eosinofila delle vie aeree. Alla luce di queste evidenze l'MChTest acquisisce anche il vantaggio di poter far identificare i soggetti a rischio di sviluppare asma.

4. Pneumopatie croniche neonatali e della prima infanzia

La sindrome da *distress respiratorio* del neonato, le *polmoniti* del neonato e la *bronchiolite* del lattante rappresentano delle *noxae flogogenee* croniche che interessano prevalentemente il parenchima e le piccole vie aeree in un periodo di rapido sviluppo del polmone: interferiscono nella formazione delle strutture alveolari, determinano una riduzione della capacità di retrazione elastica del polmone ed un rallentamento nello sviluppo dell'albero bronchiale, provocando l'insorgenza di iperresponsività bronchiale ed in una percentuale di pazienti la comparsa di malattie polmonari croniche successive come l'asma.

Numerosi studi condotti su bambini dopo diversi anni dal primo episodio di bronchiolite hanno evidenziato un'incidenza 3 volte superiore di positività ai test di responsività bronchiale rispetto ai controlli, con una PD20 però superiore a quella dei pazienti asmatici. Tali dati suggeriscono che questi reperti potrebbero essere espressione di un'iperresponsività bronchiale acquisita, non transitoria, prodotta dall'infezione su un polmone in via di sviluppo. Numerosi studi hanno dimostrato inoltre, nei soggetti con pregressa bronchiolite, la presenza di un danno polmonare

probabilmente permanente, e la successiva comparsa di sintomatologia asmatica nel 30-50% dei casi.

5. Allergia respiratoria

Il test di provocazione con metacolina negli atopici viene spesso effettuato a scopo di ricerca epidemiologica o come *end-point* per i trial clinici. Comunque soprattutto i soggetti con rinite allergica possono presentare iperresponsività bronchiale in un'elevata percentuale, variabile dal 20% al 40%. È utile puntualizzare che i diversi test di provocazione bronchiale presentano delle caratteristiche peculiari, vantaggi e svantaggi che li rendono complementari nella valutazione dell'asma (Tabella 5). Il test di provocazione con metacolina esplora la componente neuro-muscolare, prevalentemente genetica codificata e meno modificabile, della responsività bronchiale e quindi trova indicazione oltre che a scopo di ricerca anche per la conferma diagnostica di asma nei casi dubbi. Il test di provocazione con esercizio fisico, poiché esplora anche la componente flogistica, può essere utilizzato prevalentemente a scopo di monitoraggio clinico dell'andamento della malattia. Il test di broncoreversibilità presenta il vantaggio della facilità di esecuzione e della possibilità di verificare la risposta alla terapia inalatoria.

Tabella 5 Vantaggi e svantaggi per il test alla Mch ed il test da sforzo.

Test alla metacolina	Test con esercizio
Vantaggi	
Migliore standardizzazione Riproducibilità Specificità elevata	Stimolo naturale Facilità di esecuzione
Svantaggi	
Stimolo non naturale Difficoltà di esecuzione Rischi (?) Sensibilità elevata (falsi positivi)	Sensibilità discreta Difficile standardizzazione Specificità discreta

Conclusioni

I test di provocazione bronchiale sono una metodica di studio attualmente insostituibile nella valutazione funzionale del soggetto con asma. Essi permettono di documentare la presenza di iperreattività bronchiale aspecifica, di quantificarne il grado e di monitorizzare l'efficacia delle terapie. Tra i vari test farmacologici proposti e studiati, quello con la metacolina ed il test di broncodilatazione sono ormai entrati nei protocolli operativi per l'asma anche in età pediatrica.

Bibliografia

- Paoletti P, Viegi G, Carrozzini L. *Bronchial hyperresponsiveness, genetic predisposition and environmental factors: the importance of epidemiological research*. Eur Respir J 1992; 5: 910-912.
- Sterk PJ. *Bronchoprovocation testing*. Eur Respir Mon 1999; 12: 236-254.
- Henriksen AH, Kveit KH, Holmen TL, et al. *A study of the association between exercise induced wheeze and exercise versus metacholine-induced bronchoconstriction in adolescents*. Pediatr. Allergy Immunol 2002; 13: 203-208.
- Carlsen KH. *Measurements of lung function and bronchial hyperresponsiveness*. Postgraduate Course in allergological aspects of Pediatrics. Stoccolma: XV Congresso dell'EAACI 1994; 45-52.
- Carlsen KH, Bech R, Oseid S, Schroder E. *Bronchial reactivity measured by EIA-test and PC20-histamine: a comparison of two methods*. In: Rutenfranz J, Mocellin R, Klimt F (eds). "Children and Exercise XII". Champaign, Illinois: Human Kinetics publisher 1986.
- Shapiro GG, Simon RA. *Bronchoprovocation Committee report, for the American Academy of Allergy and Immunology*. J Allergy Clin Immunol 1992; 89: 775-778.
- Fourie PR, Joubert JR. *Determination of airway hyper-reactivity in asthmatic children: a comparison among exercise, nebulized water, and histamine challenge*. Pediatric Pulmonology 1988; 4: 2-7.

