

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

PROVE DI FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA

La valutazione della funzionalità respiratoria
nel bambino non collaborante

La misura della funzionalità respiratoria
in età prescolare

La spirometria nel bambino collaborante

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

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

Le prove da sforzo in età pediatrica

Pulsiossimetria ed emogasanalisi:
la base della fisiopatologia respiratoria

Rinomanometria in età pediatrica
e studio della funzione nasale

La misura dell'ossido nitrico espirato:
applicazioni cliniche

Un articolo "patchwork":
cosa dovrebbero leggere i pediatri



INDICE

Editoriale

Editorial

Renato Cutrera, Giancarlo Tancredi, Stefania La Grutta

La valutazione della funzionalità respiratoria nel bambino non collaborante

Lung function tests in uncooperative children

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

La misura della funzionalità respiratoria in età prescolare

Lung Function Tests in preschool children

Grazia Fenu, Claudia Calogero, Alfredo Boccaccino, Enrico Lombardi

La spirometria nel bambino collaborante

Spirometry in cooperating children

Stefania La Grutta, Giuliana Ferrante

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

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

Marcello Verini, Paola Di Filippo, Salvatore Cazzato.

La diffusione alveolo-capillare in età pediatrica

Diffusion Lung Capacity in children

Massimo Pifferi, Vincenzo Ragazzo, Maria Di Cicco

I test di ipereattività bronchiale

Bronchial hyperreactivity test

Laura Tenero, Carlo Capristo, Giorgio Piacentini

Le prove da sforzo in età pediatrica

Exercise tests in children

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

Pulsiossimetria ed emogasanalisi: la base della fisiopatologia respiratoria

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

Aleksandar Veljkovic, Elvira Rizza, Cristiana Tinari, Elisabetta Bignamini

Rinomanometria in età pediatrica e studio della funzione nasale

Pediatric rhinomanometry and nasal functionality study

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

Pneumologia Pediatria

Volume 16, n. 62 - giugno 2016

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Luigi Terracciano (Milano)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell'Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninispa.it

www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi

Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

Realizzazione Editoriale e

Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli

SpA

Napoli

© Copyright 2015 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di febbraio 2016

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

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

Mario Barreto, Anna Prete, Maria Pia Villa

Contributo Speciale 78

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

Andrew Bush

Traduzione a cura di Maria Elisa Di Cicco

Editoriale

“Misura ciò che è misurabile e rendi misurabile ciò che non lo è”.

Questa affermazione attribuita a Galileo Galilei (1564-1642), padre della scienza moderna e del metodo scientifico sperimentale, può essere perfettamente applicata alle prove di funzionalità respiratoria. Le prove di funzionalità respiratoria hanno un ruolo fondamentale nell'accertare la normalità della funzione respiratoria, per la diagnosi funzionale, terapia e monitoraggio delle malattie respiratorie e forniscono preziose informazioni anche sulle malattie sistemiche e croniche. Questa monografia, dedicata alle tecniche di funzionalità respiratoria utilizzate in età pediatrica, costituisce un bagaglio essenziale di conoscenze per chi si avvicina alla pneumologia pediatrica ed un prezioso aggiornamento per tutti coloro che già operano nell'ambito della fisiopatologia respiratoria. Negli articoli, infatti, sono descritte le prove funzionali di base, eseguibili nello studio del pediatra, ed i test più complessi ed avanzati che possono essere forniti dai centri di alta specializzazione. Inoltre, la monografia ha l'obiettivo di concorrere alla formazione di nuove figure professionali, infermieri e fisioterapisti, che insieme al medico contribuiscono a migliorare l'organizzazione dell'assistenza del bambino con patologia respiratoria cronica. La monografia si inserisce tra le finalità della SIMRI per favorire lo sviluppo e la standardizzazione delle metodologie di fisiopatologia respiratoria e per promuovere la diffusione delle conoscenze e nel campo della medicina respiratoria pediatrica. In tal senso, la SIMRI ha già avviato i Corsi Teorico Pratico di Spirometria in età pediatrica rivolti a medici, infermieri e fisioterapisti rilasciando l'attestazione di Esecutore certificato. La presente monografia è stata elaborata dai maggiori esperti nell'ambito della pneumologia pediatrica e affronta gli aspetti teorici e metodologici più importanti della funzionalità respiratoria, soprattutto ai fini clinici.

Buona lettura

“Measure what is measurable, and make measurable what is not so.”

This sentence is attributed to Galileo Galilei (1564-1642), the father of modern science and experimental method; also it perfectly applies to the respiratory function test. Respiratory function tests have a fundamental role in assessing the normality of the respiratory function and in the developing of functional diagnosis, therapy and monitoring of respiratory diseases. Moreover they provide valuable information about systemic and chronic diseases. This monograph about the techniques of respiratory function testing in pediatric age is an essential knowledge requirement for those approaching pediatric Pneumology as well as a valuable update for those already working in the field of respiratory physiopathology. In these articles, in fact, we describe the basic functional tests, which can be performed in the pediatrician's office plus the most complex and advanced tests that can be provided by highly specialized centers. In addition, the aim of the monograph is to contribute to the training of new professionals, nurses and physiotherapists, who along with doctor, help arranging the caring for the child with chronic respiratory disease. The monograph is part of SIMRI's resolution to foster the development and standardization of respiratory pathophysiologic methodologies and to promote the spreading of knowledge in the field of pediatric respiratory medicine. In view of that, the SIMRI has already started Theoretical and Practical Courses of Spirometry in children for doctors, nurses and physiotherapists issuing an Attested Performer certificate. This monograph has been drafted by the major experts in the field of pediatric Pneumology and addresses the main theoretical and methodological aspects of lung function, mainly to clinical use.

Enjoy the reading,

Renato Cutrera, Giancarlo Tancredi, Stefania La Grutta

Informazioni per gli autori e norme per la preparazione per gli articoli

La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, 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 EDITORIALI GENERALI

Il **testo** in lingua italiana, deve essere materialmente digitato col programma Microsoft Word® 2004 e successivi (per Mac OS X e Windows) e corredato di:

- (1) nome, cognome e affiliazione degli Autori, evidenziando per ciascun autore l'affiliazione in apice con numeri cardinali;
- (2) titolo del lavoro in italiano va scritto in grassetto, quello in inglese in corsivo grassetto;
- (3) Il riassunto va scritto in italiano e in inglese, così come le parole chiave (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare i 1700 caratteri ciascuno, comprendendo in esse anche le parole chiave);
- (4) nome, cognome, ed e-mail dell'Autore referente per la corrispondenza;
- (5) bibliografia completa con voci numerate progressivamente con richiami univoci nel testo tra parentesi tonde;
- (6) Le tabelle e le figure integrate da didascalie e legende vanno numerate ed indicate nel testo progressivamente.

Il testo va preparato secondo le norme internazionali (Vancouver system) per garantire l'uniformità di presentazione (BMJ 1991; 302: 338-341). È dunque indispensabile dopo un'introduzione, descrivere i materiali e i metodi, l'indagine statistica utilizzata, i risultati, e la discussione con una conclusione finale. Gli stessi punti vanno riportati nel riassunto.

Le quantità editoriali devono essere le seguenti:

ARTICOLO	CASO CLINICO
Al massimo 20.000 caratteri spazi inclusi esclusa la bibliografia e le tabelle	Al massimo 15.000 caratteri spazi inclusi esclusa la bibliografia e le tabelle
Al massimo 4 figure o tabelle	Al massimo 4 figure o tabelle
Al massimo 23 referenze bibliografiche	Al massimo 15 referenze bibliografiche

Le tabelle devono essere materialmente digitate in numero contenuto (evitando di presentare lo stesso dato in più forme).

Le figure vanno fornite su supporto digitale in uno dei seguenti formati: .tif, .jpg e .eps e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi) oppure file vettoriali generati da Adobe Illustrator®.

Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, an-

che documenti generati da Microsoft PowerPoint® e da Microsoft Word®. Al contrario, non sono utilizzabili in alcun modo le immagini generate da CorelDRAW®.

Le dimensioni massime da rispettare per tabelle e figure sono:

Centimetri 8X6; Centimetri 8X11,5 (in verticale); Centimetri 16X11,5 (in orizzontale)

La Redazione si riserva di rifiutare il materiale iconografico ritenuto tecnicamente non idoneo.

La bibliografia va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri cardinali tra parentesi ed elencate nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a tre si riportano tutti; se sono quattro o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al."

Esempi di come citare la bibliografia:

ARTICOLI E RIVISTE

1) 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

2) Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

CAPITOLI DI LIBRI O ATTI DI CONGRESSI

3) 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 grant o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia. Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in "Scienze" (1954; 120: 1078). I farmaci vanno indicati col nome del principio attivo.

I Lavori vanno inviati a:

Center Comunicazione e congressi all'indirizzo

email: redazionePP_SIMRI@centercongressi.com.

QUESITI DI NATURA SCIENTIFICA VANNO INDIRIZZATI:

Dott.ssa Francesca Santamaria

e-mail: santamar@unina.it

RICHIESTA ESTRATTI

L'Editore si impegna a fornire agli Autori che ne facciano richiesta un pdf del proprio Articolo.

ABBONAMENTI

Pneumologia Pediatrica è trimestrale. Viene pubblicata sul sito della società www.simri.it, ed è disponibile online solo per i soci della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili.

Per i non soci i prezzi di abbonamento annuo per poter accedere alla rivista sono i seguenti: Italia ed Estero: €72,00; singolo fascicolo: €20,00.

La valutazione della funzionalità respiratoria nel bambino non collaborante

Lung function tests in uncooperative children

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

UOC Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù”, Roma

Corrispondenza: Ferdinando Savignoni **email:** savignoni@opbg.net

Riassunto: Lo studio della funzionalità respiratoria nel neonato e nel lattante si è evoluto, negli ultimi anni, da tecnica di utilizzo nella ricerca clinica a pratica quotidiana al letto del paziente nei reparti di degenza, nel follow up ambulatoriale e nei day hospital dopo la dimissione. La scarsa collaborazione di questa tipologia di pazienti durante l'esecuzione delle prove di funzionalità respiratoria (PFR), rispetto al bambino più grande, ha in passato limitato notevolmente la valutazione di tale misurazione. Ad oggi, l'evoluzione tecnica e l'utilizzo di metodiche meno invasive ha permesso di poter analizzare le modifiche nella meccanica respiratoria anche nei pazienti più complessi. L'utilizzo di tali metodi, inoltre, insieme a strumenti tradizionali come emogasanalisi, ossimetria pulsata e capnografia, è di aiuto nello studio e monitoraggio di patologie peculiari della primissima infanzia di tipo chirurgico, come l'ernia diaframmatica congenita, l'atresia esofagea ed i difetti della parete addominale, otorinolaringoiatrico, come la laringomalacia, la stenosi sottoglottica e le malformazioni dell'albero respiratorio, ed infine cardiologico, come gli anelli vascolari che creano compressioni tracheali.

Parole chiave: test di funzionalità respiratoria nel lattante, capacità funzionale residua, spirometria.

Summary: Lung function testing for newborns and infants has evolved in recent years from clinical research use to clinical daily practice at the patient bedside, in the follow-up and in day hospital after discharge. The limited cooperation of these patients when performing pulmonary function tests (PFR), compared with older children, has severely limited the assessment of this kind of measurement in the past. To date, the technical evolution and the use of less invasive methods allow to analyze changes in respiratory mechanics even in the most complex patients, and support, in addition to traditional instruments such as blood gases examination, pulse oximetry and capnography, the assessment and monitoring of surgical (e.g., congenital diaphragmatic hernia, esophageal atresia, abdominal wall defects), otorhinolaryngoiatric (e.g., laryngomalacia, subglottic stenosis, malformations of respiratory tract), and cardiac diseases (vascular rings resulting in tracheal compression), peculiar to early infancy.

Key words: newborn pulmonary function testing, functional residual capacity, spirometry.

INTRODUZIONE

Le patologie respiratorie rappresentano la principale causa di ricovero nei reparti di terapia intensiva neonatale. Per questo motivo lo studio della funzionalità respiratoria può contribuire, nella pratica quotidiana, alla cura di questa tipologia di pazienti. I recenti progressi tecnologici e le nuove conoscenze dei processi molecolari e delle analisi dei gas espirati hanno permesso lo sviluppo di metodi sempre più avanzati per lo studio della funzionalità respiratoria, anche in neonati con peso alla nascita estremamente basso o affetti da patologie chirurgiche dell'apparato respiratorio. Tuttavia numerosi fattori anatomici e funzionali, peculiari del neonato e del lattante, non permettono la semplice riproduzione delle tecniche utilizzate nei soggetti collaboranti.

Le peculiarità anatomo-funzionali del sistema respiratorio del neonato e del lattante sono riportate nella tabella 1.

Tab. 1. Peculiarità anatomico-funzionali del sistema respiratorio del neonato e del lattante (modificata da 1).

Caratteristiche	Basi anatomico-funzionali
↑ Metabolismo	↑ Consumo di ossigeno
↑ Rischio apnea	Immaturità del controllo del respiro
↑ Resistenze delle vie aeree	
↑ Resistenze delle 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)
↑ Resistenze delle 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 del tipo-1 resistenti allo sforzo

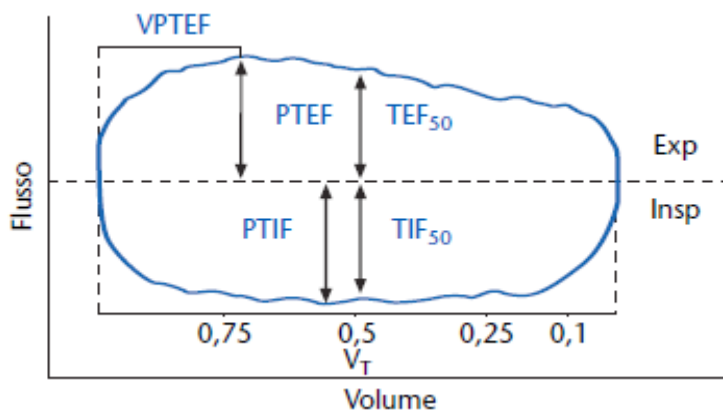
Esse si riferiscono principalmente allo sviluppo del sistema respiratorio, alle differenze nel controllo del respiro, nel calibro e nella struttura delle vie aeree superiori ed inferiori, nella struttura della gabbia toracica e nelle caratteristiche dei muscoli respiratori e del parenchima polmonare (1). Le nuove tecniche hanno permesso non solo una più accurata misurazione dei volumi e flussi respiratori, ma anche una maggiore applicabilità per il paziente allettato ed in regime ambulatoriale. La maggiore diffusione delle prove di funzionalità respiratoria (PFR) 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 ne garantissero il grado di sicurezza, documentazione, igiene, precisione e riproducibilità (2), che ogni test deve rispettare. In questo articolo verranno illustrati i metodi applicabili nel neonato o comunque nel bambino al di sotto dei due anni di vita quando una sua collaborazione non è possibile. Bisogna inoltre ricordare che tutti i moderni ventilatori meccanici consentono di visualizzare, nei pazienti intubati, le curve flusso/volume, permettendo un'iniziale valutazione della *performance* respiratoria. In particolare in questo articolo verranno illustrate:

- la misurazione della curva flusso-volume a volume corrente;
- la meccanica respiratoria;
- la misurazione della curva flusso-volume con manovre forzate;
- la pletismografia corporea;
- le 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 forma della curva flusso-volume (F/V) può identificare la presenza di eventuali ostacoli al flusso di aria lungo le vie aeree. Nel soggetto normale, infatti, la curva F/V ha una forma rotondeggiante oppure ovale, mentre in pazienti con ostruzione delle vie aeree intratoraciche presenta nella fase espiratoria una rapida salita fino al picco di flusso espiratorio, seguita da una più lenta caduta del flusso nella seconda fase dell'espriro. Al contrario, i pazienti affetti da ostruzione a carico del laringe o della trachea presentano rispettivamente una fase inspirato-

Fig. 1. Parametri misurati nella curva flusso/volume (modificata da 3).



eseguito nel sonno spontaneo o, in alcuni casi, in veglia. La valutazione richiede un'adeguata accuratezza per ridurre al minimo lo spazio morto e le resistenze aggiuntive delle apparecchiature e, inoltre, vanno analizzati 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. Poiché il flusso deriva dal volume nell'unità di tempo ($F = V/T$), si può calcolare il volume di aria, ovvero il volume corrente del nostro paziente. La curva F/V rappresenta graficamente un intero ciclo respiratorio, dove il flusso è riportato sull'asse delle ordinate, mentre il volume sull'asse delle ascisse (figura 1). Fisiologicamente il volume corrente inspiratorio deve corrispondere a quello espiratorio. Al termine della misurazione della curva F/V a volume corrente è possibile ottenere i seguenti parametri:

- volume corrente (V_t). Definisce la quantità di aria che entra ed esce dalle vie respiratorie durante un respiro tranquillo. Il valore normale è espresso in ml/kg ed è pari a circa 6-10 ml/kg. Il 30% circa 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);
- frequenza respiratoria (FR). È il numero di atti respiratori eseguiti in un minuto;
- volume minuto (VE). È il prodotto del volume corrente per la frequenza respiratoria ed indica il volume di gas respirato in un minuto. I suoi valori vengono espressi in ml/min o in ml/min/kg;
- tempo inspiratorio (T_i). Tempo impiegato per la fase inspiratoria;
- tempo espiratorio (T_e). Tempo impiegato per la fase espiratoria;
- tempo totale (T_{tot}). Durata del ciclo respiratorio;
- picco inspiratorio ed espiratorio di flusso (PTEF e PTIF). Picco massimo di flusso aereo raggiunto rispettivamente durante la fase inspiratoria ed espiratoria;
- tempo di picco espiratorio di flusso (tPTEF). Tempo, espresso in secondi, dall'inizio della fase espiratoria al picco di flusso espiratorio;
- tPTEF/ T_e . Rapporto fra il tempo necessario per raggiungere il picco di flusso espiratorio ed il tempo espiratorio totale;
- TEF75, TEF50 e TEF25. Flusso espiratorio quando ancora il 75%, 50% e 25% di aria rispettivamente è presente nelle vie respiratorie.

La curva F/V consente, quindi, di valutare la funzionalità dell'apparato respiratorio. Il *loop* deve avere una forma arrotondata sia in fase inspiratoria sia in fase espiratoria (figura 2a). Qualora ci siano invece alterazioni della ventilazione meccanica, si distinguono diversi tipi di curva F/V, che orientano verso patologie restrittive o ostruttive, intra- e/o extratoraciche, e forniscono indicazioni sulla loro gravità. Le patologie di tipo restrittivo vengono rappresentate

ria ed espiratoria piatta (3). Il test viene eseguito attraverso una mascherina aderente al viso del bambino e collegata ad uno pneumotacografo. Fino a pochi anni fa, lo pneumotacografo più utilizzato era quello di Fleisch (capillare), ma 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 (4). Il test non richiede generalmente la sedazione del bambino e può essere

da curve ovoidali, strette, indice di un flusso normale, ma di un volume corrente diminuito; si verifica, inoltre, un aumento compensatorio della frequenza respiratoria (figura 2e). Le patologie ostruttive sono caratterizzate, invece, da curve di forma molto diversa a seconda della sede di ostruzione, ma hanno tutte in comune un volume corrente conservato ed una riduzione del flusso (figura 2b-d).

MECCANICA RESPIRATORIA

La valutazione della meccanica respiratoria comprende la misurazione della

compliance, delle resistenze e della costante di tempo del sistema respiratorio (5). La *compliance* è 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 ($\Delta P/\Delta V$) e, anche in questo caso, le resistenze dell'intero sistema respiratorio (R_{rs}) sono 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 definita 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 espressione dell'elasticità polmonare. La *compliance* viene definita dinamica (C_{dyn}) qualora i suoi valori vengano rilevati in presenza di un flusso aereo. Essa riflette meglio le caratteristiche dell'elasticità polmonare e viene visualizzata con il diagramma della *compliance* polmonare, 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 una espiratoria 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), situazione opposta

Fig. 3. Curve pressione-volume. A: normale; B: con ridotta compliance (modificata da 3).

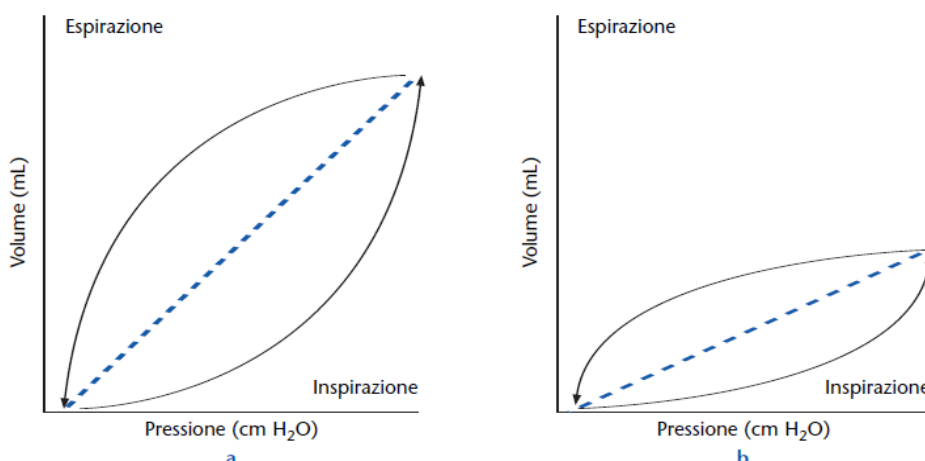
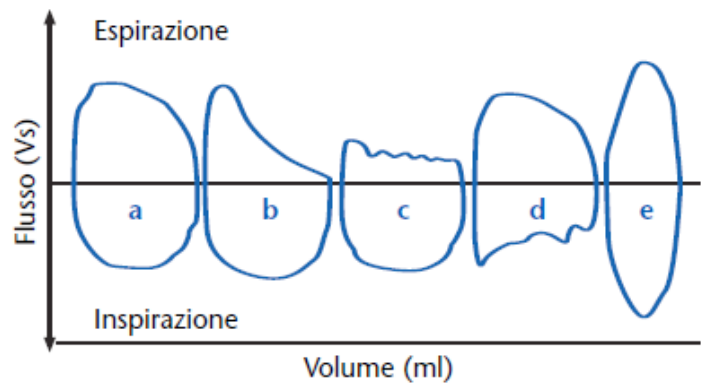


Fig. 2. Esempi di curve flusso-volume a volume corrente. A: normale; B: ostruzione delle piccole vie aeree; C: ostruzione laringea; D: ostruzione delle vie aeree intratoraciche; E: flusso espiratorio aumentato (bassa compliance)(modificato da 3).



a ciò che si verifica 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 d'inizio inspirazione pari alla capacità funzionale residua (FRC), parlando 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)], in grado di valutare la *compliance* totale del sistema respiratorio mediante una "espirazione passiva". La *compliance* così misurata è definita "statica". La SOT può essere effettuata sia in pazienti in respiro spontaneo sia in quelli ventilati meccanicamente. Essa consiste in un'occlusione delle vie aeree di circa 0,2 secondi applicata al termine dell'inspirazione mediante uno *shutter* posizionato fra la mascherina e lo pneumotacografo, ottenendo così un *plateau* di pressione corrispondente sia alla pressione elastica dell'apparato respiratorio, sia a quella del volume polmonare; di conseguenza, la pressione all'interno delle vie aeree corrisponderà alla pressione alveolare. L'occlusione delle vie aeree attraverso la SOT stimola il riflesso di Hering Breuer, che rappresenta un meccanismo di difesa per prevenire l'iperinsufflazione polmonare. I neuroni presenti nel bulbo ricevono, attraverso il nervo vago, impulsi provenienti dai recettori di stiramento polmonari. Qualora i volumi polmonari risultino aumentati, come in un'inspirazione profonda, il bulbo interrompe l'inspirazione, consentendo l'espirazione passiva. 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 (Tr_s). 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 (Cr_s). 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, infatti, 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 l'applicazione di criteri standardizzati (5-7), quali:

- la pendenza della curva di espirazione dovrebbe essere lineare e non bisogna tener conto della prima fase;
- l'espirazione passiva dovrebbe essere lineare per almeno il 40% della curva, con un coefficiente $r^2 > 0,99$ secondo il calcolo della regressione lineare;
- il *plateau* dell'occlusione dovrebbe durare almeno 100 ms, con una deviazione standard o una variazione $< 0,1 \text{ cmH}_2\text{O}$ o $< 10\text{Pa}$;
- il *pattern* ventilatorio prima dell'occlusione deve essere stabile e vanno escluse delle perdite attraverso il sistema;
- durante l'occlusione non vi deve essere flusso aereo attraverso lo pneumotacografo;
- 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 PFR in soggetti collaboranti. Per i lattanti ed i bambini non collaboranti, invece, sono state sviluppate due metodiche basate sulla compressione rapida toraco-addominale [*Rapid Thoracoabdominal Compression* (RTC)], che, con una giacca gonfiabile, applicano una pressione dall'esterno, consentendo l'espirazione forzata del polmone. La prima tecnica

si esegue durante il respiro tranquillo a volume corrente (*tidal* RTC). La seconda, invece, viene eseguita partendo da un volume polmonare superiore al volume corrente, ottenuto con una manovra d'insufflazione polmonare applicata prima della manovra di compressione [*Raised Volume* RTC (RVRTC)]. Il test richiede che il bambino sia sedato, generalmente mediante idrato di cloralio (50-100 mg/Kg). Il piccolo è in posizione supina e deve respirare attraverso una mascherina facciale ben aderente al viso, connessa a sua volta ad uno pneumotacografo a bassa resistenza, con ridotto spazio morto e flusso laminare entro il *range* necessario per questa tecnica (8-10) (tabella 2).

Tab. 2. Range di flusso utilizzati durante le misurazioni della curva F/V a respiro corrente e con manovra forzata in funzione del peso del bambino (modificata da 10).

Peso (kg)	Range di flusso (ml/s)		
	Tidal Breathing	Tidal RCT	Raised Volume RTC
< 2	0-100	0-200	0-500
2 - 1	0-200	0-500	0-1000
4 - 10	0-300	0-1000	0-3000
10 - 15	0-500	0-1500	0-3000

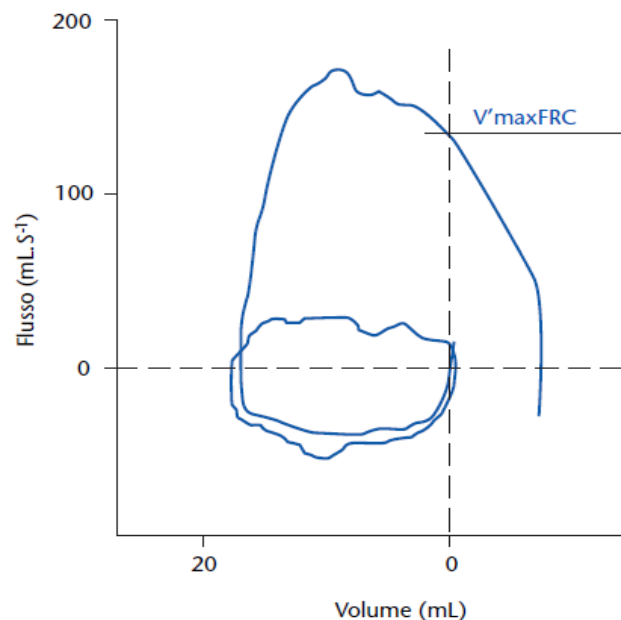
Una volta sedato, il bambino indossa una giacca gonfiabile con una parete interna espandibile ed una parete esterna rigida, che deve coprire l'intera superficie toraco-addominale senza avvolgere le braccia, così da permettere un'adeguata trasmissione della pressione a livello intratoracico senza tuttavia interferire con la normale espansione della gabbia toracica. La giacca, collegata ad una fonte d'aria compressa, durante la manovra di compressione deve essere gonfiata alla pressione richiesta, con *plateau* raggiunto entro 100 ms e frequenza minima di campionamento dei dati di 200 Hz (11). Durante il respiro tranquillo, a fine inspirazione, la giacca viene gonfiata determinando la compressione del torace del bambino, con conseguente espirazione forzata, simulando 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 (11):

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

Fig. 4. Curva flusso-volume con valutazione del massimo flusso espiratorio (V'_{maxFRC}) (modificata da 3).



zato in numerosi studi clinici ed epidemiologici, soprattutto in pazienti con fibrosi cistica (12), displasia broncopolmonare (13, 14) e *wheezing* ricorrente (15).

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, e dall'espiazione forzata che 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} , la RVRTC, che prevede l'esecuzione della compressione toracoaddominale dopo iperinsufflazione polmonare (16). L'insufflazione polmonare viene ottenuta applicando una pressione di circa 30 cmH₂O e l'intera procedura deve essere eseguita in accordo con le recentissime linee guida internazionali (10).

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 PFR 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 (17). La misurazione della FRC può essere eseguita, inoltre, anche con le tecniche di diluizione dei gas (18).

Il bambino viene posto in posizione supina all'interno di un pletismografo completamente sigillato, collegato ad uno pneumotacografo e 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. In condizioni isotermitiche, infatti, 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 ($sRaw$), 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. Vi deve essere sempre la possibilità di osservare il bambino all'interno del pletismografo per 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 siano stati registrati almeno due sforzi respiratori completi contro l'occlusione stessa. Al termine dell'occlusione, va controllato il livello di fine espirazione [*end expiratory level* (EEL)] per verificare eventuali perdite attraverso il sistema. La procedura deve essere ripetuta fino al raggiungimento di almeno 3 successive manovre considerate attendibili (19).

MISURAZIONI DELLA CAPACITÀ FUNZIONALE RESIDUA E DELL'OMOGENEITÀ DELLA VENTILAZIONE MEDIANTE LE TECNICHE DI DILUIZIONE DEI GAS

La FRC può essere misurata, oltre che con la pletismografia corporea, anche mediante diverse tecniche di diluizione dei gas, tra cui la tecnica di diluizione dell'elio (He) e la tecnica del *wash-out* di gas inerti con sistema aperto. Entrambi i metodi sono in grado di misurare i volumi polmonari che comunicano con le vie aeree centrali; pertanto, la FRC misurata con queste ultime tecniche, al contrario dell'FRC misurata con la pletismografia, non include la quota d'aria eventualmente presente in caso di *air-trapping* (20, 21).

Tecnica di diluizione dell'elio

La tecnica di diluizione dell'elio è la più utilizzata. Il bambino viene connesso ad un circuito

chiuso e respira una miscela di gas contenente elio, insolubile nei liquidi corporei. Utilizzando uno spirometro ad ultrasuoni, tale tecnica è applicabile in pazienti sia in respiro spontaneo, sia in ventilazione meccanica (22). Lo spirometro viene connesso al bambino attraverso una maschera facciale ben aderente al viso, tra naso e bocca, per eliminare perdite del circuito o attraverso il tubo endotracheale nel bambino intubato. Il test viene eseguito a letto del paziente durante il sonno tranquillo, senza sedazione ed in respiro spontaneo, oppure nel bambino intubato in corso di sedazione farmacologica. La misurazione inizia con la fase di *wash in*. Alla fine di un'espiazione inizia la somministrazione di elio, che si diffonde 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 diversi atti respiratori. La somministrazione di elio viene, a questo punto, sospesa ed inizia la fase di *wash out*, che termina quando la concentrazione di elio raggiunge un livello inferiore a 1/40 del livello iniziale. La FRC può essere misurata conoscendo il volume del circuito (V_1), lo spazio morto del sistema (V_d) e le concentrazioni iniziali (C_1 He) e finali (C_2 He) di elio, secondo la seguente formula:

$$FRC = V_1 \times [(C_1\text{He} - C_2\text{He})/C_2\text{He}] - V_d.$$

Il valore di FRC misurato viene, quindi, corretto per volume di ossigeno somministrato, temperatura corporea, umidità e pressione ambientale. Con tale tecnica è possibile inoltre calcolare il *Lung Clearance Index* (LCI), definito come il numero di respiri necessario per ridurre ad 1/40 la concentrazione dell'elio durante la manovra. Tale valore è un indice di disomogeneità della ventilazione ed è utile per identificare le patologie delle piccole vie aeree. Questo metodo viene utilizzato in centri di terapia intensiva neonatale di III livello, in particolare in quelli specializzati in patologie chirurgiche neonatali congenite (23, 24).