- 8.** Clough JB, Hutchinson SA, Williams JD, Holgate ST. Airway response to exercise and methacholine in children with respiratory symptoms. *Arch Dis Child* 1991; 66: 579-583.
- 9.** Spector SL. *Bronchial provocation tests*. In: Weiss EB, Segal MS, Stein M (eds). "Bronchial asthma: mechanisms and therapeutics". 3rd ed. Boston: Little Brown & Co 1993.
- 10.** Brusisco V, Crimi E. *Methacoline provocation test for diagnosis of allergic respiratory diseases*. *Allergy* 2001; 56: 1114-1120.
- 11.** American Thoracic Society. *Guidelines for methacoline and exercise challenge testing 1999*. *Am Respir Crit Care Med* 2000; 161: 309-329.
- 12.** Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, et al. for the Lung Health Study Research Group. *The Lung Health study: airway responsiveness to inhaled methacoline in smokers with mild to moderate airflow limitation*. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 301-310.
- 13.** National Asthma Education and Prevention Program. 1997. *Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*. U.S. Government Printing Office, Washington, DC. NHLBI Publication No. 97-4051.
- 14.** Martin RJ, Wanger JS, Irvin CG, et al. *Methacoline challenge testing: safety of low starting FEV1*. *Chest* 1997; 112: 53-56.
- 15.** Cockcroft DW, Swystun VA. *Effect of single-dose of S-salbutamol, R-salbutamol, racemic salbutamol and placebo on the airway response to methacoline*. *Thorax* 1997; 52: 845-848.
- 16.** Asher MI, Bertrand JM, Beaudry PH, et al. *Histamine inhalation challenge in children- a comparison of two methods*. *Ann Allergy* 1983; 50: 389-392.
- 17.** Cockcroft DW, Berscheid BA, Murdock KY. *Measurement of responsiveness to inhaled histamine using FEV1: comparison of PC20 and threshold*. *Torax* 1983; 38: 523-526.
- 18.** Juniper EF, Cockcroft DW, Hargreave FE, et al. *Tidal breathing method in histamine and methacoline inhalation tests: Laboratory procedure and standardization*. 2nd ed. Lund, Sweden: Astra Draco AB.
- 19.** Godfrey S, Springer C, Bar-Yishay E, et al. *Cut-off points defining normal and asthmatic bronchial reactivity to exercise and inhalation challenges in children and young adults*. *Eur Respir J* 1999; 14: 659-668.
- 20.** Waalkens HJ, Merkus PJ, van Essen-Zandvliet EE, et al. *Assessment of bronchodilator response in children with asthma*. *Eur Respir J* 1993; 6: 645-651.
- 21.** Kolnaar BGM, Folgering H, van den Hoogen HJ, van Weel C. *Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in adolescents and young adults*. *Eur Respir J* 1997; 10: 44-50.

Giancarlo Tancredi*, Attilio Turchetta**

* Servizio Medicina dello Sport - U.O.C. Cardiologia e Malattie Respiratorie - Dipartimento di Pediatria - Università di Roma "La Sapienza"; ** Dipartimento di Medicina Pediatrica, Broncopneumologia, U.O.S. Fisiopatologia Respiratoria - Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma

Le prove da sforzo

Exercise tests

Parole chiave: test da sforzo cardiopolmonare, test del cammino di 6 minuti, test del gradino

Key words: cardiopulmonary exercise test, six minute walking test, step test

Riassunto. Il pediatra dispone di differenti test da sforzo per valutare il bambino sano e affetto da patologia cardiopolmonare. Il test da sforzo cardiopolmonare è un metodo unico per valutare i limiti ed i meccanismi di tolleranza all'esercizio fisico. Nel bambino, inoltre, il test da sforzo svolge un ruolo sempre maggiore perché non è invasivo e fornisce importanti informazioni che non possono essere ottenute con i test di funzionalità a riposo. Nel presente articolo sono riportate le indicazioni, i protocolli e le apparecchiature necessarie ad eseguire correttamente la prova da sforzo. Sono stati descritti i principali parametri del pattern respiratorio (ventilazione minuto, volume corrente, frequenza respiratoria) e degli scambi gassosi (VO_2 e VCO_2) ed il comportamento nelle diverse patologie cardiache e polmonari.

L'asma da sforzo (EIA) è definita come la presenza di un'ostruzione bronchiale associata all'attività fisica e si verifica nel 40-90% dei bambini asmatici. Il protocollo di valutazione dell'EIA prevede un test da sforzo sul tappeto rotante che consiste in una corsa della durata di 6-8 minuti. Nei primi 2 minuti del test la velocità ed il grado di inclinazione vengono incrementati in modo che la frequenza cardiaca raggiunga l'80-90% del massimo valore teorico.

Per la valutazione funzionale del bambino sono disponibili anche test semplici, poco costosi e riproducibili (six minute walking test, step test e shuttle walking test) che forniscono utili informazioni sulle limitazioni funzionali e la tolleranza allo sforzo.

Accettato per la pubblicazione il 22 maggio 2006.

Corrispondenza: Dott. Giancarlo Tancredi, Dipartimento di Pediatria, Università di Roma "La Sapienza", Viale Regina Elena 324 - 00161 Roma; e-mail: giancarlo.tancredi@uniroma1.it

Introduzione

L'attività fisica svolge un ruolo importante nella vita quotidiana del bambino ed è fondamentale per raggiungere un equilibrato sviluppo psico-fisico. All'opposto un'attività fisica eccessiva e non corretta può risultare dannosa perché l'esercizio fisico richiede una complessa integrazione di tutti gli apparati funzionali che sono coinvolti nello scambio gassoso. Per tale motivo la valutazione di un bambino, mentre esegue un esercizio fisico controllato, è un metodo straordinario per conoscere i limiti dell'apparato cardiorespiratorio e muscolare e ottenere informazioni preziose sulla tolleranza allo sforzo.

Attualmente, per la valutazione del bambino sano e con patologia cardiopolmonare si possono utilizzare numerosi test da sforzo con caratteristiche differenti per modalità di esecuzione, tecnologia e costo. Il pediatra può avere a disposizione uno

strumento diagnostico prezioso se impara a riconoscere le differenze e le possibilità offerte dai diversi test da sforzo.

Test da sforzo cardiopolmonare

È un metodo unico per lo studio dell'efficienza dell'apparato cardiovascolare, respiratorio e muscolare e fornisce numerose informazioni che non possono essere ottenute con le prove di funzionalità respiratoria eseguite a riposo (1-3).

Le indicazioni al test da sforzo cardiopolmonare nelle patologie respiratorie sono numerose e le principali sono riportate nella *tabella 1*.

L'esecuzione del test ha un rischio molto basso quando è eseguito in presenza di personale qualificato. Nelle casistiche di soggetti adulti sono riportati tra 2 e 5 decessi ogni 100.000 prove (4).