Tecnica del wash-out di gas inerti con sistema aperto

La misurazione della FRC è possibile anche mediante *wash-out* di gas inerti con sistema aperto [*multiple breath wash-out* (MBW)]. Di seguito descriveremo il metodo del *wash-out* dell'azoto e quello del *wash-in/washout* 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 O_2 al 100%, riducendo progressivamente l'azoto presente nei polmoni finché ne rimangono completamente privi. Il volume di azoto liberato dal polmone durante l'espiazione viene misurato da un analizzatore di azoto e rappresenta il volume d'aria nel polmone a fine espiazione. Conoscendo la concentrazione polmonare di azoto all'inizio e alla fine dell'esame e la quantità totale di gas che il paziente ha espirato, è possibile misurare la FRC. Con questa tecnica è possibile valutare lo stato di ventilazione polmonare esaminando il profilo della curva di diluizione. Infatti, mentre la concentrazione di gas espirato dal paziente sano è uguale per ogni atto espiratorio e la curva ha un decadimento lineare e progressivo, in presenza di ostruzioni polmonari 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)

L'esafluoruro di zolfo (SF6) è un gas inerte esogeno utilizzato per la misurazione della FRC sia con la tecnica del *wash out*, sia con la tecnica del *wash in* (2). Come nel metodo di diluizione dell'elio, questa metodica prevede l'utilizzo di un misuratore di flusso ad ultrasuoni e consente la misurazione del LCI. È stato dimostrato che, in bambini affetti da fibrosi cistica, la tecnica MBW è in grado di riconoscere alterazioni della funzionalità respiratoria più precocemente rispetto sia alla pletismografia corporea, sia alla spirometria (25).

Tomografia ad impedenza elettrica (EIT)

La EIT è una tecnica in grado di rilevare i cambiamenti dei volumi polmonari mostrando, tramite degli elettrodi posti sul torace, la distribuzione d'impedenza elettrica in una determinata zona polmonare. Il fattore principale nel determinare l'impedenza del tessuto polmonare è il contenuto d'aria; quindi, l'immagine delinea la relativa distribuzione d'aria nei polmoni e, attraverso l'analisi di scansioni ripetute durante il respiro (fino a 50 al secondo), consente una misura della ventilazione totale e regionale dei polmoni (26). Questa tecnica, pur essendo disponibile in commercio, non è ancora utilizzata a causa della bassa risoluzione delle immagini generate, della mancanza di valori di riferimento appropriati e delle difficoltà nel posizionamento degli elettrodi, soprattutto nei neonati di peso molto basso.

Tecnica delle oscillazioni forzate (FOT)

La FOT è una tecnica non invasiva che impiega oscillazioni di pressione di piccola ampiezza che vengono sovrapposte al normale *pattern* respiratorio. Le variazioni ad alta frequenza del flusso, della pressione e del volume vengono utilizzate per calcolare la resistenza, la reattanza e l'impedenza del sistema respiratorio (26, 27). La resistenza descrive le proprietà meccaniche dissipative del sistema respiratorio, mentre la reattanza è legata alla capacità di accumulo di energia ed è determinata dalle proprietà elastiche (ovvero il rapporto tra pressione e volume) e dalle proprietà inerti, come il rapporto tra pressione e l'accelerazione del volume. Le oscillazioni forzate vengono applicate all'apertura delle vie aeree ed il flusso viene analizzato con uno pneumotacografo connesso al tubo endotracheale o alla mascherina facciale. Un vantaggio di questa metodica, rispetto alle tecniche convenzionali di funzionalità polmonare, è che non richiede l'esecuzione di manovre respiratorie.

CONCLUSIONI

Attraverso le PFR si possono diagnosticare numerose patologie. Esse sono facilmente eseguibili anche nei bambini al di sotto dei 2 anni di vita, in quanto sono esami non invasivi anche se tuttora riservati 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 d'importanza sempre maggiore. Poiché i progressi dell'assistenza medica consentono la sopravvivenza di neonati con patologie sempre più complesse, è di fondamentale importanza che l'utilizzo di queste tecniche, che consentono il monitoraggio della funzione respiratoria dall'età neonatale alla vita adulta, sia sempre più diffuso ed accessibile in tutti i centri di patologia e terapia intensiva neonatale e pediatrica.

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) Frey U, Stocks J, Coates A, et al. *Specifications for equipment used for infant pulmonary function testing*. In: Stocks J, Gerritsen J (eds). "Standards for infant respiratory function testing: ERS/ATS task force". Eur Resp J 2000; 16: 731-740.
- (3) 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.
- (4) 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.
- (5) Davis SD, Gappa M, Rosenfeld MD. *Respiratory mechanics*. In: Hammer J, Eber E (eds). "Paediatric pulmonary function testing". Karger: Prog Resp Res Basel 2005; 33: 20-33.
- (6) 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.
- (7) Gappa M, Colin AA, Goetz I, et al. *Passive respiratory mechanics: the occlusion techniques*. Eur Respir J 2001; 17: 141-148.
- (8) Taussig LM, Landau LI, Godfrey S, et al. *Determinants of forced expiratory flows in newborn infants*. J Appl Physiol 1982; 53: 1220-1227.
- (9) 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.
- (10) American Thoracic Society, European Respiratory Society. *Raised volume forced expirations in infants. Guidelines for current practice*. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 1463-1471.
- (11) 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.
- (12) Ranganathan S, Dezateux CA, Bush A, et al. *Airway function in infants newly diagnosed with cystic fibrosis*. Lancet 2001; 358: 1964-1965.
- (13) Lum S, Hülskamp 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.
- (14) 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.
- (15) Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, et al. *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.
- (16) 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.
- (17) Gappa M, Hülskamp G. *Infant whole-body plethysmography*. In: Hammer J, Eber E (eds). "Paediatric pulmonary function testing". Karger: Prog Resp Res Basel 2005; 33: 44-53.
- (18) 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.
- (19) Hülskamp 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.
- (20) Hülskamp G, Pillow JJ, Dinger J, et al. *Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease of infancy: functional residual capacity*. Pediatr Pulmonol 2006; 41: 1-22.
- (21) Gustafsson PM, Kallman S, Ljungberg H, et al. *Method for assessment of volume of trapped gas in infants during multiple-breath inert gas washout*. Pediatr Pulmonol 2003; 35: 42-49.
- (22) 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.

- (23) Landolfo F, Savignoni F, Capolupo I, et al. *Functional residual capacity (FRC) and lung clearance index (LCI) in mechanically ventilated infants: application in the newborn with congenital diaphragmatic hernia (CDH)*. J Pediatr Surg 2013; 48: 1459-1462.
- (24) Landolfo F, Conforti A, Columbo C, et al. *Functional residual capacity and lung clearance index in infants treated for esophageal atresia and tracheoesophageal fistula*. J Pediatr Surg 2016; 51: 559-562.
- (25) 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.
- (26) Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, et al. *Forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments*. Eur Respir J 2003; 22: 1026-1041.
- (27) Peterson-Carmichael S, Seddon PC, Cheifetz IM, et al. *An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Workshop Report: Evaluation of Respiratory Mechanics and Function in the Pediatric and Neonatal Intensive Care Units*. Ann Am Thorac Soc 2016; 1-11.
- (28) Reiterer F, Sivieri E, Abbasi S. *Evaluation of Bedside Pulmonary Function in the Neonate: From the Past to the Future*. Pediatr Pulmonol 2015; 50: 1039-1050.

La misura della funzionalità respiratoria in età prescolare

Lung Function Tests in preschool children

Grazia Fenu¹, Claudia Calogero¹, Alfredo Boccaccino², Enrico Lombardi¹

¹ *Struttura Operativa Semplice Autonoma di Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico “Meyer”, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Firenze*

² *Istituto Pio XII, Centro di Diagnosi, Cura e Riabilitazione dell’Asma Infantile, Misurina (BL)*

Corrispondenza: Grazia Fenu **email:** g.fenu@meyer.it

Riassunto: Questo articolo di revisione ha come obiettivo principale quello di illustrare sinteticamente le principali tecniche di funzionalità polmonare eseguibili in età prescolare, mettendo in luce le difficoltà esistenti in questa fascia d’età ed illustrando i principali aspetti tecnici e le applicazioni cliniche delle tecniche utilizzabili. Condizione importante per la riuscita della misurazione è che l’operatore instauri un buon rapporto con il bambino prima di iniziare il test. Per la maggior parte di queste tecniche esistono raccomandazioni internazionali e si conoscono i valori di riferimento, la ripetibilità e la risposta al broncodilatatore nei soggetti normali.

Parole chiave: test di funzionalità polmonare, età prescolare, respirazione a volume corrente, valori di riferimento, applicazioni cliniche.

Summary: The main goal of this review is to briefly describe the main lung function tests available for preschool children, highlighting the challenge of measuring lung function in this age group and showing the main technical aspects and clinical applications of the tests. The operator’s ability to establish a good relationship with the child is essential for the success of the test. For most of these techniques international recommendations are available and reference values, as well as repeatability values and bronchodilator response in normal subjects, have been published.

Key words: lung function tests, preschool children, tidal breathing, reference values, clinical applications.

INTRODUZIONE

La misurazione della funzionalità polmonare nei soggetti in età prescolare (tra i 2 e i 5 anni di età) è un compito difficile in quanto tali bambini sono fisiologicamente diversi da quelli più grandi e hanno una scarsa capacità di attenzione (1). Tuttavia, nel corso del secolo scorso sono state sviluppate diverse tecniche che permettono la valutazione della funzionalità polmonare mentre il soggetto respira a volume corrente. Questa caratteristica rende questi test estremamente attraenti per la valutazione della funzione polmonare nei soggetti “parzialmente collaboranti”, vale a dire nei bambini in età prescolare. La spirometria può anche essere tentata in età prescolare se vengono utilizzati appropriati criteri di accettabilità (1). La fattibilità di qualsiasi test di funzionalità polmonare nei bambini in età prescolare, tuttavia, dipende fortemente dalla capacità dell’operatore di instaurare un buon rapporto con il bambino e mantenerlo tranquillo e concentrato (1). Il gruppo di lavoro sulla funzionalità polmonare nei bambini *dell’American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS) ha pubblicato le raccomandazioni per la maggior parte delle tecniche in età prescolare (1) e più recentemente ha rivisto le loro applicazioni cliniche (2). Anche l’ERS *Task Force* sul controllo dell’asma nei bambini ha rivisto molto recentemente il loro ruolo nella gestione dell’asma in pediatria (3).

LA SPIROMETRIA IN ETÀ PRESCOLARE

I bambini in età prescolare, come già sottolineato, sono fisiologicamente diversi dai bambini più grandi; per questo motivo molti dei criteri di accettabilità utilizzati per la spirometria nei

più grandi e negli adulti sono semplicemente irrealistici in età prescolare (4). I polmoni, ad esempio, tendono a svuotarsi in meno di 1 s durante una manovra espiratoria forzata e quindi il criterio di 3-6 s non può ovviamente essere rispettato, ma anche il volume espiratorio forzato in un secondo (FEV_1) spesso può non essere misurato in bambini in età prescolare. Inoltre, a causa della loro scarsa capacità di attenzione, i criteri di riproducibilità della spirometria dell'adulto sono spesso impossibili da soddisfare nei bambini in età prescolare. Nel 2007 il gruppo di lavoro ATS/ERS sulla funzionalità polmonare nei bambini ha stabilito i criteri di accettabilità modificati per la spirometria in età prescolare (1), rendendo questo test più fattibile in questa fascia d'età. Prima di tutto, il bambino deve avere il tempo per familiarizzare con l'attrezzatura e con l'operatore, in particolare se è il suo primo tentativo di spirometria. Possono essere utilizzati degli incentivi computerizzati, ma non sono obbligatori. Dal momento che il FEV_1 non può sempre essere ottenuto, si consiglia l'uso del FEV in 0.5 s ($FEV_{0.5}$) o in 0.75 s ($FEV_{0.75}$). Per il criterio di inizio della prova, se una manovra ha un volume di estrapolazione posteriore (VBE) superiore a 80 mL o 12.5% della capacità vitale forzata (FVC), la manovra deve essere ispezionata ma non necessariamente respinta. Inoltre, la FVC non dovrebbe essere riportata se vi è una precoce interruzione del flusso a più del 10% del picco di flusso (PEF), ma il $FEV_{0.5}$ o il $FEV_{0.75}$ possono ancora essere valutati. Per quanto riguarda i criteri di ripetibilità, devono essere ottenute almeno 2 manovre accettabili, con una variabilità di FVC e $FEV_{0.5}$ o $FEV_{0.75}$ entro 100 mL o del 10%; tuttavia, nel caso che si ottenga una sola manovra accettabile, questa deve comunque essere registrata (1). Utilizzando questi criteri modificati, la fattibilità della spirometria varia dal 55% all'85% in bambini fra i 4 ed i 5 anni (2), ma al di sotto dei 4 anni tende ad essere ancora più bassa. Attualmente sono disponibili diversi valori di riferimento per la spirometria in età prescolare (2) ed in particolare la recente pubblicazione delle equazioni di riferimento multietniche a livello mondiale dai 3 ai 95 anni di età da parte della "Global Lung Function Initiative 2012" (5) ha reso più facile l'uso della spirometria in bambini in età prescolare. Per quanto riguarda le applicazioni cliniche della spirometria in questa fascia d'età, un recente rapporto del gruppo di lavoro ATS ha concluso che la spirometria è in grado di discriminare i soggetti sani da quelli con fibrosi cistica (FC), anche se può verificarsi una sostanziale sovrapposizione (2), e dai bambini con respiro sibilante ricorrente, anche se la risposta al broncodilatatore piuttosto che i valori basali sembra essere più sensibile (2). Tuttavia, a causa della complessità della spirometria nei bambini in età prescolare, è consigliabile un approccio attento e rigoroso in questa fascia d'età (2). Inoltre, le lacune ancora presenti in questo campo limitano l'applicazione della spirometria nella pratica clinica in età prescolare (2).

LA TECNICA DELL'INTERRUZIONE (RINT)

La tecnica dell'interruzione (Rint) è stata segnalata per la prima volta nel 1927, ma la sua fisiologia di base è stata pienamente compresa solo negli anni '70-80, quando è stata molto apprezzata per la sua capacità di valutare la funzionalità polmonare senza necessità di sedare il paziente nei bambini in età prescolare che respirano a volume corrente. Essa si basa sul presupposto che durante un respiro a volume corrente con un'improvvisa interruzione del flusso alla bocca la pressione alveolare si equilibri rapidamente con la pressione alla bocca, permettendone così una stima misurando quest'ultima. La resistenza dell'interruzione viene calcolata, quindi, dividendo la variazione di pressione alla bocca per il flusso misurato immediatamente prima dell'interruzione, definita tecnica classica, o immediatamente dopo l'interruzione, definita tecnica aperta. A causa delle proprietà viscoelastiche del sistema respiratorio, la pressione, dopo un rapido aumento iniziale, aumenterà lentamente durante l'interruzione. Pertanto, anche se Rint deve essere considerato una misura della resistenza di tutto il sistema respiratorio, quando la pressione viene misurata all'inizio dell'interruzione, come nella tecnica classica, tende ad avvicinarsi alla resistenza delle vie aeree pura, mentre quando la pressione viene misurata alla fine dell'interruzione, come nella tecnica aperta, si avvicina alla resistenza

dell'intero sistema respiratorio. Per questo motivo queste due varianti della tecnica dell'interruzione non devono essere usate in maniera intercambiabile (1). Le raccomandazioni ATS/ERS affermano che la resistenza con la tecnica dell'interruzione deve essere misurata con il bambino seduto, mantenendo una posizione neutra della testa, con guance sostenute mentre indossa uno stringinaso e respira tranquillamente attraverso un boccaglio con un filtro antibatterico (1). La valvola deve chiudersi rapidamente (in <10 ms) al picco di flusso espiratorio e ogni interruzione deve durare <100 ms per evitare la respirazione attiva durante l'interruzione. Devono, inoltre, essere registrate 10 misurazioni con l'obiettivo di ottenerne almeno 5 accettabili, di cui deve poi essere riportata la mediana (1). La fattibilità della tecnica Rint nei bambini in età prescolare è molto alta, dall'81% al 98% (2), sia in ambito ambulatoriale, sia negli studi sul territorio. Il coefficiente di variazione intra-misurazione (CV: deviazione standard divisa per la media) è circa il 12% in bambini sani, mentre il coefficiente di ripetibilità (CR: 2 volte la deviazione standard della differenza tra le due misure) a breve termine varia tra lo 0,17 e lo 0,28 kPa.L⁻¹.s ed è simile al CR a lungo termine nei bambini sani (2). Sono state pubblicate diverse equazioni di riferimento per Rint (2) ed i dati provenienti da vari centri sono stati recentemente unificati per ottenere una singola equazione di riferimento internazionale per la tecnica classica per i bambini dai 3 ai 13 anni (6). Sono stati riportati anche i valori di *cut-off* della broncodilatazione (BDR) nei bambini sani (7).

Per quanto riguarda le applicazioni cliniche, il metodo Rint si è dimostrato utile nei bambini in età prescolare con respiro sibilante ricorrente e, come per la spirometria, la BDR distingue meglio tra sani e malati rispetto ai valori basali, con una sensibilità che varia dal 24% al 76% e una specificità dal 70% al 92% (2). Il metodo Rint è stato utilizzato anche in studi farmacologici (2). Nel complesso, la capacità della tecnica di rilevare facilmente le modifiche nel calibro delle vie aeree la rende uno strumento clinico potenzialmente utile per i bambini in età prescolare, anche se mancano ancora gli studi longitudinali sulla sua utilità clinica (2, 3).

LA TECNICA DELLE OSCILLAZIONI FORZATE (FOT)

La tecnica delle oscillazioni forzate (FOT) è una metodica non invasiva per lo studio e la misurazione dell'impedenza respiratoria (resistenza e reattanza). Il principio fisico su cui si basa è legato alla possibilità di inviare un segnale sonoro (un'onda pressoria) all'apparato respiratorio durante la respirazione a volume corrente. Il segnale ha uno spettro di frequenze prestabilito e viene definito funzione forzante. Le misurazioni del flusso e della pressione alla bocca, fatte contemporaneamente alla sovrapposizione del segnale sonoro, consentono, con l'ausilio di calcoli molto complessi basati sulla Trasformata veloce di Fourier, di mettere in relazione i singoli valori delle resistenze respiratorie (Rrs) con lo spettro di frequenze della funzione forzante. I segnali sonori possono essere basati su onde sinusoidali oppure su impulsi (IOS), sia come singola frequenza, sia come frequenze multiple. Le frequenze tra 5 e 10 Hz riflettono le proprietà meccaniche dell'intero sistema respiratorio. Questa tecnica fornisce, inoltre, elementi tali da poter differenziare i valori delle resistenze centrali da quelli delle resistenze periferiche, ma ha l'importante limite di non consentire valutazioni volumetriche del polmone. La FOT ha una buona fattibilità nei bambini in età prescolare ($>80\%$) e sono state pubblicate diverse equazioni di riferimento (8); è stata utilizzata, inoltre, in molti studi su bambini con respiro sibilante ricorrente e mostra una buona capacità discriminante tra bambini sani e malati, specialmente quando viene usata la risposta al broncodilatatore (2). I valori maggiormente presi in considerazione in letteratura sono la resistenza a 5 Hz (R5), la reattanza a 5 Hz (X5), la frequenza di risonanza (Fres) e l'area della reattanza a bassa frequenza (AX). Diversi studi hanno dimostrato che i pazienti con asma hanno un'elevata R5, un'AX elevata, un'elevata Fres e una X5 più negativa rispetto ai soggetti controllo (9, 10). Inoltre, il miglioramento delle resistenze delle vie aeree dopo la somministrazione di salbutamolo correla bene con la spirometria (10). Quando si utilizza l'IOS per valutare un paziente si dovrebbero prendere in considerazione più parametri. Una riduzione di R5 superiore al 30% è considerata come valore

soglia per una risposta positiva ai broncodilatatori (11). Komarow e altri hanno riportato che la resistenza a 10 Hz (R10) ed il valore AX avevano le migliori caratteristiche per rilevare una risposta significativa al broncodilatatore (12). Una riduzione dell'8,6% in R10 e del 29,1% del valore AX sono stati ritenuti i *cut-off* ideali. Altri autori descrivono un *cut-off* del 15-20% per la R10 e del 40-50% per la AX (13-15). In conclusione, la FOT è una metodica utile per la diagnosi e la valutazione di pazienti pediatrici e adulti con asma o altre malattie polmonari ostruttive. Essa può essere più sensibile della spirometria nell'individuare una patologia delle vie aeree periferiche e può avere, rispetto alla spirometria, un migliore valore predittivo nell'identificare i pazienti con potenziale perdita di controllo dell'asma (16, 17). Questa tecnica, inoltre, può essere eseguita facilmente nei bambini di età inferiore ai 5 anni e ciò la rende utile allorché non si riesce ad eseguire la spirometria tradizionale. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi anche longitudinali sulla sua utilità clinica nei bambini piccoli (2).

LA TECNICA DEL MULTIPLE BREATH WASHOUT (MBW)

Il *Multiple Breath Washout* (MBW) è una tecnica che richiede solo la collaborazione passiva e la respirazione a volume corrente; pertanto è adatta per essere utilizzata nei bambini in età prescolare. La MBW è tipicamente basata sul *washout* dell'azoto con ossigeno al 100% per valutare la disomogeneità ventilatoria e misurare la capacità funzionale residua (FRC). Sono stati utilizzati anche gas inerti non residenti come l'elio, l'argon o l'esaffluoruro di zolfo (SF₆), ma alcuni di loro non sono attualmente universalmente disponibili (2). L'indice del MBW più comunemente usato è il *lung clearance index* (LCI), che rappresenta il numero di volumi polmonari (espressi come FRC) richiesti per eliminare il gas (1). Recentemente sono state pubblicate le procedure standardizzate per l'uso di questa tecnica (18), ma tuttavia diversi dettagli tecnici relativi all'MBW nei bambini in età prescolare devono ancora essere concordati ed è attualmente in corso un progetto di standardizzazione specifico per MBW in bambini in età prescolare. Secondo le attuali raccomandazioni in questa fascia d'età, la tecnica MBW deve essere eseguita mentre il bambino è seduto e respira a volume corrente attraverso un boccaglio o una maschera strettamente adesa al volto (1). Il lavaggio deve continuare fino a quando la concentrazione di gas di fine espirazione ha raggiunto livelli inferiori a 1/40 rispetto alla concentrazione iniziale per un periodo di almeno 3 respiri consecutivi. Dovrebbe essere riportato come risultato finale il valore medio di LCI tra due lavaggi dove le FRC differiscono di meno del 10% (1). La fattibilità dell'LCI è buona in bambini in età prescolare (quasi l'80%), con valori che vanno dal 50% a 2-3 anni di età all' 87% a 5-6 anni (2). Per quanto riguarda la variabilità della tecnica in età prescolare, il CV dell'LCI intra-test è buono (5,2%) e a lungo termine la ripetibilità dell'LCI è inferiore a $\pm 10\%$ da un mese ad un altro (2). Anche se inizialmente l'LCI sembrava essere indipendente dall'età e dalla crescita in soggetti sani (1), la sua dipendenza dalle dimensioni corporee è stata recentemente dimostrata per i bambini sotto i 6 anni e sono state pubblicate le equazioni di riferimento (19). L'indice LCI è stato utilizzato con successo specialmente nei bambini con FC (2). Uno studio del 2005 ha concluso che l'MBW era più sensibile della spirometria e della pletismografia nel rilevare alterazioni della funzionalità polmonare nei bambini in età prescolare con FC (20). Uno studio più recente, inoltre, ha dimostrato che l'LCI è in grado di predire le esacerbazioni polmonari nei pazienti dai 5 ai 19 anni con FC (21). Tuttavia, sono necessari ulteriori studi longitudinali sull'utilità clinica di LCI o di altri parametri di MBW prima che tali misurazioni possano essere raccomandate come di routine nella gestione clinica del paziente con FC (22).

PLETISMOGRAFIA IN ETÀ PRESCOLARE

Le resistenze specifiche delle vie aeree (sRaw) possono essere misurate a volume corrente in bambini in età prescolare utilizzando un pletismografo corporeo. Poiché le sRaw sono il prodotto della resistenza delle vie aeree che si ottiene dal volume di gas toracico, possono essere calcolate senza il bisogno di respirare contro una valvola chiusa a condizione che venga appli-

cata una corretta compensazione termica elettronica per ovviare alla necessità della manovra di “*panting*” (respiri corti e veloci) (23). La misura di sRaw ha una buona fattibilità nei bambini piccoli e sono disponibili anche dei valori di riferimento (23). Tuttavia, la mancanza di consenso sui metodi di misurazione e sulle misure di *outcome* rende difficile confrontare i risultati tra i vari centri; pertanto sono necessarie delle norme metodologiche per questa tecnica.

CONCLUSIONI

La misurazione della funzionalità polmonare è attualmente possibile nei bambini in età prescolare utilizzando una serie di tecniche. Anche se queste hanno dimostrato di essere potenti strumenti di ricerca, sono necessari ulteriori studi per accertare la loro utilità a lungo termine nella gestione delle malattie polmonari nei bambini in età prescolare.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. *An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children*. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 1304-1345.
- (2) Rosenfeld M, Allen J, Arets BH, et al. *An official American Thoracic Society workshop report: optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age*. Ann Am Thorac Soc 2013; 10: 1-11.
- (3) Moeller A, Carlsen KH, Sly PD, et al. *Monitoring asthma in childhood: lung function, bronchial responsiveness and inflammation*. Eur Respir Rev 2015; 24: 204-215.
- (4) 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.
- (5) Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. *Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations*. Eur Respir J 2012; 40: 1324-1343.
- (6) Merkus PJFM, Stocks J, Beydon N, et al. *Reference ranges for interrupter resistance technique: the Asthma UK Initiative*. Eur Respir J 2010; 36: 157-163.
- (7) Mele L, Sly PD, Calogero C, et al. *Assessment and validation of bronchodilation using the interrupter technique in preschool children*. Pediatr Pulmonol 2010; 45: 633-638.
- (8) Calogero C, Simpson SJ, Lombardi E, et al. *Respiratory impedance and bronchodilator responsiveness in healthy children aged 2 to 13 years*. Pediatr Pulmonol 2013; 48: 707-715.
- (9) Qi GS, Zhou ZC, Gu WC, et al. *Detection of the airway obstruction stage in asthma using impulse oscillometry system*. J Asthma 2013; 50: 45-51.
- (10) 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.
- (11) Song TW, Kim KW, Kim ES, et al. *Utility of impulse oscillometry in young children with asthma*. Pediatr Allergy Immunol 2008; 19: 763-768.
- (12) Komarow HD, Skinner J, Young M, et al. *A study of the use of impulse oscillometry in the evaluation of children with asthma: analysis of lung parameters, order effect, and utility compared with spirometry*. Pediatr Pulmonol 2012; 47: 18-26.
- (13) Hellinckx J, De Boeck K, Bande-Knops J, et al. *Bronchodilator response in 3-6. 5 years old healthy and stable asthmatic children*. Eur Respir J 1998; 12: 438-443.
- (14) Smith HJ, Reinhold P, Goldman MD. *Forced oscillation technique and impulse oscillometry*. Eur Respir Mon 2005; 31: 72-105.

- (15) Batmaz SB, Kuyucu S, Arıkoğlu T, et al. *Impulse oscillometry in acute and stable asthmatic children: a comparison with spirometry*. J Asthma 2016; 53: 179-186.
- (16) Shi Y, Aledia AS, Galant SP, et al. *Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children*. J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 718-723.
- (17) Shirai T, Kurosawa H. *Clinical Application of the Forced Oscillation Technique*. Intern Med 2016; 55: 559-566.
- (18) Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, et al. *Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests*. Eur Respir J 2013; 41: 507-522.
- (19) Lum S, Stock J, Stanojevic S, et al. *Age and height dependence of lung clearance index and functional residual capacity*. Eur Respir J 2013; 41: 1371-1377.
- (20) 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.
- (21) Vermeulen F, Proesmans M, Boon M, et al. *Lung clearance index predicts pulmonary exacerbations in young patients with cystic fibrosis*. Thorax 2014; 69: 39-45.
- (22) Subbarao P, Milla C, Aurora P, et al. *Multiple-breath washout as a lung function test in cystic fibrosis. A Cystic Fibrosis Foundation Workshop Report*. Ann Am Thorac Soc 2015; 12: 932-939.
- (23) Bisgaard H, Nielsen KG. *Plethysmographic measurements of specific airway resistance in young children*. Chest 2005; 128: 355-362.

La spirometria nel bambino collaborante

Spirometry in cooperating children

Stefania La Grutta¹, Giuliana Ferrante²

¹ *Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare “A. Monroy”, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Palermo*

² *Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile “G. D’Alessandro”, Università degli Studi di Palermo*

Corrispondenza: Stefania La Grutta [email: stefania.lagrutta@ibim.cnr.it](mailto:stefania.lagrutta@ibim.cnr.it)

Riassunto: La spirometria fornisce al medico l’opportunità di accertare la normalità ed il grado di anomalia della funzione respiratoria. Oggi è disponibile una grande varietà di attrezzature computerizzate per l’esecuzione della spirometria in età pediatrica e, in particolare, gli apparecchi che si basano sulla misura del flusso mediante pneumotacografo o turbina sono di facile uso ambulatoriale.

I principali parametri misurati sono: FVC, FEV₁, PEF, FEF₂₅₋₇₅ ed il rapporto FEV₁/FVC %. Attraverso l’esame spirometrico è possibile identificare 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.

Parole chiave: spirometria, asma, fisiopatologia respiratoria.

Summary: Spirometry provides the physician the opportunity to verify the normality and the degree of abnormality of the respiratory function. Today a wide variety of computer equipment for the execution of spirometry in children is available. In particular, devices based on the measurement of the flow through the pneumotachograph or the turbine, are easy to use in outpatient clinic setting.

The main parameters measured are: FVC, FEV₁, PEF, FEF₂₅₋₇₅ and FEV₁/FVC % ratio. At least three *patterns* of pathological respiratory condition can be identified through spirometry:

- 1) obstructive ventilatory dysfunction;
- 2) restrictive ventilatory dysfunction;
- 3) obstruction to airflow along the central and peripheral airways.

The bronchodilation test is essential in the evaluation of the bronchoreversibility.

Key words: spirometry, asthma, pulmonary physiopathology.

INTRODUZIONE

La spirometria rappresenta uno strumento fondamentale nella valutazione della funzione respiratoria. Essa permette infatti di accertare la normalità o il grado di anomalia della funzione respiratoria, fornendo le informazioni utili alla corretta caratterizzazione del difetto funzionale respiratorio. Nel bambino, in particolare, la spirometria 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 permette, inoltre, il monitoraggio della funzione respiratoria in corso di malattie sistemiche con interessamento respiratorio, quali l’artrite reumatoide, i difetti immunitari, le malattie emato-oncologiche e le vasculiti (1).

DEFINIZIONI

L’accordo generale sull’utilizzo di alcuni termini e abbreviazioni, basato su report internazionali condivisi (2), è essenziale per garantire l’omogeneità dei dati raccolti e analizzati. L’**accuratezza** è definita convenzionalmente il valore vero; la **ripetibilità** è la sovrapposibilità

tra risultati ottenuti in misure successive dello stesso parametro, in soggetti valutati con medesime condizioni di metodo, strumentazione e procedura; la **riproducibilità** è intesa come l'identità di risultati ottenuti in misure successive dello stesso parametro.

PROCEDURE ED ESECUZIONE DELLA SPIROMETRIA

Oggi è disponibile una grande varietà di attrezzature computerizzate per l'esecuzione della spirometria in età pediatrica ed in particolare, gli apparecchi che si basano sulla misura del flusso mediante pneumotacografo o turbina, anche in virtù del costo contenuto, sono di facile uso ambulatoriale.

Dettagli tecnici

Prima dell'esecuzione della spirometria è doveroso 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'applicazione di norme di controllo igienico, come il lavaggio delle mani dei pazienti, l'utilizzo di materiali monouso (guanti, boccagli e filtri), la sterilizzazione dei boccagli riutilizzabili, previene la trasmissione di infezioni dal paziente a soggetti sani e agli operatori (3). L'uso dei filtri antibatterici, da porre in linea con il boccaglio tra il paziente e il circuito, rappresenta una precauzione efficace per prevenire la contaminazione dell'apparecchiatura (4), determinando una barriera ad alta efficienza per il blocco dei batteri, supportata da dati positivi di confronto nel rapporto costo/benefici rispetto alle tradizionali procedure di disinfezione (5); tuttavia, il loro utilizzo non elimina la necessità di pulire regolarmente lo strumento. Esistono due principali sistemi di misura in uso negli spirometri: la misurazione del volume e la misurazione del flusso. Per le misurazioni di volume, lo spirometro a campana ad acqua ha rappresentato per anni il *gold standard*. Con questa apparecchiatura è possibile ottenere una valutazione diretta del volume mediante la raccolta e la misura dell'aria espirata, con 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 dello pneumotacografo o dai flussimetri a turbina o a caldo, nell'anemometro, o ad ultrasuoni. Nello 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 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, anche in rapporto alle condizioni cliniche del paziente, nonché alcune precauzioni utili ad ottenere la maggiore accuratezza possibile del risultato (tabella 1).