Tabella 1 Indicazioni al test da sforzo cardiopolmonare nelle patologie respiratorie.**Valutazione della tolleranza allo sforzo e potenziali fattori limitanti**

- Identificazione delle limitazioni alla tolleranza allo sforzo fisico e discriminazione delle relative cause
- Differenza fra dispnea di origine cardiaca e polmonare
- Valutazione della dispnea non spiegata quando i test di funzionalità respiratoria a riposo non sono conclusivi

Valutazione funzionale durante sforzo nelle patologie polmonari croniche

- Malattie polmonari interstiziali
- Broncopneumopatia cronica ostruttiva
- Ipossiemia marcata durante lo sforzo
- Malattia cardiaca occulta
- Occlusione vascolare polmonare cronica (controverso)
- Fibrosi cistica

Valutazione preoperatoria

- Interventi di resezione polmonare

Programmi di riabilitazione

- Valutazione del paziente
- Prescrizione dell'esercizio
- Valutazione dei risultati

Diagnosi di asma da sforzo**Trapianto di polmone o cuore-polmone****Valutazione del danno polmonare e invalidità**

Questo rischio è sempre legato a patologie cardiache quali aritmie, miocardite e stenosi aortica che rappresentano controindicazioni assolute all'esecuzione del test. Inoltre si impone l'interruzione della prova se compaiono segni e sintomi come: ipertensione significativa, dolore toracico acuto e confusione mentale (Tabella 2).

Nell'evenienza in cui insorgano aritmie o sintomi che richiedano interventi urgenti la prova da sforzo deve essere sempre eseguita in un ambiente idoneo preparato all'emergenza (farmaci, defibrillatore, ossigeno) ed alla presenza di personale medico ed infermieristico di consolidata esperienza in questo campo.

Prima di eseguire il test da sforzo è necessario fornire alcuni consigli al paziente: consumare un pasto leggero circa due ore prima del test, indossare indumenti confortevoli, non eseguire esercizi intensi nelle 24 ore precedenti e non assumere farmaci. Infine occorre spiegare al paziente le modalità del test

Tabella 2 Segni e sintomi che obbligano l'interruzione del test da sforzo.

- Dolore toracico acuto
- Pallore improvviso
- Perdita del coordinamento
- Segni di confusione mentale
- Intensa dispnea
- Depressione del segmento ST >0,2 mV
- Inversione dell'onda T
- Tachicardia ventricolare
- Caduta della pressione sistolica al di sotto dei valori a riposo, o di almeno 20 mmHg rispetto al più alto valore registrato durante l'esercizio
- Ipertensione significativa (sistolica >250 e diastolica >130 mmHg)

Tabella 3 Le principali differenze tra i due ergometri: il cicloergometro e il treadmill.

Caratteristiche	Cicloergometro	Treadmill
Costo	Medio-basso	Elevato
Trasportabilità	Buona	Bassa
Staff necessario	1 o 2 persone	2 o 3 persone
Livello di rumore	Medio-basso	Medio-alto
Abilità richiesta al paziente	Elevata	Bassa
Massa muscolare coinvolta	Piccola	Grande
VO ₂ max	Sottostimato	Raggiunto
Possibilità di ottenere misure fisiologiche	Elevata	Meno elevata

da sforzo e ottenere il consenso informato scritto. I due ergometri più utilizzati nel laboratorio dell'esercizio fisico sono il tappeto rotante o *treadmill* ed il cicloergometro. Nonostante alcune limitazioni l'ergometro di scelta per i bambini è il *treadmill* (5). Nella *tabella 3* sono evidenziate le principali differenze tra i due ergometri.

Le modalità di somministrazione dei carichi di lavoro durante il test da sforzo sono numerose (6) e tra i protocolli più utilizzati riportiamo il test di Bruce eseguito su *treadmill* (prova massimale di tipo incrementale) (*tabella 4*).

I principali parametri cardiorespiratori misurati durante l'esecuzione del test da sforzo di tipo massimale sono descritti nella *tabella 5*. Tali parametri

Tabella 4 Test di Bruce eseguito su treadmill.

Stadio	Velocità (km/h)	Pendenza (%)	Durata (minuti)
1	2,7	10	3
2	4,0	12	3
3	5,5	14	3
4	6,8	16	3
5	8	18	3
6	8,8	20	3
7	9,7	22	3
Recupero	2,7	0	3

forniscono preziose informazioni sulle condizioni di salute del soggetto, la diagnosi e la gravità in diverse malattie polmonari (7-10) e cardiopatie ed in alcune condizioni particolari quali lo scarso allenamento e l'obesità (tabella 6).

Il test da sforzo nel bambino asmatico

La presenza di un'ostruzione bronchiale durante l'attività fisica (EIA= exercise induced asthma) si verifica dal 40 al 90% dei soggetti asmatici e può essere messa in evidenza con il test da sforzo sul tappeto rotante o con cicloergometro (11-13). La

prova da sforzo ha il vantaggio di rappresentare non solo un utile strumento diagnostico, ma anche la simulazione di un evento che nella vita di un bambino è molto frequente come il gioco o la pratica di uno sport. Il test da sforzo deve essere eseguito in un ambiente in cui le condizioni climatiche (temperatura e l'umidità relativa) siano controllate e standardizzate. Inoltre è preferibile che il bambino non assuma nelle 24 ore precedenti farmaci (corticosteroidi, beta₂-agonisti, cromoni). Il protocollo di valutazione prevede l'esecuzione di una spirometria basale ed il test da sforzo viene effettuato quando il soggetto presenta un FEV₁ ≥80% del valore teorico. La prova sul tappeto rotante consiste nell'eseguire una corsa della durata di 6-8 minuti ad una velocità di circa 6 km/h. Nei primi 2 minuti del test la velocità ed il grado di inclinazione vengono incrementati in modo che la frequenza cardiaca aggiunga l'80-90% del massimo valore teorico (220 - età in anni). Per aumentare la responsività delle vie aeree, viene applicato uno stringinaso al soggetto in modo che respiri attraverso la bocca e venga ridotto il riscaldamento dell'aria che avviene durante il passaggio nel naso. Per monitorare la frequenza cardiaca può essere molto utile un cardiofrequenzimetro oppure può essere eseguito un tracciato elettrocardiografico per evidenziare anche la presenza di eventuali aritmie cardiache. Inoltre può essere misurato il valore della % SaO₂ arteriosa mediante

Tabella 5 Parametri cardiorespiratori.