Tab. 1. Raccomandazioni e precauzioni per una corretta esecuzione della spirometria
Raccomandazioni
Calibrare lo strumento
Applicare norme di controllo igienico
Istruire e incentivare la cooperazione del paziente
Rispettare i criteri di accettabilità e riproducibilità
Formazione e mantenimento dell'abilità dell'operatore
Precauzioni
Non indossare vestiti molto stretti che limitano l'espansione toracica e addominale
Non eseguire esercizio fisico intenso entro 30 minuti prima del test
Consumare il pasto entro 2 ore prima del test
Non fumare entro 1 ora prima del test

Le indicazioni all'esecuzione della spirometria sono numerose:

- valutazione dei segni e sintomi di patologia polmonare;
- identificazione del tipo di deficit ventilatorio;
- monitoraggio dell'intervento terapeutico e della funzione polmonare durante la riabilitazione;
- valutazioni epidemiologiche e studi clinici di ricerca per la determinazione di equazioni di riferimento. L'esame può essere effettuato sia in piedi che seduti; tuttavia l'esecuzione della prova in posizione eretta migliora i volumi e i flussi nell'espiazione forzata. La scelta della posizione dovrebbe essere sempre uguale nelle valutazioni longitudinali dello stesso paziente e andrebbe riportata nel referto. È necessario, inoltre, controllare e registrare i valori antropometrici periodicamente (almeno ogni 3-6 mesi), per garantire la possibilità di confronto con gli standard di riferimento, poiché età, altezza e peso sono considerati i fattori indipendenti più importanti per ottenere i valori teorici di normalità. Nel caso in cui il paziente assuma farmaci, è indispensabile che l'operatore acquisisca tale informazione prima dell'inizio della prova, poiché questi possono modificare i valori di funzione respiratoria, sia in rapporto al tipo e alla dose, che alla via di somministrazione (inalatoria o orale). Sarebbe auspicabile, qualora possibile, 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, infine, un elemento determinante nel garantire l'accuratezza del risultato, ed è suggerito il regolare mantenimento dell'abilità nell'espletamento della procedura, mediante la frequenza periodica a *stage* di formazione e aggiornamento (6).

STANDARDIZZAZIONE

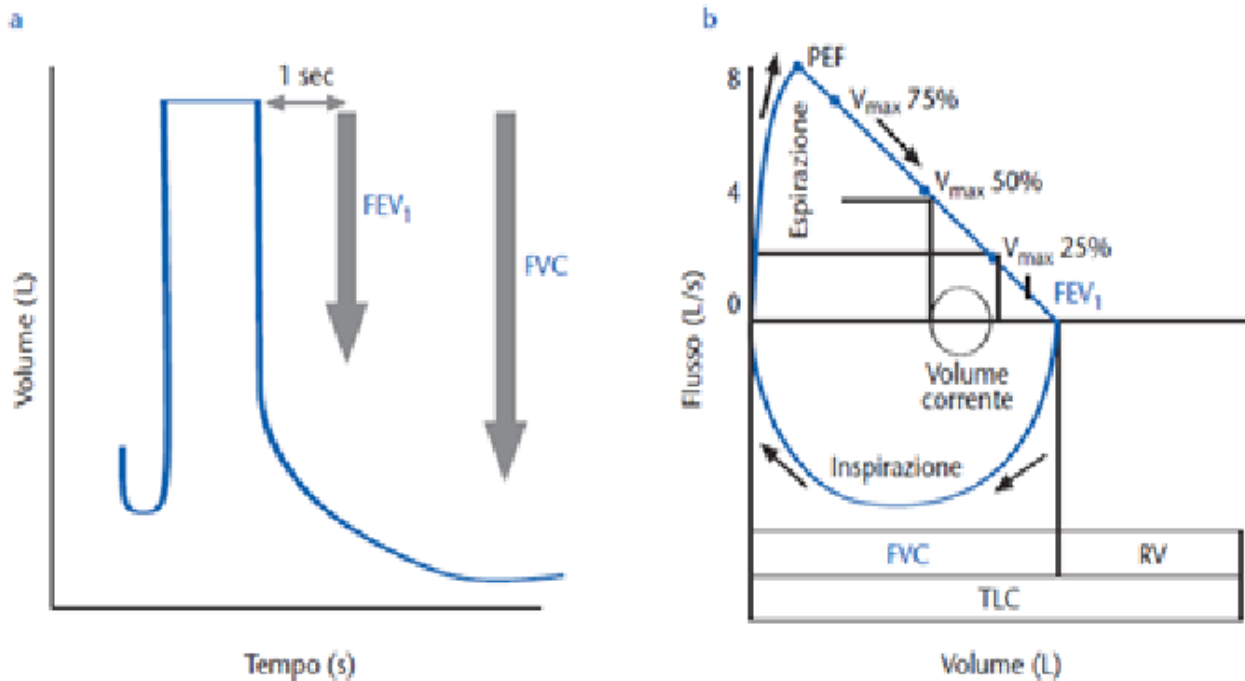
L'esecuzione della spirometria richiede una precisa standardizzazione dell'intera procedura che prevede varie fasi:

- controllo e registrazione delle condizioni ambientali (temperatura, umidità e pressione barometrica);
- calibrazione dello strumento;
- anamnesi del paziente, valutazione delle sue abitudini (uso di farmaci, stile di vita, tabagismo) e registrazione dei parametri antropometrici;
- spiegazione, dimostrazione e incoraggiamento all'esecuzione del test;
- esecuzione di almeno 3 prove per ottenere 2 prove riproducibili (7).

È necessario effettuare giornalmente la calibrazione dello strumento, utilizzando una pompa a siringa di volume noto (1-3 L), in dotazione all'apparecchiatura in uso. Per l'esecuzione del test si consiglia l'applicazione di uno stringinaso. Il boccaglio va inserito assicurandosi che le labbra del paziente siano sigillate intorno e che la lingua non lo occluda. Quindi, il paziente deve eseguire un'inspirazione rapida e completa, senza alcuna esitazione e, dopo una pausa di circa 1-2 secondi, un'espiazione forzata e completa (durata ≥ 3 secondi nei bambini di età < 10 anni; ≥ 6 secondi nei soggetti di età > 10 anni). Durante la manovra si raccomanda che l'operatore guidi e incentivi il paziente con entusiasmo e si consiglia, inoltre, che egli esegua una dimostrazione della corretta tecnica di esecuzione prima dell'inizio del test e che osservi l'esecuzione di ogni manovra.

Il controllo di qualità consente di visualizzare sia la curva flusso-volume che quella volume-tempo (figura 1).

Fig. 1. Curva Volume-Tempo (a) e Flusso-Volume (b). FEV₁= Volume di aria espirata nel 1° sec; FVC= Volume totale di aria che può essere emesso; FEV₁/FVC %= Indice di Tiffenau



I criteri di accettabilità e riproducibilità di una spirometria (tabella 2) vanno applicati all'analisi della morfologia della curva flusso-volume (figura 1b), che, oltre ad esprimere lo sforzo nell'esecuzione della prima parte della manovra, consente di valutare la ripetibilità e di identificare lo sforzo submassimale in misurazioni successive. Essa presenta un rapido incremento iniziale del flusso espiratorio fino al raggiungimento del picco, a cui segue una riduzione graduale dei flussi. La visualizzazione della curva volume-tempo (figura 1a) offre il vantaggio di evidenziare il raggiungimento del *plateau*, espressione di una espirazione completa.

Tab. 2. Criteri di accettabilità e di riproducibilità di una spirometria
Criteri di accettabilità
Inspirazione massimale
Tempo di espirazione nella curva volume-tempo= >3 sec nel bambino; ≥6 sec nell'adolescente
Espirazione completa = <i>plateau</i> di 1 sec
Assenza di artefatti (tosse durante il sec di espirazione, chiusura glottide, malposizione in bocca del boccaglio, inizio lento, interruzione precoce dell'espirazione, insufficiente sforzo espiratorio)
Criteri di riproducibilità
Almeno 3 prove accettabili su un totale di 8 manovre
Selezionare 2 spirometrie, dopo le 3 accettabili, che presentano i maggiori valori di FVC e FEV ₁ entro una differenza di 0,150 L
FVC e FEV ₁ delle due curve migliori con variabilità <5%

I principali parametri da valutare sono:

1. **Capacità Vitale Forzata (FVC):** massimo volume di aria espirato a partire da un'inspirazione massimale fino al livello del Volume Residuo (VR). Un valore >80% del predetto è considerato normale.
2. **Volume Espiratorio Forzato nel 1° secondo (FEV₁):** volume di aria espirato nel primo secondo di un'espirazione forzata. Tale parametro si ottiene dall'analisi del volume in rappor-

to al tempo ed è sforzo dipendente. Il riscontro di un valore >80% del predetto definisce il valore normale. Il FEV₁ è indice del grado di ostruzione bronchiale; per tale motivo, nel test di reversibilità dopo broncodilatatore, viene valutata la sua variazione.

3. *Indice di Tiffenau (FEV₁/FVC)*: è il rapporto tra il volume espirato nel 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 i valori sono <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 (FEF₂₅₋₇₅ o MEF)*: è un parametro utile nella valutazione delle vie aeree di minore calibro, che tende a ridursi precocemente nei pazienti affetti da asma bronchiale. Purtroppo la grande variabilità intrinseca ne riduce la valenza di parametro unico nell'applicazione clinica. Il valore normale deve essere >70%.
5. *Picco di flusso (PEF)*: è il flusso massimo raggiunto nei primi 100-200 secondi della curva espiratoria. Esso fornisce informazioni sul calibro delle grandi vie aeree. Un valore pari all'80% del valore teorico è considerato normale.

Dopo aver esaminato i dati delle curve disponibili, nel contesto delle 3 migliori prove eseguite, andrebbero registrati i valori più alti di FVC e FEV₁, anche se non provengono dalla medesima curva. Gli altri parametri (FEV₁/FVC%, FEF₂₅₋₇₅%, PEF) dovrebbero essere ricavati dalla curva caratterizzata dal valore più alto ottenuto dalla somma di FVC e FEV₁.

INTERPRETAZIONE DELLA SPIROMETRIA

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

- intra-individuale, nel corso di valutazioni longitudinali dello stesso paziente;
- inter-individuale, mediante la possibilità di confronto con gli standard di riferimento della popolazione normale, definiti come "predetti".

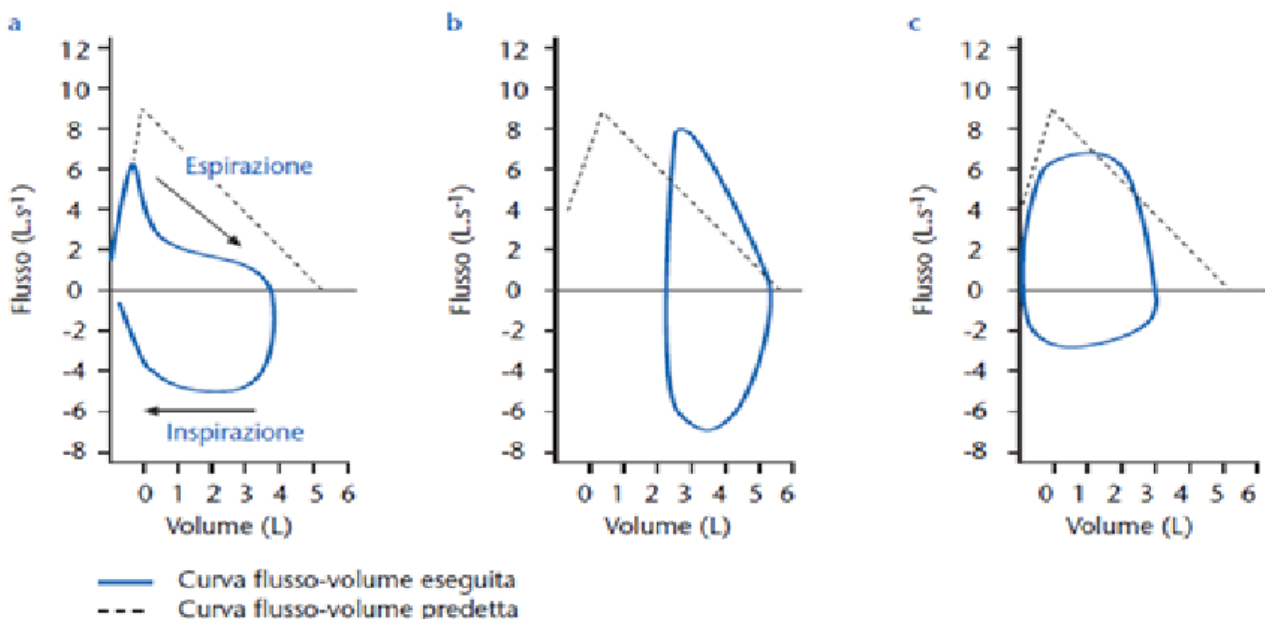
La modalità di interpretazione intra-individuale offre l'opportunità di una migliore precisione nella definizione di normalità individuale, poiché in questo caso è lo stesso soggetto che, comportandosi da riferimento per sé, elimina la variabilità inter-individuale. Il controllo periodico e regolare dei parametri antropometrici, e in particolare la variabile "altezza", garantisce l'esatto calcolo dei valori.

Per l'interpretazione interindividuale occorre riferirsi a valori predetti ottenuti in una popolazione pediatrica (8). È necessario tuttavia considerare che in età evolutiva il concetto di "valori predetti" è suscettibile di variazioni imputabili ai fisiologici meccanismi di crescita e sviluppo di organi e apparati. Infatti, nel bambino l'altezza è il parametro più importante nella valutazione della funzione polmonare e nel soggetto con ritardo patologico della crescita i valori predetti, calcolati sulla base dell'età, potrebbero dare risultati sovrastimati rispetto ai valori attesi. Nel corso degli ultimi anni sono state sviluppate numerose equazioni per l'interpretazione dei valori spirometrici. Tuttavia l'utilizzo di equazioni diverse ha determinato interpretazioni differenti dei dati misurati. Per questo motivo nel 2012 la "ERS Task Force: GLI- Global Lung Function Initiative" ha pubblicato una nuova equazione applicabile a soggetti di età compresa tra i 3 e i 95 anni, appartenenti a cinque gruppi etnici differenti (9).

La spirometria di per sé non fornisce automaticamente una diagnosi eziologica, ma contribuisce alla definizione della stessa. È possibile identificare 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 2).

Fig. 2. Esempi di curve Flusso-Volume. (a) Deficit ostruttivo moderato in un paziente asmatico; (b) deficit restrittivo; (c) ostruzione extra-toracica delle vie aeree.



La *disfunzione ventilatoria di tipo ostruttivo* può verificarsi lungo ogni livello del sistema bronchiale, e può essere provocata da compressione esterna o ostruzione interna. La patologia asmatica nel bambino si configura tipicamente come una disfunzione ventilatoria ostruttiva (10). 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 2a). Se l'ostruzione è particolarmente severa, anche l'indice di Tiffenau risulta compromesso, in funzione della forte riduzione del FEV_1 , raggiungendo valori $<83\%$. Il test di broncodilatazione va regolarmente effettuato nel corso dell'esecuzione di un esame spirometrico completo, soprattutto quando si riscontri un quadro ostruttivo o una discrepanza in difetto intra-individuale rispetto ai valori standard di riferimento per l'età. Il test viene considerato positivo, cioè con broncodilatazione "significativa", quando si ottiene un aumento del $FEV_1 \geq 12\%$ (corrispondente a un aumento di ≥ 200 mL) rispetto all'esame base di riferimento, dopo 15-20 minuti dalla somministrazione inalatoria mediante distanziatore di una dose di 400 μg di broncodilatatore a breve durata di azione (salbutamolo). Il riscontro di positività, in corso di una prima valutazione del paziente, è fortemente suggestivo per la diagnosi di asma e va successivamente confermato, 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 (11). 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. 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. Questo però non preclude la risposta clinica alla terapia con broncodilatatori. La valutazione periodica del FEV_1 pre e post-broncodilatatore, potrebbe aiutare a identificare i bambini a rischio di sviluppo di un progressivo declino della funzione respiratoria. Il FEV_1 rappresenta infatti una misura utile per definire non solo il grado di ostruzione bronchiale attuale, ma anche il rischio di riacutizzazioni. Nei bambini con asma di età ≥ 5 anni si raccomanda, pertanto, l'esecuzione della spirometria almeno una volta all'anno, tenendo in attenta considerazione che la maggior parte dei bambini in età scolare hanno un $FEV_1 > 80\%$ del predetto, indipendentemente dalla gravità dell'asma quando definito esclusivamente sulla base dei sintomi. Per tale motivo, pur in presenza di una spirometria normale, è sempre opportuno valutare l'eventuale presenza di broncoreversibilità.