Ventilazione minuto	Volume di gas espirato (V _E) o inspirato (V _I) in un minuto. Si ottiene dal prodotto di V _T per FR.
Volume corrente (V_T)	Volume di gas inspirato (o espirato) durante ogni atto respiratorio.
Frequenza respiratoria (FR)	Numero di atti respiratori per minuto.
Massimo consumo di O₂ (VO₂max)	Valore massimo di O ₂ raggiunto dal soggetto durante il test da sforzo e viene determinato quando il VO ₂ raggiunge il plateau anche se aumenta il carico di lavoro.
VO₂ Peak	Il più elevato valore di VO ₂ raggiunto durante un test da sforzo massimale. Può differire dal VO ₂ max.
Produzione di CO₂ (VCO₂)	Quantità di CO ₂ espirata nell'unità di tempo.
Quoziente respiratorio	Rapporto tra VCO ₂ e VO ₂ . Fornisce indicazioni sul metabolismo e sul tipo di substrato metabolico utilizzato.
Polso di O₂	Rapporto tra VO ₂ e frequenza cardiaca. Rappresenta la quantità di O ₂ utilizzata dai tessuti per ogni sistole.
Riserva cardiaca (HRR)	Differenza tra frequenza cardiaca massima teorica e la frequenza cardiaca massima raggiunta durante il test da sforzo.
Soglia anaerobica	Livello di lavoro, espresso come % del VO ₂ , in cui si verifica un progressivo e significativo accumulo di acido lattico.
Riserva ventilatoria	Differenza tra la massima ventilazione volontaria (MVV) e la massima ventilazione raggiunta durante l'esercizio fisico.

Tabella 6 I parametri cardiorespiratori nelle diverse patologie.

Parametro	Broncopneumopatia cronica ostruttiva	Pneumopatia interstiziale	Obesità	Ridotta attività fisica	Cardiopatie
VO ₂ Peak (% predetto)	Ridotto	Ridotto	Ridotto, normale per il peso ideale	Ridotto	Ridotto
Soglia anaerobica	Indeterminata, normale o diminuita	Normale o diminuita	Diminuita	Normale o diminuita	Diminuita
Riserva ventilatoria	Ridotta o assente	Normale o ridotta	Normale	Normale	Normale
HRR	Normale o aumentata	Normale o aumentata	Normale	Normale	Normale o aumentata
Polso di O ₂	Ridotto	Ridotto	Normale	Ridotto	Ridotto
Caduta della SaO ₂	Presente o assente	Presente	Assente	Assente	Assente

pulsossimetro prima, durante e dopo la fine del test da sforzo per mettere in evidenza valori patologici della SaO₂ che difficilmente vengono raggiunti dai soggetti asmatici. Successivamente vengono eseguite delle spirometrie 1, 5, 10, 15, 20 e 30 minuti dopo la fine del test da sforzo.

I risultati della prova sono espressi come massima caduta percentuale del FEV₁ mediante la seguente formula: % caduta FEV₁ = (FEV₁ pre-esercizio - FEV₁ minimo post-esercizio) / FEV₁ pre-esercizio × 100. La dimostrazione di una caduta del FEV₁ ≥10% indica la presenza di una ostruzione bronchiale anche se una riduzione ≥15% è più accurata per la diagnosi di EIA (5, 14). Nella maggior parte dei test da sforzo il valore più basso del FEV₁ si riscontra tra il 5° e il 10° minuto dalla fine dell'esercizio.

È necessario somministrare un farmaco broncodilatatore se il soggetto presenta dispnea o se, prima di lasciare il laboratorio, presenta un valore del FEV₁ ridotto del 10% rispetto al valore basale.

In alternativa al test da sforzo cardiopolmonare ed al test con cicloergometro per valutare la presenza di EIA sono disponibili test più semplici, poco costosi e riproducibili che sono in grado di fornire utili informazioni cliniche.

Six minute walking test (6MWT)

È un test facile da somministrare, ripetibile e poco costoso (15). Le principali indicazioni del 6MWT riguardano: la valutazione funzionale di base, la risposta ad interventi medici ed il *follow-up* di pazienti con malattia cardiaca o polmonare da

moderata a grave. Il 6MWT è stato anche usato come predittore di mortalità e morbilità ed è correlato con le misure di qualità di vita (16) e con l'indice di dispnea dopo interventi medici (17, 18). Per eseguire il 6MWT è necessario un corridoio di 30 m in lunghezza, diviso in fasce di 3 m, ed un cono spartitraffico viene posto all'inizio ed alla fine del percorso (19). Il paziente deve essere a riposo almeno da 10 minuti durante i quali si possono determinare alcune misure: frequenza cardiaca, pressione arteriosa, saturazione di O₂ e punteggio della scala di Borg per la dispnea (20). L'obiettivo del test è camminare (non correre) per percorrere la massima distanza possibile nei 6 minuti. Durante il test il paziente è assistito da un tecnico che lo informa sul tempo mancante. Alla fine del test si somministra di nuovo la scala di Borg e si calcola la distanza totale percorsa. Se il paziente si ferma prima dei 6 minuti va registrata la causa dell'interruzione, il tempo impiegato ed i metri percorsi.

Il 6MWT è una prova la cui interpretazione è immediata e la riproducibilità a breve termine è eccellente (21). L'uso del *treadmill* per eseguire il test non è raccomandato per la difficoltà del paziente a regolare il passo ed in genere la distanza percorsa su un tappeto mobile in 6 minuti è minore a quella percorsa sul terreno. L'unica indicazione valida nell'utilizzare il *treadmill* si ha nello studio di pazienti ad alto rischio di aritmie che necessitano di un monitoraggio continuo dell'ECG e della SaO₂.

Shuttle walking test

È un test del cammino incrementale di tipo massimale utilizzato per la valutazione dei soggetti con malattie respiratorie e cardiovascolari (22-24). Lo shuttle test consiste nel camminare lungo un percorso, delimitato da due coni, della lunghezza pre-stabilita (10 o 20 metri) ad una velocità che viene aumentata ad ogni livello con piccoli incrementi fino al 12°-15° livello.

All'inizio e alla fine del test vengono misurate ad ogni soggetto la SaO_2 e la frequenza cardiaca con il pulsossimetro e la percezione della dispnea mediante la scala di Borg.

Durante il primo minuto del test, il paziente è accompagnato da un operatore per coordinare il ritmo del passo ed alla fine di ogni livello, indicato da un segnale acustico, il soggetto è incoraggiato ad aumentare la velocità del passo o eventualmente a correre. Il test viene interrotto quando il soggetto non è in grado di continuare alla velocità richiesta o dagli operatori se il paziente non completa il percorso nel tempo consentito (distanza di almeno 50 centimetri dal cono al momento del segnale acustico).

Lo shuttle test è risultato sicuro, riproducibile e sensibile nel misurare la tolleranza all'esercizio fisico nei soggetti adulti affetti da fibrosi cistica (25, 26) e di predire il VO_2 max nei soggetti normali (27).

Step test

Lo step test (3 minute step test) consiste nel far salire il soggetto su un gradino di 30-50 cm (in relazione all'altezza) per 30 volte al minuto per 3 minuti con una cadenza regolata mediante un metronomo elettronico. Alla fine della prova viene misurata la frequenza cardiaca dal 60° al 90° secondo dalla fine dell'esercizio. Possiamo così calcolare l'IRI (Indice di recupero immediato): più basso è il valore della frequenza cardiaca misurata, migliore sarà il giudizio sull'efficienza cardiocircolatoria. L'IRI ha tuttavia un valore indicativo.

Lo step test è stato utilizzato per valutare la capacità allo sforzo dei bambini affetti da fibrosi cistica (28-30), per osservare gli effetti della terapia antibiotica endovenosa sulla tolleranza all'esercizio (31), per studiare i soggetti candidati al trapianto polmonare (32) e determinare il rischio di riduzione della SpO_2 durante l'esercizio fisico nei soggetti con patologia respiratoria e cardiaca (33). In Italia, dal 1982 lo step test, la spirometria e l'ECG prima e dopo il test da sforzo sono obbligatori per tutti coloro che vogliono

intraprendere un'attività sportiva agonistica (34). Lo step test è stato utilizzato anche nei soggetti asmatici per evidenziare l'asma da sforzo (35, 36).

In un nostro recente studio (37) condotto su 154 bambini asmatici (84 maschi) dell'età media di $12,9 \pm 0,9$ anni, che hanno eseguito in giorni diversi un test da sforzo su tappeto rotante ed un secondo mediante step test, abbiamo osservato che la caduta media del FEV_1 , espressa come valore del FEV_1 più basso post-esercizio rispetto al valore basale pre-esercizio, era significativamente più elevato con il tappeto rotante rispetto allo step test ($15,0 \pm 7,5$ vs $11,7 \pm 5,9$; $p < 0,001$). In 85 dei 154 bambini studiati (55,2%) entrambi i test da sforzo inducevano EIA (Exercise Induced Asthma) ed in 55 bambini (35,7%) i due test da sforzo non determinavano EIA. Nei rimanenti 14 bambini, 12 soggetti presentavano EIA dopo test su tappeto rotante ma non con lo step test e solo 2 soggetti presentavano EIA dopo step test, ma non dopo tappeto rotante. In conclusione lo step test determina un più basso valore medio di caduta del FEV_1 rispetto al tappeto rotante, ma può essere considerato un test alternativo rapido, economico e portatile per identificare l'EIA e può essere utilizzato presso lo studio del medico e negli studi epidemiologici.

Conclusioni

Il pediatra ha la possibilità di utilizzare differenti test da sforzo per la valutazione del bambino sano e affetto da patologia cardiaca e polmonare. La scelta del test più adatto è spesso influenzata da numerose variabili come le capacità del personale, il costo delle apparecchiature, lo spazio ed il tempo disponibile.

Il test da sforzo cardiopolmonare rappresenta il "gold standard" anche se può risultare dispendioso in termini di risorse umane (medici e personale) e per il costo delle apparecchiature necessarie. È indispensabile sottolineare che la misurazione del pattern respiratorio, del consumo di O_2 e della produzione di CO_2 consente la valutazione funzionale di tutti i sistemi coinvolti nell'esercizio fisico e per tale motivo giustificano l'utilizzo del test cardiopolmonare nella pratica clinica anche nel bambino.

Il pediatra dispone attualmente anche di test semplici a "bassa tecnologia" (six minute walking test, step test e shuttle walking test), spesso più facili da eseguire da parte del bambino, che permettono di ottenere informazioni sulla tolleranza allo sforzo e definire la gravità della patologia.