Nella *disfunzione ventilatoria di tipo restrittivo*, è presente una riduzione della *Total Lung Capacity* (TLC) al di sotto del 5° centile del valore predetto, disfunzione che 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. La curva flusso-volume presenterà il caratteristico aspetto di convessità della fase espiratoria, con una riduzione simmetrica del FVC e del FEV₁, in presenza di un indice di *Tiffenau* normale o lievemente aumentato (figura 2b). Nella *disfunzione ventilatoria mista* il difetto è caratterizzato dalla coesistenza di entrambi i *pattern*, con valori di FEV₁/FVC e di TLC al di sotto del 5° centile dei rispettivi predetti. 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, oltre alla presenza, durante la manovra di inspirazione forzata, di una riduzione dei flussi inspiratori. Nel caso di ostruzioni extratoraciche, la riduzione del flusso inspiratorio è ancora più marcata durante la fase di inspirazione forzata, durante la quale si verifica, infatti, 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 2c). Sebbene sia possibile differenziare le forme di ostruzione intratoracica da quelle extratoraciche mediante la valutazione comparativa delle variazioni dei principali parametri spirometrici, è indispensabile confermare il sospetto diagnostico di ostruzione delle vie aeree mediante il ricorso alla broncoscopia o alla valutazione di *imaging* radiografica (12).

CONCLUSIONI

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

BIBLIOGRAFIA

- (1) Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al. *General considerations for lung function testing*. Eur Respir J 2005; 26: 153-161.
- (2) *Pulmonary terms and symbols: a report of ACCPATS Joint Committee on Pulmonary Nomenclature*. Chest 1975; 67: 583-593.
- (3) Dautzenberg B. *Prevention of nosocomial infection during nebulization and spirometry*. Rev Pneumol Clin 2001; 57: 91-98.
- (4) 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.
- (5) 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.
- (6) Enright PL, Johnson LR, Connett JE, et al. *Spirometry in the Lung Health Study: 1. Methods and quality control*. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 516-521.
- (7) Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. *Standardization of spirometry*. Eur Respir J 2005; 26: 319-338.
- (8) Qanjer PH, Borsboom GJ, Brunekreef B, et al. *Spirometric reference values for white European children and adolescent: Polgar revisited*. Pediatr Pulmonol 1995; 19: 135-142.
- (9) Qanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. *Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations*. Eur Respir J 2012; 40: 1324–1343.
- (10) 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.
- (11) Pellegrino R, Rodarte JR, Brusasco V, et al. *Assessing the reversibility of airway obstruction*. Chest 1998; 114: 1607-1612.
- (12) Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. *Interpretative strategies for lung function tests*. Eur Respir J 2005; 26: 948-968.

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

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

Marcello Verini¹, Paola Di Filippo¹, Salvatore Cazzato²

¹*UO di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria Infantile, Clinica Pediatrica - Università di Chieti Ospedale Clinicizzato "SS. Annunziata"*

²*UOC di Pediatria, Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione "G. Salesi", Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ancona*

Corrispondenza: Marcello Verini **email:** mverini@alice.it

Riassunto: La valutazione oggettiva della funzionalità respiratoria è divenuta sempre più importante nella diagnosi e nella gestione dei bambini asmatici. Nei bambini collaboranti questa valutazione prevede l'analisi della curva flusso/volume (MEF₅₀, MEF₂₅, PEF), cioè dei flussi espiratori e dei volumi polmonari dinamici (FEV₁ and FVC), ottenuti da una manovra di capacità vitale forzata. La rilevazione dei volumi polmonari statici, quali Capacità Vitale (VC), Capacità Funzionale Residua (FRC), Volume Residuo (RV) e Capacità Polmonare Totale (TLC) è divenuto un importante step per lo studio delle sindromi disventilatorie e può fornire dati aggiuntivi rispetto alla semplice spirometria.

I principi fisici che vengono applicati per la misura dei volumi polmonari sono la legge di Boyle, per la pletismografia corporea, e il principio di conservazione di massa, per le tecniche di diluizione dell'elio ed il wash-out dell'azoto.

Parole chiave: Funzionalità respiratoria, Volumi Polmonari, Patologie extra-polmonari

Summary: Respiratory function tests are going to be more and more important in diagnosis and management of asthmatic children. In cooperating children spirometric methods are based on the analysis of Forced Expiratory Flows (MEF₅₀, MEF₂₅, PEF) and Dynamic Pulmonary Volumes (FEV₁ and FVC) obtained by forced vital capacity manoeuvres. Measurement of Static Lung Volumes as Vital Capacity (VC), Functional Residual Capacity (FRC), Residual Volume (RV), Total Lung Capacity (TLC) is an important step to detect disventilatory syndromes and may provide confirmatory data to forced expiratory spirometry.

The physical principles that are routinely applied to the measurement of lung volumes are whole body pletismography and gas dilution method. Whole body pletismography is based on Boyle's law, the helium dilution and nitrogen washout techniques are based on the conservation of mass principle.

Key words: Lung function, Lung Volumes, Extra-pulmonary diseases.

INTRODUZIONE

I test di funzionalità respiratoria sono uno strumento indispensabile per la diagnosi precoce e il monitoraggio delle patologie respiratorie, poiché permettono di valutare il tipo, l'entità e la reversibilità della compromissione funzionale, l'evoluzione della malattia e l'efficacia della terapia nella fase di *follow-up*. Nel bambino collaborante, dai 6 anni di età, il fulcro dello studio funzionale è la spirometria, un test di ampio utilizzo, oggi altamente standardizzato, di facile esecuzione e a basso costo. La sua esecuzione richiede una manovra di capacità vitale forzata e la successiva analisi della curva flusso/volume (1-2). I volumi polmonari dinamici sono quindi rilevabili da un semplice esame spirometrico, mentre per lo studio dei volumi polmonari statici e delle capacità polmonari, sono necessarie metodiche più complesse e strumenti più sofisticati, quali ad esempio il pletismografo.

I VOLUMI POLMONARI STATICI E DINAMICI

I volumi polmonari s'identificano con i volumi di gas, mobilizzabile e non, contenuti nei polmoni. Vengono distinti in volumi polmonari statici, con misura espressa in litri, e volumi polmonari dinamici, con la misura espressa in funzione del tempo. Le capacità funzionali rappresentano, invece, la somma di due o più volumi. Le definizioni dei volumi polmonari statici e delle capacità sono riportati rispettivamente nelle tabelle 1 e 2.

Tab. 1. Definizione dei volumi polmonari statici	
Volumi polmonari	Definizione
Volume corrente o tidal volume (TV)	Quantità d'aria che viene inspirata ed espirata ad ogni atto respiratorio.
Volume di riserva inspiratoria (VRI) o inspiratory reserve volume (IRV)	Volume d'aria che si può inspirare con uno sforzo massimale, dopo una normale inspirazione.
Volume di riserva espiratoria (VRE) o expiratory reserve volume (ERV)	Volume d'aria che si può espirare con uno sforzo espiratorio massimale, dopo un'espirazione normale, fino al raggiungimento del volume residuo.
Volume residuo (VR) o residual volume (RV)	Volume d'aria che resta nei polmoni dopo una espirazione massimale. Comprende il volume di gas contenuto negli alveoli e spazio morto anatomico ed eventuali cavità parenchimali, non soggette a ventilazione.
Volume di gas toracico (VGT) o toracic gas volume (TGV)	Volume d'aria ventilabile e non ventilabile contenuto nei polmoni al termine di un'espirazione normale.

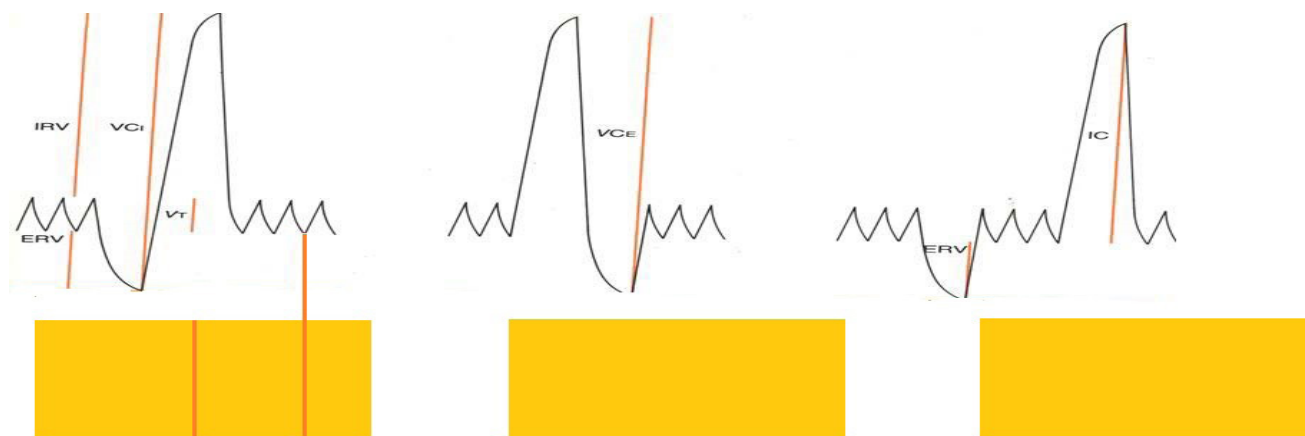
Tab. 2. Le capacità polmonari		
Capacità polmonari	Definizione	
Capacità inspiratoria (CI) o inspiratory capacity (IC)	Quantità d'aria che può essere introdotta nei polmoni con una manovra inspiratoria massimale dopo una normale espirazione.	$IC = TV + IRV$
Capacità espiratoria (CE) o expiratory capacity (EC)	Quantità d'aria espulsa dai polmoni con un'espirazione massimale lenta al termine di una normale inspirazione.	$EC = TV + ERV$
Capacità vitale (CV) o vital capacity (VC)	Quantità d'aria mobilizzata da una manovra espiratoria massimale lenta da TLC a RV, come capacità vitale espiratoria (CVE) o 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 d'aria mobilizzato in tal modo viene definito capacità vitale forzata espiratoria (CVF o FVC).	$FVC = TV + VRI + VRE$
Capacità funzionale residua (CFR) o functional residual capacity (FRC)	Volume d'aria "ventilabile", contenuto nei polmoni dopo una normale espirazione.	$CFR = ERV + RV$
Capacità polmonare totale (CPT) o total lung capacity (TLC)	Volume d'aria presente nel polmone alla fine di un'inspirazione massimale.	$TLC = TV + IRV + ERV + RV$

Se i volumi polmonari dinamici possono essere misurati con un semplice esame spirometrico, la misura dei volumi polmonari statici è tecnicamente più impegnativa e può essere effettuata solo mediante pletismografia corporea o metodica di diluizione dei gas polmonari (*wash-out* di N_2). Questo comporta la necessità di attrezzature costose e difficilmente trasportabili, oltre alla difficoltà da parte del bambino di eseguire le manovre respiratorie necessarie (3). I principi fisici che vengono applicati per la misura dei volumi polmonari sono la legge di Boyle, per la pletismografia corporea, e il principio di conservazione di massa, per le tecniche di diluizione dell'elio ed il *wash-out* dell'azoto. I volumi polmonari statici sono essenziali nel completamento diagnostico delle sindromi restrittive e miste, ma possono avere una certa rilevanza anche nelle sindromi ostruttive e nello studio delle caratteristiche funzionali dell'apparato respiratorio (4). Con l'esecuzione da parte del paziente collaborante delle manovre respiratorie, in successione, di respiro tranquillo a volume corrente, di manovra di capacità inspiratoria e di manovra di capacità vitale espiratoria lenta (5), è possibile determinare nei bambini collaboranti i seguenti volumi:

- volume corrente (VC);
- capacità inspiratoria (CI);
- capacità espiratoria (CE);
- volume di riserva espiratorio (VRE);
- capacità vitale (CV).

Non è possibile, invece, calcolare con queste manovre la capacità funzionale residua (CFR) e il volume residuo (VR) e, quindi, anche la capacità polmonare totale (CPT) (figura 1).

Fig. 1. Spirogrammi Volume/tempo A: manovra di capacità vitale lenta inspiratoria con valori misurabili TV; IRV; ERV, VCin; B manovra di capacità vitale lenta espiratoria con valori misurabili TV; IRV; ERV; VCex; C manovra duplice di capacità vitale lenta in ed espiratoria con valori misurabili TV; IRV; ERV; VCin e VCex



I risultati ottenuti possono essere interpretati secondo due modalità:

- in rapporto a valori di riferimento, ottenuti da una popolazione sana. Esistono in letteratura diversi valori teorici pediatrici sovrapponibili (6), che non sono però applicabili a tutte le età, a causa dell'interruzione della relazione di crescita allometrica tra torace e altezza durante lo *spurt* puberale (7). Inoltre vi sono differenze tra i vari gruppi etnici, attribuibili in parte a discrepanze tra proporzioni tronco-altezza, dimensioni del torace e massa muscolare (8, 9);
- con una valutazione longitudinale, confrontando i valori ottenuti con i valori dei controlli precedenti dello stesso paziente. Quest'ultima modalità risulta particolarmente utile nel quantificare la risposta alla terapia eseguita.

La volumetria polmonare è un importante strumento per valutare l'*air trapping* nei pazienti asmatici; infatti, un aumento di VR e del rapporto VR/CPT potrebbero essere gli unici para-

metri alterati durante il periodo asintomatico (10). L'alterazione funzionale, ovvero l'aumento del VR e del rapporto VR/CPT, è stata riscontrata in una coorte di nati pretermine (E.G.<32 settimane) in età scolare, con peso alla nascita<1.500g e con *distress* respiratorio alla nascita, trattato con ossigenoterapia e surfactante, indipendentemente dall'esito in displasia bronco-polmonare (11).

Nei bambini non collaboranti, invece, la CFR è l'unico volume polmonare statico misurabile. La sua determinazione è importante nella valutazione dello sviluppo e per l'interpretazione dei parametri di funzionalità polmonare volume-dipendenti, come la *compliance* delle vie aeree o i flussi nell'espiazione forzata (12). Sono scarsi, però, i dati pubblicati in merito all'utilizzo della pletismografia nei neonati e nel bambino in età prescolare, limitandone l'applicazione in questa fascia di età (3).

SIGNIFICATO CLINICO DELLE ALTERAZIONI DEI VOLUMI E DELLE CAPACITÀ POLMONARI

Il volume corrente, VC o *tidal volume* TV, varia con il livello di attività fisica. Il limite inferiore, la fine espiazione, è determinato dal raggiungimento dell'equilibrio tra forze elastiche del parenchima polmonare e della gabbia toracica(13). I valori di TV sono funzione del peso corporeo (circa 8-10 ml/Kg). La ventilazione polmonare rappresenta il prodotto del volume corrente per la frequenza respiratoria ($TV \times FR = VE$), 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 parenchima funzionante, mentre si riduce nelle sindromi restrittive da perdita dell'elasticità polmonare. La CVI, la CVE e la CVF sono simili nei soggetti normali, mentre nei soggetti con sindrome ostruttiva la CVI può essere maggiore della CVE perché la manovra espiratoria può produrre un collasso dinamico delle vie aeree, limitando il flusso espiratorio. La CV, il VRI, il VRE e la CI, si riducono in tutte le malattie polmonari che determinano perdita funzionale di parenchima, come polmoniti, atelectasie, ascessi e cisti, o perdita di distensibilità polmonare, come le fibrosi polmonari. Una riduzione della CV può essere dovuta anche a cause extrapolmonari, come le paralisi centrali e periferiche dei muscoli respiratori, le deformità della gabbia toracica o della colonna vertebrale, i versamenti o le aderenze pleuriche, le patologie addominali (es. ascite o tumori sottodiaframmatici), che ostacolano i movimenti del diaframma. Anche le malattie ostruttive delle vie aeree possono causare una riduzione della CV, soprattutto per un aumento relativo del VR. Pertanto, una riduzione della CV non può essere correttamente interpretata senza la contemporanea valutazione del VR e della CPT. Il volume residuo è misurabile indirettamente come differenza tra FRC e ERV. Esso aumenta nelle sindromi ostruttive e/o sovra-distensive, con *air-trapping* e il suo aumento è parallelo a quello dell'indice di Motley, definito dal rapporto percentuale fra il VR e la CPT ($RV/TLC\%$), e rappresenta la percentuale di CPT che rimane nel polmone dopo un'espiazione totale e forzata. La riduzione del VR nelle sindromi restrittive è dovuta alla perdita di unità funzionali, mentre non si modifica nel caso di perdita di elasticità. La CFR è determinata dall'equilibrio tra le forze di retrazione elastica del polmone e quelle della gabbia toracica. La CFR comprende il volume di gas ventilabile contenuto nel polmone alla fine di una espiazione normale: varia con la postura, diminuendo in posizione supina, aumenta con l'età (40% della CPT nell'adulto rispetto 10% nel neonato) e con l'attività fisica. La CFR si riduce nelle sindromi restrittive e nell'obesità e aumenta in quelle ostruttive. Valori elevati del VR e della CFR sono indicativi di *air trapping*. In caso di aumento della CPT, l'indice di Motley rappresenta un parametro più attendibile. La CPT o *Total Lung Capacity* (TLC) si riduce nelle sindromi restrittive, mentre aumenta nelle sindromi ostruttive gravi. Il volume di gas toracico (VTG) corrisponde alla CFR in assenza di zone aeree non ventilate (cisti o aree a contenuto gassoso escluse dalla ventilazione). In presenza di aree non ventilate il VGT supera la CFR misurata con il *wash out* dell' N_2 , poiché tali volumi aerei vengono misurati solo con il metodo pletismografico e non con quello della diluizione polmonare dei gas. Il VGT si riduce nelle sindromi restrittive e aumenta nelle sindromi ostruttive.