Bibliografia

1. Sheehan JM, Rowland TW, Burke EJ. *A comparison of four treadmill protocols for determination of maximal oxygen uptake in 10 to 12 year old boys.* Int J Sports Med 1987; 8: 31-34.
2. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. *Principles of exercise testing and interpretation.* 3th Edition - Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins 1999.
3. Weisman IM, Zeballos RJ. *An integrated approach to the interpretation of CPTe.* In: Weisman IM, Zeballos RJ (eds). "Clinical exercise testing: clinics in chest medicine". Philadelphia: W.B. Saunders, June 1994; Volume 15, Number 2.
4. *ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing.* Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 211-277.
5. *ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing Clinical Exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies.* Eur Respir J 1997; 10: 2662-2689.
6. Armstrong N, Van Mechelen W. *Paediatric exercise science and medicine.* Oxford: Oxford University Press 2000.
7. Zanconato S, Baraldi E. *Funzionalità respiratoria nel bambino con patologia polmonare cronica che fa sport.* Pneumologia Pediatrica 2004; 15: 25-34.
8. Baraldi E. *Chronic respiratory diseases and sport in children.* Int J Sports Med 2000; 21: 103-105.
9. Baraldi E. *Risposta cardiorespiratoria e metabolica al test da sforzo nel bambino sano e affetto da malattia cronica.* Riv Ital Ped (IJP) 1993; 19: 3-13.
10. Tancredi G, Midulla F, De Castro G, et al. *L'idoneità allo sport agonistico nel bambino con patologia respiratoria cronica: valutazione clinica e funzionale.* Pneumologia Pediatrica 2004; 16: 14-19.
11. Sterk PJ, Fabbri LM. *Airway responsiveness: standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults.* Eur Respir J 1993; 6: 53-83.
12. Milgrom H, Taussig LM. *Keeping children with exercise-induced asthma active.* Pediatrics 1999; 104: e38.
13. Hallstrand TS, Curtis JR, Koepsell TD, et al. *Effectiveness of screening examinations to detect unrecognized exercise induced bronchoconstriction.* J Pediatr 2002; 141: 343-348.
14. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. *Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. Official Statement of the American Thoracic Society.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 309-329.
15. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. *A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk test used in the cardio-respiratory domain.* Chest 2001; 119: 256-270.
16. Guyatt GH, Townsend M, Keller J, et al. *Measuring functional status in chronic lung disease: conclusions from a random control trial.* Respir Med 1991; 85: 17-21.
17. Niederman MS, Clemente PH, Fein AM, et al. *Benefits of a multidisciplinary pulmonary rehabilitation program. Improvements are independent of lung function.* Chest 1991; 99: 798-804.
18. Nosedà A, Carpioux J, Prigogine T, Schmerber J. *Lung function, maximal and submaximal exercise testing in COPD patients: reproducibility over a long interval.* Lung 1989; 167: 247-257.
19. *ATS Statement: guidelines for the six-minute walking test.* Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 111-117.
20. Borg GA. *Psycho-social bases of perceived exertion.* Med Sci Sports Exerc 1982; 14: 377-381.
21. Guyatt GH, Thompson PJ, Berman LB, et al. *How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease.* J Chronic Dis 1985; 38: 517-524.
22. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, et al. *Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction.* Thorax 1992; 47: 1019-1024.
23. Singh SJ, Morgan MD, Hardman AE, et al. *Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test in chronic airways limitation.* Eur Respir J 1994; 7: 2016-2020.

- 24.** Flouris AD, Metsios GS, Koutedakis Y. *Enhancing the efficacy of the 20 m multistage shuttle run test.* Br J Sports Med 2005; 39: 166-170.
- 25.** Bradley J, Howard J, Wallace E, Elborn S. *Reliability, repeatability and sensitivity of the modified shuttle test in adult cystic fibrosis.* Chest 2000; 117: 1666-1671.
- 26.** Bradley J, Howard J, Wallace E, Elborn S. *Validity of the modified shuttle test in adult cystic fibrosis.* Thorax 1999; 54: 437-439.
- 27.** Leger LA, Lambert J. *A maximal multistage 20-m shuttle run test to predict VO₂max.* Eur J Appl Physiol Occup Physiol 1982; 49: 1-12.
- 28.** Balfour-Lynn IM, Prasad SA, Laverty A, et al. *A step in the right direction: assessing exercise tolerance in cystic fibrosis.* Pediatr Pulmonol 1998; 25: 278-284.
- 29.** Narang I, Pike S, Rosenthal M, et al. *Three-minute step test to assess exercise capacity in children with cystic fibrosis with mild lung disease.* Pediatr Pulmonol 2003; 35: 108-113.
- 30.** Prasad SA, Randall SD, Balfour-Lynn IM. *Fifteen-count breathlessness score: an objective measure for children.* Pediatr Pulmonol 2000; 30: 56-62.
- 31.** Pike SE, Prasad SA, Balfour-Lynn IM. *Effect of intravenous antibiotics on exercise tolerance (3-min step test) in cystic fibrosis.* Pediatric Pulmonology 2001; 32: 38-43.
- 32.** Aurora P, Prasad SA, Balfour-Lynn IM, et al. *Exercise tolerance in children with cystic fibrosis undergoing lung transplantation assessment.* Eur Respir J 2001; 18: 293-297.
- 33.** Hadeli KO, Siegel EM, Sherrill DL, et al. *Predictors of oxygen desaturation during submaximal exercise in 8,000 patients.* Chest 2001; 120: 88-92.
- 34.** Legge Tutela Sanitaria Attività Sportive - D.M. 18-2-1982 modificata dal decreto del Ministro della Sanità 28 febbraio 1983, Gazzetta Ufficiale Repubblica Italiana del 15 marzo 1983, n. 72.
- 35.** Young RP, Holst PE. *A simple exercise test in assessment of asthma.* N Z Med J 1988; 101: 600-601.
- 36.** Feinstein RA, LaRussa J, Wang-Dohlman A, Bartolucci AA. *Screening adolescent athletes for exercise-induced asthma.* Clin J Sport Med 1996; 6: 119-123.
- 37.** Tancredi G, Quattrucci S, Scalercio F, et al. *3-min step test and treadmill exercise for evaluating exercise-induced asthma.* Eur Respir J 2004; 23: 569-574.

Congressi

Congresses

AGOSTO 2006

VI International Symposium on Tonsils and Mucosal Barriers of the Upper Airways

Siena 31 agosto - 3 settembre 2006

Segreteria organizzativa:

ICM International s.r.l.

Tel. 06.32110773

Fax 06.32500119

E-mail: icminternational@virgilio.it

OTTOBRE 2006

IV Corso Teorico-Pratico di Broncoscopia in Età Neonatale e Pediatrica

Viterbo 16 - 18 ottobre 2006

Segreteria organizzativa:

Julia Caresta TTS

Tel. 0761.761035

Fax 0761.760026

E-mail: info@ttstour.it

www.ttstour.it

Per maggiori informazioni si veda la pagina seguente.

SETTEMBRE 2006

16th ERS Annual Congress

Monaco (Germania) 2 - 6 Settembre 2006

Segreteria scientifica:

ERS Headquarters

Tel. +41 21 213 01 01

Fax: +41 21 213 01 00

E-mail: info@ersnet.org

www.ersnet.org

DICEMBRE 2006

Thesis 2006 - Percorsi Interattivi e Formativi Pediatrici

Napoli 14 - 16 dicembre 2006

Segreteria organizzativa:

iDea Congress Srl

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

e-mail: info@ideacpa.com

Istituto Zooprofilattico - Viterbo, 16-18 Ottobre 2006

IV Corso Teorico-Pratico di Broncoscopia in Età Neonatale e Pediatrica

Università degli Studi "La Sapienza" di Roma - Azienda Policlinico "Umberto I"
SIMRI, Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (Gruppo di studio di Endoscopia bronchiale e delle Urgenze Respiratorie)
SIN, Società Italiana di Neonatologia (Gruppo di studio di Pneumologia Neonatale)

DIRETTORI DEL CORSO

Dott. Fabio Midulla

Istituto di Clinica Pediatrica - DEA Pediatrico - Università "La Sapienza" di Roma; Tel. 06.49979332 - 06.49977413; e-mail: midulla@uniroma1.it

Prof. Corrado Moretti

Istituto di Clinica Pediatrica - DEA Pediatrico - Università "La Sapienza" di Roma; Tel. 06.49979382 - 06.49977413; e-mail: corrado.moretti1@tin.it

DESCRIZIONE DEL CORSO

- Il corso è rivolto ad operatori sanitari che vogliono imparare o migliorare la tecnica dell'endoscopia delle vie aeree nei neonati, nei lattanti e nei bambini.
- I partecipanti avranno l'opportunità di imparare la fibrobroncoscopia, il lavaggio broncoalveolare, il brushing dell'epitelio bronchiale e la biopsia bronchiale su animali (maialini).
- Il corso prevede lezioni teoriche e sessioni video di casi clinici (mattina), lezioni pratiche su animali e manichini (pomeriggio) e valutazione finale con quiz.
- **Il numero dei partecipanti al corso è limitato a 15.**
- **Costo dell'iscrizione al corso: 1200 Euro (IVA compresa).**

PARTE TEORICA

- Come organizzare una stanza per la broncoscopia.
- Broncoscopi flessibili e rigidi.
- Cura e pulizia dei broncoscopi.
- Indicazioni e controindicazioni alla broncoscopia pediatrica.
- Nozioni sullo sviluppo del polmone.
- Anatomia normale e patologica delle alte vie aeree.
- Anatomia normale e patologica delle basse vie aeree.
- Anestesia e sedazione per la fibrobroncoscopia.
- Monitoraggio ed effetti collaterali della broncoscopia.
- Lavaggio broncoalveolare (tecnica, indicazioni e risultati).
- *Brushing*, biopsia della mucosa e biopsia transbronchiale.
- Estrazione di corpi estranei inalati.
- Tecniche chirurgiche nelle patologie delle alte e delle basse vie aeree.
- La fibrobroncoscopia in Terapia Intensiva Neonatale

studio delle vie aeree mediante endoscopi flessibili (2.2 mm, 2.8 mm, 3.5 mm, 4.9 mm), lavaggio broncoalveolare, biopsia bronchiale e brushing bronchiale.

SESSIONE VIDEO

- Presentazione di particolari casi clinici.

DOCENTI DEL CORSO

A. Casalini (Parma); L. de Grossi (Viterbo); N. Forenza (Perugia); L. Locatelli (Bergamo); L. Lo Russo (Roma); F. Midulla (Roma); L. Mirabile (Bergamo); C. Moretti (Roma); M. Passariello (Roma); O. Sacco (Genova); V. Savastano (Roma); M. Somaschini (Bergamo)

SEDE DEL CORSO

Istituto Zooprofilattico
Strada Bagni, 4 - 01100 Viterbo

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Julia Caresta - TTS
Corso Mazzini 67, 01022 Bagnoreggio
Tel. 0761.761035 - Fax 0761.760026
e-mail: info@ttstour.it - website: www.ttstour.it

PARTE PRATICA

- Esercitazioni dei partecipanti su animali (maialini) e manichini relativamente a:



Domanda di ammissione per nuovi Soci

Il sottoscritto, presa visione delle norme statutarie della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili, che si impegna a rispettare e a far rispettare, chiede di essere ammesso quale socio ordinario.

DATI PERSONALI

Cognome e 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 a pubblicare i dati anagrafici sopra indicati nell'Annuario SIMRI