INDICAZIONI ALLA VALUTAZIONE DEI VOLUMI POLMONARI

La valutazione dei volumi polmonari statici può trovare un'utile applicazione in tutte le malattie, congenite o acquisite, che provocano una compromissione funzionale respiratoria sia di tipo ostruttivo che restrittivo, determinando limitazione ai flussi, riduzione del parenchima funzionale o della elasticità polmonare. Inizialmente utilizzati per la diagnosi e il monitoraggio delle patologie esclusivamente polmonari, la funzionalità respiratoria in generale e i volumi polmonari statici nello specifico, sono stati poi utilizzati anche in patologie extra-polmonari o sistemiche con secondaria compromissione respiratoria, quali le patologie muscolari, neurologiche e scheletriche. Nel corso del tempo si sta definendo un pattern respiratorio caratteristico di ogni condizione patologica studiata e sono stati ricavati eventuali parametri respiratori da utilizzare come indice precoce di interessamento polmonare in patologie sistemiche (tabella 3).

Tab. 3. Alterazioni più comuni dei Volumi Polmonari Statici (FRC,VR,TLC) nelle Patologie Respiratorie ed Extra respiratorie interessate

	Patologia	TLC	FRC	VR	Meccanismo
Patologie polmonari	Asma, BPCO, enfisema	↑→	↑	↑	Ostruzione (perdita del ritorno elastico)
	Fibrosi polmonare, atelettasia, tumori,	↓	↓	↓	Restrizione (sostituzione del tessuto polmonare con altro tessuto o fluido)
Patologie extrapolmonari	Effusione pleurale e tumori	↓	↓	↓	Restrizione
	Anomalie della gabbia toracica	↓	↓	↓	Restrizione
	Malattie neuromuscolari	↓	↓→	↓	Riduzione della forza dei muscoli inspiratori ed espiratori

FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA E VOLUMI POLMONARI STATICI NELLA PATOLOGIA EXTRARESPIRATORIA CON INTERESSAMENTO POLMONARE

Obesità

L'obesità può influenzare il sistema respiratorio con diversi meccanismi. L'effetto diretto della deposizione di grasso su parete toracica, addome e vie aeree superiori, riduce i volumi polmonari, in particolare il VRE, e provoca cambiamenti strutturali che sono alla base di un'alterazione della meccanica respiratoria. Il tessuto adiposo è anche un organo endocrino e paracrino che produce un gran numero di citochine e mediatori pro-infiammatori, che sembra contribuiscono all'aumento di rischio di asma negli obesi (14). Gli effetti sulla CPT e sul VR sono minimi nelle prime fasi di obesità. Infatti, anche se sembra esserci una correlazione negativa tra CPT e VR con l'aumento del BMI, entrambi i parametri rimangono all'interno del *range* di normalità, a meno che il BMI non sia molto elevato. In letteratura, l'alterazione meglio descritta è la riduzione del VRE. La relazione tra BMI e VRE è esponenziale, con cambiamenti significativi anche in soggetti sovrappeso e con effetti maggiori nei soggetti con BMI > 30 kg/m². Con l'aumento del BMI, il VRE, quindi di conseguenza la CFR, si riduce fino a che, nell'obesità molto grave, la CFR si avvicina al VR (15). Frequentemente è stata riscontrata una contemporanea riduzione di FEV₁ e FVC, mantenendo il rapporto FEV₁/FVC inalterato. Con la crescente prevalenza dell'obesità e il frequente riscontro di sintomi respiratori nella popolazione obesa, è importante che in tali soggetti sia condotta un'accurata valutazione dei sintomi respiratori, in particolare della funzionalità respiratoria con volumetria polmonare. I test di funzionalità polmonare, infatti, sono utili per confermare che i sintomi respiratori riportati dal soggetto possano essere spiegati dalle già note conseguenze dell'obesità. Pertanto, visto che nella popo-

lazione obesa le alterazioni della funzionalità polmonare sono minime, il riscontro di anomalie significative è meritevole di ulteriori indagini.

Malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI)

Le manifestazioni extraintestinali sono abbastanza comuni nelle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI).

Soggetti affetti da MICI sintomatici, con sintomi respiratori, possono avere una normale funzionalità polmonare. D'altra parte, recentemente si è evidenziato che fino a due terzi dei pazienti asintomatici affetti da MICI hanno una funzionalità polmonare compromessa. La compromissione della funzionalità respiratoria è maggiore nella rettocolite ulcerosa rispetto al morbo di Crohn, con un coinvolgimento più importante durante la fase attiva della malattia, ma comunque persistente anche nella fase di remissione (16).

Le caratteristiche più frequentemente riscontrate in letteratura nello studio della funzionalità polmonare nelle MICI sono:

una riduzione del FEV_1 e del rapporto FEV_1/FVC ;

un aumento del rapporto tra VR e CPT;

una riduzione dei flussi espiratori (FEF_{25-75});

una riduzione della capacità di diffusione polmonare del CO (DLCO). Non è noto, tuttavia, se la DLCO potrebbe essere utilizzata come indice di attività della malattia (16).

Attualmente non è chiaro se i pazienti asintomatici, che presentano anomalie della funzionalità respiratoria, andranno incontro a manifestazioni cliniche respiratorie evidenti e cosa può contribuire a questa progressione.

Malattie neuromuscolari

L'insufficienza respiratoria è la più comune causa di morbilità e mortalità nei pazienti con malattie neuromuscolari. La ridotta forza dei muscoli respiratori, la inefficace ventilazione alveolare e la ridotta *clearance* delle secrezioni, può portare infatti, a un'insufficienza respiratoria cronica. Tuttavia, nelle malattie neuromuscolari, la conoscenza dei rischi associati alla compromissione della funzionalità respiratoria sono scarsi rispetto a quanto accade per la disabilità motoria. La dispnea, di solito, appare nella fase tardiva della malattia, ma il monitoraggio della funzionalità dei muscoli respiratori dovrebbe essere intrapreso precocemente (17). La disabilità clinica sembra essere inversamente correlata ai valori dei volumi polmonari statici e dinamici e alla funzionalità dei muscoli respiratori (18).

Scoliosi

La scoliosi è un'anomala deformazione tridimensionale della colonna vertebrale. Gli effetti della scoliosi sui volumi polmonari sono il risultato della riduzione della *compliance* della parete toracica, della ridotta crescita polmonare e della compromessa forza dei muscoli respiratori, che lavorano in condizioni di svantaggio meccanico. La scoliosi è stata associata allo sviluppo di una sindrome restrittiva, con una conseguente riduzione della CPT. Nei casi in cui non sia possibile la misurazione della CPT, una semplice spirometria può fornire una buona stima del difetto polmonare restrittivo, perché la riduzione della CV è proporzionale alla riduzione della CPT. Nella scoliosi moderata-grave è stata stabilita una correlazione lineare negativa tra l'ampiezza della curva del rachide e CVF. La CVF diminuisce proporzionalmente alla CPT, a meno che non vi sia *air-trapping*. Il VR rimane generalmente entro i valori normali. A causa della relativa diminuzione della CPT il rapporto VR/CPT aumenta. Analogamente, la CFR è normale, o leggermente ridotta, e il rapporto CFR/CPT è aumentato. Se la scoliosi progredisce, il VR si riduce leggermente (19).

MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI

Le patologie polmonari interstiziali sono un gruppo eterogeneo di condizioni croniche che coinvolgono il polmone, caratterizzate da infiammazione polmonare e/o presenza di esiti fibrotici con un *pattern* ventilatorio restrittivo.

Sclerosi sistemica

Il coinvolgimento polmonare è comune nella sclerosi sistemica (SSc), con l'interessamento interstiziale del polmone che coinvolge fino al 75% dei pazienti, che però progredisce raramente fino all'insufficienza respiratoria. I test di funzionalità polmonare e la tomografia computerizzata ad alta risoluzione, permettono una diagnosi precoce del coinvolgimento polmonare, prima della comparsa di sintomi. Per una prognosi precoce, il monitoraggio con i test di funzionalità respiratoria deve essere ripetuto regolarmente, ogni 6 mesi- 1 anno (20).

Sarcoidosi

La sarcoidosi può colpire qualsiasi organo, ma il polmone è l'organo più comunemente interessato, essendo coinvolto nel 90% dei pazienti (21). Il *pattern* respiratorio è caratterizzato da una sindrome polmonare restrittiva con una riduzione dei volumi polmonari (22).

Artrite idiopatica giovanile

L'artrite idiopatica giovanile (AIG) è la patologia reumatologica più comune dell'infanzia. È caratterizzata da una sinovite cronica e da numerose manifestazioni extra-articolari. È stato dimostrato che i bambini con AIG hanno una significativa diminuzione di FVC, PEF e DLCO rispetto ai controlli sani. I parametri della funzionalità polmonare, inoltre, sono inversamente correlati con il titolo del fattore reumatoide, la velocità di eritrosedimentazione, la durata della malattia e la durata dell'uso di methotrexate (23). In uno studio recente condotto su 33 bambini tra i 5 e i 12 anni, sono state documentate anomalie alla spirometria in 13 pazienti, a prescindere da sesso, attività di malattia e terapia con methotrexate (24). Attualmente è raccomandata una valutazione della funzionalità polmonare in tutti i pazienti con malattie reumatiche, almeno una volta all'anno, anche in assenza di sintomi respiratori (25).

CONCLUSIONI

Lo studio dei volumi polmonari statici è un utile completamento della spirometria con analisi dei volumi polmonari dinamici (FEV₁,FVC) e dei flussi respiratori (PEF e FEF). Tale studio, infatti, è d'aiuto sia per l'identificazione di anomalie funzionali subcliniche nelle patologie polmonari ostruttive, come l'asma e la BPCO, sia per una corretta quantificazione del deficit anatomico e funzionale nelle patologie polmonari tipicamente restrittive, come la fibrosi e le broncopolmoniti ricorrenti. Negli ultimi anni, la valutazione funzionale dei volumi polmonari statici è stata applicata anche in patologie sistemiche con interessamento polmonare, permettendo sia la diagnosi precoce del coinvolgimento polmonare che la quantificazione del danno funzionale respiratorio.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Johnson JD, Theurer WM. *A Stepwise Approach to the Interpretation of Pulmonary Function Tests*. Am Fam Physician 2014; 89: 359-366.
- (2) Godfrey S, Bar-Yishay E, Avital A, et al. *What is the role of tests of lung function in the management of infants with lung disease?* Pediatr Pulmonol 2003; 36: 1-9.

- (3) Debley J, Filbrun AG, Subbara P. *Clinical Applications of Pediatric Pulmonary Function Testing: Lung Function in Recurrent Wheezing and Asthma*. *Pediatric Allergy, Immunol Pulmonol* 2011; 24: 69-76.
- (4) Tepper RS, Morgan WJ, Wright A et al. *Physiologic growth and development of the lung during the first year of life*. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 513-519.
- (5) American Thoracic Society. *Standardization of spirometry. 1994 update*. *Am Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-1136.
- (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) Degroot EG, Quanjer PH, Wise ME et al. *Changing relationships between stature and lung volumes during puberty*. *Respir physiol* 1986; 65: 139-53.
- (8) Kirkby J, Bonner R, Lum S, et al. *Interpretation of pediatric lung function: impact of ethnicity*. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48: 20-26.
- (9) Donnelly PM, Yang TS, Peat JK, et al. *What factors explain racial differences in lung volumes?* *Eur Respir J* 1991; 4: 829-838.
- (10) Verini M, Peroni DG, Rossi N, et al. *Functional assessment of allergic asthmatic children while asymptomatic*. *Allergy Asthma Proc*. 2006; 27: 359-364.
- (11) Cazzato S, Ridolfi L, Bernardi F, et al. *Lung function outcome at school age in very low birth weight children*. *Pediatric Pulmonol* 2013; 48: 830-837.
- (12) Hülskamp G, Pillow JJ, Dinger J, et al. *Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease of infancy: functional residual capacity*. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 1-22.
- (13) Cotes JE. *Lung function: assessment and application in medicine*. Blackwell Scien Pub 1993.
- (14) Brazzale DJ, Pretto JJ, Schachter LM. *Optimizing respiratory function assessments to elucidate the impact of obesity on respiratory health*. *Respirology* 2015; 20: 715-721.
- (15) Jones RL, Nzekwu MM. *The effects of body mass index on lung volumes*. *Chest* 2006; 130: 827-833.
- (16) Herrlinger KR, Noftz MK, Dalhoff K et al. *Alterations in pulmonary function in inflammatory bowel disease are frequent and persist during remission*. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 377-381.
- (17) Ambrosino N, Carpenè N, Gherardi M. *Chronic respiratory care for neuromuscular diseases for adults*. *Eur Respir J* 2009; 34: 444-451.
- (18) Fiorenza D, Vitacca M, Bianchi L et al. *Lung function and disability in neuromuscular patients at first admission to a respiratory clinic*. *Respir Medi* 2011; 105: 151-158.
- (19) Martinez-Llorens J, Ramirez M, Colomina MJ et al. *Muscle dysfunction and exercise limitation in adolescent idiopathic scoliosis*. *Eur Respir J* 2010, 36: 393-400.
- (20) Bussone G, Mouthon L. *Interstitial lung disease in systemic sclerosis*. *Autoimmun Rev* 2011; 10(5): 248-255.
- (21) Judson MA. *The Clinical Features of Sarcoidosis: A Comprehensive Review*. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 49: 63-78.
- (22) Levinson RS, Metzger LF, Stanley NN et al. *Airway function in sarcoidosis*. *Am J Med* 1977; 62: 51-59.
- (23) Alkady EA, Helmy HA, Mohamed-Hussein AA. *Assessment of cardiac and pulmonary function in children with juvenile idiopathic arthritis*. *Rheumatol Int* 2012 32: 39-46.
- (24) Alam MM, Ray B, Sarkar S et al. *Spirometric Assessment in Juvenile Idiopathic Arthritis*. *Indian J Physiol Pharmacol* 2015; 59: 199-203.
- (25) Quezada A, Ramos S, Garcia M et al. *Lung involvement in rheumatologic diseases in children*. *Allergol Immunopathol* 2012; 40: 88-91.

La diffusione alveolo-capillare in età pediatrica

Diffusion lung capacity in children

Massimo Pifferi¹, Vincenzo Ragazzo², Maria Di Cicco¹

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

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

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

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

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

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

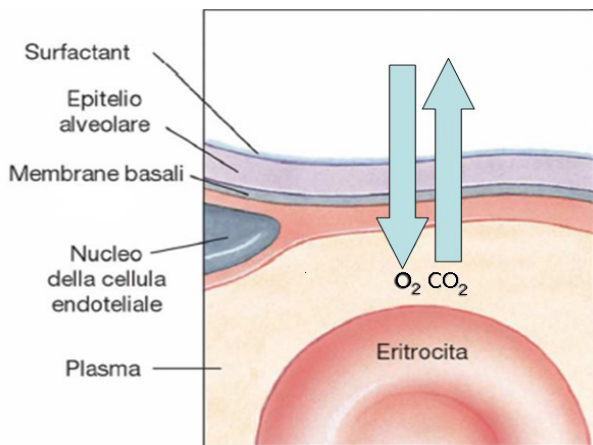
Key words: Diffusion Lung, Carbon Monoxide, Alveolar-Capillary Membrane, Ventilation/Perfusion Ratio.