Data _____

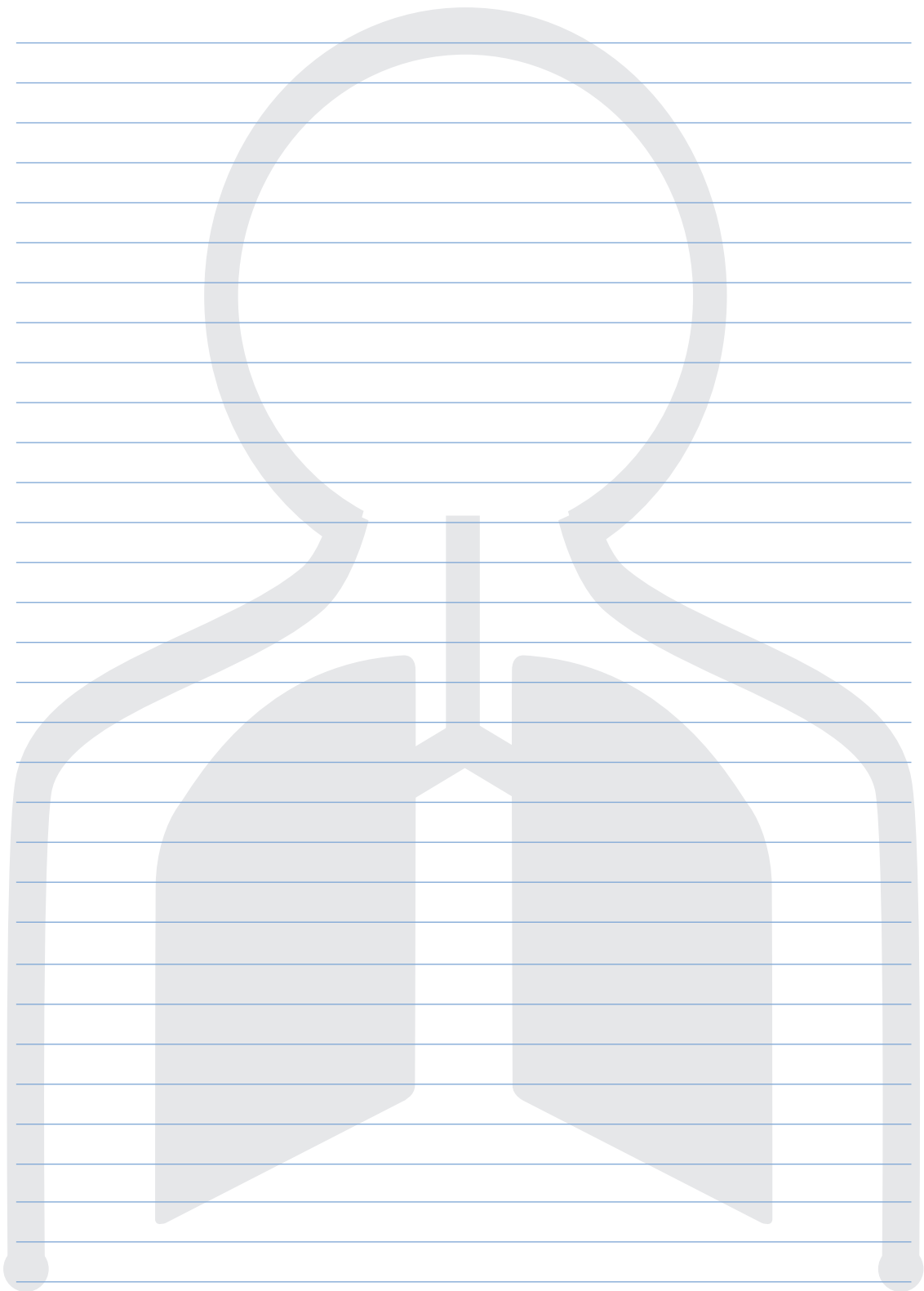
Firma del Richiedente _____

Quota sociale: € 30,00. Pagamento da effettuarsi su c/c postale n. 67412643 intestato a:
Società Italiana di Pediatria Conto Milano
Causale versamento: quota SIMRI.

Compilare in stampatello e spedire allegando la copia del versamento a:
Biomedica srl - Segreteria Amministrativa SIP, Via L. Temolo 4 - 20126 Milano.

Per informazioni:

Tel. 02.45498282 - Fax 02.45498199 - e-mail sip@biomedica.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, in triplice copia, dattiloscritto, 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 2.500);
- 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

Si prega di allegare al manoscritto anche il testo memorizzato su dischetto di computer, purché scritto con programma Microsoft Word versione 4 e succ. (per Dos e Apple Macintosh).

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 (3 copie): devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente.

Figure (3 copie): vanno riprodotte in foto e numerate sul retro. I grafici ed i disegni possono essere in fotocopia, purché di buona qualità.

Si accettano immagini su supporto digitale (floppy disk, zip, cd) purché salvate in uno dei seguenti formati: *tif, jpg, eps* 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:

Prof. Eugenio Baraldi
Dipartimento di Pediatria
Università di Padova
Via Giustiniani 3
35128 Padova
baraldi@pediatria.unipd.it

RICHIESTA ESTRATTI

Gli estratti devono essere richiesti all'Editore contestualmente alle bozze corrette.

Gli estratti sono disponibili in blocchi da 25.

Il costo relativo, comprese le spese di spedizione in **contrassegno**, è il seguente:

- 25 estratti (fino a 4 pagine): € 60,00
- 25 estratti (fino a 8 pagine): € 80,00
- 25 estratti (fino a 12 pagine): € 100,00

Si applicano i seguenti sconti in funzione del numero di copie degli estratti:

- per 50 copie, sconto del 5% sul totale
- per 75 copie, sconto del 10% sul totale
- per 100 copie, sconto del 15% sul totale

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

Articoli del prossimo numero

Forthcoming articles

Novità in tema di broncoscopia e urgenze respiratorie

- 1** Endoscopia virtuale delle vie aeree
M. Matrunola, V. Tromba, F. Midulla
- Ventilazione non invasiva con cannule nasali
in neonati con patologie respiratorie acute
C. Gizzi, P. Papoff, C. Moretti

Novità in tema di educazione

- 2** Novità in tema di educazione sanitaria nell'asma
L. Indinnimeo, L. Capra

Novità in tema di disturbi respiratori del sonno

- 3** Il sonno nel lattante:
il lato oscuro dell'alimentazione
V. L. Miniello, L. Brunetti, R. Cafagna, M. Campa, S. Lieggi, P. Lippolis, E. Prokopiou
- Apparent Life Treating Events (ALTE):
il lato oscuro del reflusso gastroesofageo
A. M. Magistà, N. Bucci, G. Leone, S. Fico, D. Rizzi, L. Cavallo, R. Francavilla
- Apparent Life Treating Events (ALTE):
esiste un ruolo del monitoraggio domiciliare?
L. Nespoli, L. Nosetti, V. Spica Russotto
- Disturbi respiratori nel sonno e ADHD:
il caso è ancora aperto
L. Brunetti, M. L. Lospalluti, V. De Sario, M. Lorè, G. Tedeschi, F. Fiore, L. Armenio
- La terapia dei disturbi respiratori del sonno
L. Brunetti, M. L. Lospalluti, V. De Sario, M. Lorè, G. Tedeschi, F. Fiore, L. Armenio

Novità in tema di allergologia

- 4** Prevenzione dell'asma e dell'allergia
D. Vita, L. Caminiti, G. L. Marseglia, G. Barberio, G. B. Pajno

Novità in tema di riabilitazione respiratoria

- 5** La fisioterapia respiratoria
G. Tancredi
- Attività sportiva e rieducazione funzionale nei pazienti affetti da fibrosi cistica
A. Turchetta
- La terapia inalatoria
M. Miraglia Del Giudice

Novità in tema di polmone suppurativo

- 6** Il polmone suppurativo non fibrocistico
M. Canciani, M. Valeri, I. Benfatto

Caso Clinico: un asma intrattabile

- 7** T. Salerno, F. Petreschi, C. Orazi, G. Ciofetta, M. B. Chiarini Testa, R. Cutrera