INTRODUZIONE

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

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

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



comprendere come la diffusione possa essere influenzata sia dal ricambio di aria alveolare (ventilazione alveolare), sia dalla perfusione ematica polmonare (rapporto ventilazione/perfusione), ma anche dalle caratteristiche fisiche dei gas e da quelle della membrana alveolo-capillare. Ne consegue che l'efficienza del polmone come organo di scambio può risultare ridotta per una diminuzione dell'area totale della superficie di contatto tra alveoli ventilati e capillari polmonari funzionanti, o per una riduzione del numero totale di eritrociti esposti al gas alveolare (legata ad una diminuzione del volume ematico capillare o del numero di eritrociti per millilitro di sangue circolante), ma anche per la presenza di un ispessimento della

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

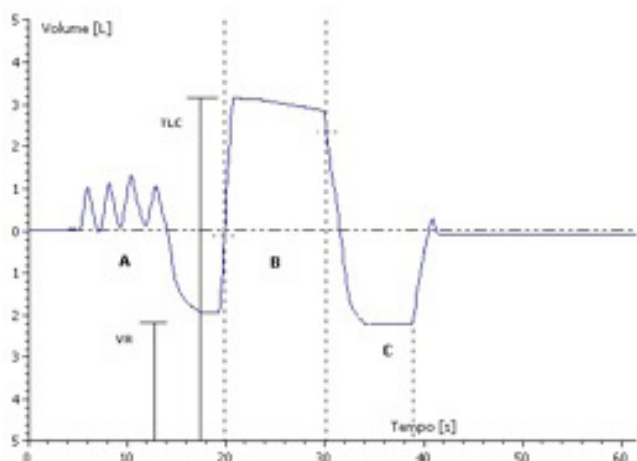
PRINCIPI GENERALI DEL TEST DI DIFFUSIONE ALVEOLO-CAPILLARE

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

COME ESEGUIRE IL TEST CON LA TECNICA DEL RESPIRO SINGOLO

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

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



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

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

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

Ciò si può riassumere nella seguente equazione:

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

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

Vantaggi

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

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

Svantaggi

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

Valori Normali ed interpretazione dei risultati

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

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

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

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

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

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

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

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

LA DLCO NEL BAMBINO

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

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

CONCLUSIONI

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

BIBLIOGRAFIA

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

I test di iperreattività bronchiale

Bronchial hyperreactivity test

Laura Tenero¹, Carlo Capristo², Amalia Coronella², Giorgio Piacentini¹

¹ *Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno-Infantili, AOUI di Verona*

² *Dipartimento della donna, del bambino e di chirurgia generale e specialistica, Seconda Università degli Studi di Napoli*

Corrispondenza: Laura Tenero [email: laura.tenero@univr.it](mailto:laura.tenero@univr.it)

Riassunto: I test di provocazione bronchiale utilizzati per la valutazione del paziente asmatico si dividono in test con stimoli diretti ed indiretti. I test diretti utilizzano molecole che agiscono direttamente sulla muscolatura liscia bronchiale e vascolare, stimolando la broncoreattività (metacolina). I test indiretti, al contrario, valutano l'iperreattività bronchiale e il rilascio di specifici marcatori dopo stimoli esterni.

Parole chiave: asma, iperreattività bronchiale, mannitolo.

Summary: Bronchial provocation tests, used for the evaluation of asthmatic patients, can be divided into direct or indirect tests. Direct tests use molecules (e.g., methacholine) that act directly on the bronchial and vascular smooth muscle thus stimulating bronchial reactivity. On the contrary, indirect tests assess bronchial hyperreactivity and the release of specific markers using external stimuli.

Key words: asthma, bronchial hyperreactivity, mannitol.

INTRODUZIONE

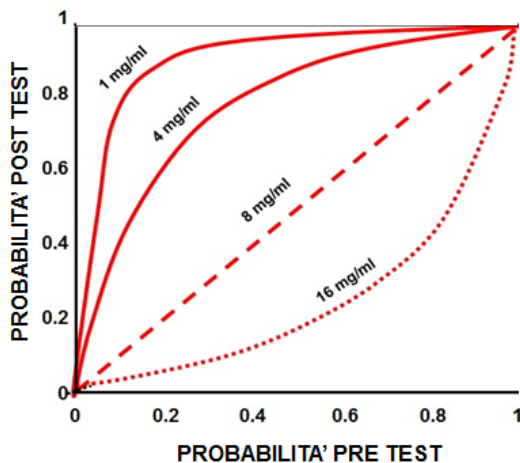
La variabilità del tono muscolare e di conseguenza del grado di ostruzione bronchiale a seguito del processo infiammatorio giocano un ruolo chiave nel paziente affetto da asma. La reattività bronchiale rappresenta una caratteristica intrinseca della mucosa e della muscolatura bronchiale in risposta a diversi stimoli, ma alcuni pazienti presentano una reazione amplificata e marcata a questi stimoli, sviluppando il fenomeno dell'iperreattività bronchiale (1). L'asma presenta infatti due caratteristiche principali: la reversibilità dopo la somministrazione di broncodilatatore e l'iperreattività bronchiale, caratterizzata da un'importante ostruzione dopo esposizione ad uno stimolo ostruttivo. La reversibilità al broncodilatatore è generalmente valutata mediante le variazioni di FEV₁ alla spirometria ($\geq 12\%$ o ≥ 200 ml) dopo la somministrazione di β_2 -agonista. L'iperreattività bronchiale, invece, viene studiata mediante somministrazione di diversi stimoli, tra i quali la metacolina, il mannitolo e lo sforzo fisico. I test di bronco-provocazione utilizzati per la valutazione della bronco-reversibilità nel bambino asmatico possono essere suddivisi in test diretti ed indiretti (2). I test diretti utilizzano molecole, come la metacolina, che agiscono direttamente sulla muscolatura liscia bronchiale e vascolare, stimolando la broncoreattività (3). I test indiretti, al contrario, valutano l'iperreattività bronchiale e il rilascio di specifici marcatori a seguito di esercizio fisico o esposizione a mannitolo, soluzione ipertonica, adenosina monofosfato (AMP) o stimoli fisici (ad esempio, flussi d'aria fredda). In questa revisione verranno considerati soltanto i test maggiormente rappresentativi per l'età pediatrica.

TEST DIRETTI

Il test alla metacolina

Il test alla metacolina è una metodica di valutazione dell'iperreattività bronchiale che utilizza un agonista muscarinico sintetico dell'acetilcolina in grado di indurre broncospasmo nel soggetto asmatico. Questo test permette di valutare il rischio di sviluppare asma e di definire la

Fig. 1. Probabilità pre e post test alla metacolina di sviluppare asma



lizzatori standard e ampolle con taratura precisa e certificata, in grado di erogare quantità note di sostanza farmacologicamente attiva per unità di tempo. L'inalazione avviene per 2 minuti con dosi crescenti di metacolina. Le spirometrie per valutare gli effetti sulla funzionalità respiratoria vengono eseguite al termine di ogni inalazione a dose crescente. Entrambe le tecniche sembrano dare risultati simili in età sia adulta sia pediatrica nonostante le differenze sostanziali nella metodica e nelle attrezzature utilizzate per la somministrazione della sostanza bronco-attiva. Infatti, nonostante i risultati ottenuti mediante le due diverse metodiche non siano direttamente confrontabili, in quanto il metodo con respirazione a volume corrente produce valori di PC₂₀ significativamente più bassi rispetto al metodo con dosimetro, entrambe forniscono valori grafici simili sia per pendenza della curva, sia nel livello di raggiungimento del *plateau* di risposta, suggerendo che i fattori tecnici che influiscono sulla sensibilità del test alla metacolina siano diversi nelle due metodiche (6). In entrambi i casi, per poter procedere al test il paziente deve essere sottoposto ad una spirometria basale con riscontro di FEV₁ >70-80% e presentare saturazione >95% e obiettività toracica negativa. L'ATS suggerisce di preparare il test alla metacolina partendo da una dose basale di 0.031 mg/ml e successivamente raddoppiare le dosi per ogni nebulizzazione fino ad una dose massima di 8 mg/ml. Nella popolazione pediatrica, il protocollo può essere modificato dimezzando il tempo di nebulizzazione e triplicando o quadruplicando le dosi erogate, partendo da una concentrazione di 0.5 mg/ml. Il test viene definito positivo se vi è una caduta del FEV₁ del 20% (PD₂₀FEV₁) rispetto al valore basale e la dose di metacolina che ha provocato la caduta viene invece definita PC₂₀FEV₁. Una migliore definizione dei livelli di broncoreattività è riportata nella tabella 1 (5). Negli ultimi anni è stato raccomandato di valutare in maniera critica il risultato positivo al test alla metacolina come diagnosi di asma, poiché possono esservi numerosi fattori confondenti o stati patologici del paziente (ad esempio esposizione al fumo, infezioni virali ed esposizione ad allergeni) che possono causare iperreattività bronchiale al test alla metacolina (7). Il test alla metacolina non presenta alta sensibilità nell'identificare le caratteristiche specifiche dell'iperreattività bronchiale, caratterizzando le forme dovute al possibile danno transitorio alle vie respiratorie piuttosto che alla presenza di asma (8).

gravità della patologia e la risposta al trattamento farmacologico (figura 1).

La metodica, secondo le linee guida internazionali dell'*American Thoracic Society* (ATS) e dell'*European Respiratory Society* (ERS) (4, 5), può essere eseguita mediante due procedimenti:

five-breath dosimeter method, che prevede l'utilizzo di nebulizzatori attivati da un dosimetro in grado di fornire precise quantità di aerosol, con erogazione limitata alla fase inspiratoria. La nebulizzazione è regolabile da parte dell'operatore e, secondo le linee guida, deve rilasciare 0.009 ml±10% della soluzione per 0.6 secondi. Le spirometrie eseguite dopo 5 minuti dal termine dell'inalazione consentono di valutare l'effetto di bronco-ostruzione e la reattività delle vie aeree;

two minute tidal breathing, che utilizza nebu-

Tab. 1. Classificazione della reattività bronchiale basata su PD₂₀FEV₁ e PC₂₀FEV₁.

	PD ₂₀ FEV ₁	PC ₂₀ FEV ₁
Normale	>6 mg	>8 mg/ml
Borderline	Tra 2 e 6 mg	>4 mg/ml
Lieve	Tra 0.5 e 2 mg	>1 mg/ml
Moderata-severa	<0.5 mg	<0.125 mg/ml

Controindicazioni ed interazioni

Il test alla metacolina deve essere eseguito in pazienti in buon stato di salute e che non presentino condizioni che li mettano a rischio di effetti collaterali. Le controindicazioni all'esecuzione del test si suddividono in assolute e relative. Le controindicazioni assolute sono: presenza di ostruzione bronchiale severa con FEV₁ <50% (o <1 L), età <5 anni, elevati valori pressori per età e, in età adulta, aneurisma dell'aorta o pregressa ischemia cardiaca (9). Quelle relative, invece, sono rappresentate da: ostruzione bronchiale moderata con FEV₁ <60% (o <1 L), incapacità di eseguire una spirometria attendibile ed utilizzo di farmaci inibitori della colinesterasi (5, 9). Prima dell'esecuzione del test il paziente deve sospendere il trattamento con i seguenti farmaci:

- broncodilatatori a breve durata d'azione da almeno 8-12 ore;
- broncodilatatori a lunga durata d'azione da almeno 24 ore;
- antileucotrieni da almeno 24 ore;
- ipratropio bromuro da almeno 24-48 ore.

Inoltre, alcuni farmaci possono interagire e falsare i risultati del test. Ad esempio, l'uso di beta-bloccanti può aumentare la risposta alla metacolina, l'acido ascorbico può ridurre la reattività alla metacolina e l'atropina inibisce la risposta al test.

Effetti indesiderati

Il test alla metacolina è un test sicuro e in letteratura non sono riportati eventi collaterali gravi o mortali. Tuttavia, è importante ricordare alcuni effetti indesiderati che si possono manifestare:

eventi indesiderati frequenti e di breve durata, quali tosse, dispnea lieve, sudorazione, tachicardia, cefalea, prurito e senso di irritazione laringea;

eventi indesiderati rari, come il broncospasmo severo, solitamente reversibile con la somministrazione di β₂-agonisti.

Sicurezza

L'inalazione di metacolina causa bronco-ostruzione; pertanto è necessario adottare misure di prevenzione e sicurezza sia per il paziente sia per gli operatori. Durante l'esecuzione del test devono essere disponibili le attrezzature per la rianimazione cardiopolmonare e la gestione delle emergenze, in particolar modo l'ossigeno ed i farmaci per il trattamento del broncospasmo severo, come il salbutamolo, l'ipratropio bromuro, l'adrenalina e l'atropina. L'ambulatorio dove viene eseguito il test deve inoltre essere dotato di un'adeguata ventilazione dei locali e, possibilmente, di presidi quali filtri aerei espiratori a bassa resistenza, cappe di aspirazione, abbattitori di polveri e filtri HEPA.

TEST INDIRETTI

I test indiretti, ovvero i test di esposizione al mannitolo, allo sforzo, alla soluzione ipertonica o all'adenosina monofosfato, sono considerati più specifici per identificare e valutare l'infiammazione bronchiale, permettendo di confermare la diagnosi di asma e seguire il *follow-up* terapeutico del paziente (10). I test indiretti maggiormente utilizzati in ambito pediatrico sono il test al mannitolo e il test da sforzo, che identificano in particolare le fasi iniziali dell'asma, nel momento in cui aumentano le mast-cellule a livello dell'epitelio bronchiale. L'asma, infatti,

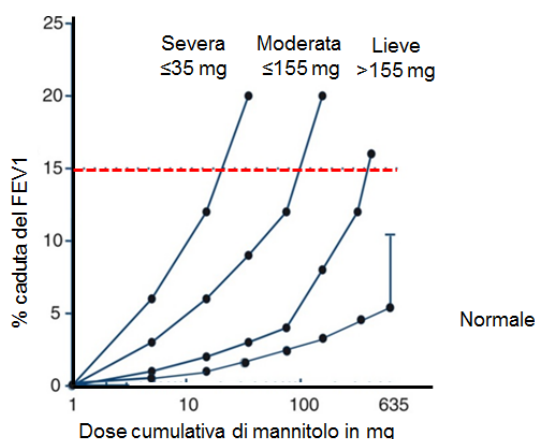
è sostenuto da un importante rilascio di mediatori da diverse cellule coinvolte nella sua patogenesi, con reazioni concatenate sostenute in prima istanza dall'attivazione delle mast-cellule, che rappresentano una fonte di rilascio di mediatori di bronco-ostruzione importante, con conseguente iperreattività bronchiale (11).

Il test al mannitolo

Il test al mannitolo appartiene ai test indiretti in grado di indurre bronco-ostruzione a seguito di un aumento dell'osmolarità all'interno del lume bronchiale, con conseguente rilascio di mediatori endogeni dell'infiammazione (prostaglandine, leucotrieni ed istamina) e contrazione della muscolatura liscia bronchiale. Questa metodica, rispetto ai test diretti, presenta una maggiore specificità nell'identificazione di asma in fase attiva e nel monitoraggio della risposta alla terapia. Il test al mannitolo è eseguibile a partire dai 7 anni di età e presenta un'elevata riproducibilità in bambini con asma moderato/severo (12).

Il mannitolo è una molecola naturale, sicura, di facile utilizzo come eccipiente in diverse applicazioni, stabile anche in condizioni di elevata umidità e non assorbita dal tratto gastrointestinale. La metodica di provocazione bronchiale aspecifica con mannitolo prevede l'utilizzo di capsule contenenti polvere secca di mannitolo da inalare mediante uno specifico inalatore monouso. Il test prevede la valutazione della funzionalità respiratoria basale mediante una spirometria. Successivamente vengono inalate dosi crescenti di mannitolo contenuto all'interno delle capsule, con esecuzione di spirometria dopo ogni inalazione e valutazione degli

Fig. 2. Iperreattività bronchiale valutata mediante test al mannitolo



effetti della sostanza sulla funzionalità respiratoria. Le spirometrie vengono eseguite dopo un minuto dal termine dell'inalazione e viene registrato il miglior FEV₁ su tre misurazioni consecutive. Il test viene considerato positivo in caso di caduta del FEV₁ ≥15% rispetto al basale (PD15) o del 10% fra due dosi consecutive. La dose cumulativa massima raggiungibile è di 635 mg. È possibile inoltre classificare il grado di iperreattività bronchiale in lieve, moderato e grave in relazione alla dose cumulativa di mannitolo necessaria per provocare tale caduta (rapporto dose/risposta in relazione alla caduta di FEV₁) (figura 2).

Il test al mannitolo è più sensibile del test da sforzo nell'identificazione dell'iperreattività bronchiale, ma è meno sensibile nell'identificare la bronco-ostruzione indotta da esercizio fisico.

Controindicazioni ed interazioni

Il test può essere eseguito in soggetti di età superiore a 6 anni, con FEV₁ basale ≥70% del predetto e che non presentino sintomi clinici evidenti di asma al momento dell'esecuzione.

Effetti indesiderati

I più comuni eventi avversi presentati a seguito dell'esecuzione del test al mannitolo sono cefalea, dolore laringo-faringeo, nausea e tosse. Il test ha mostrato una buona tollerabilità anche nei pazienti in età pediatrica.

Il test da sforzo

Nella diagnosi di asma, il test da sforzo ha una sensibilità che varia dal 40% al 60% e una specificità dell'80-90% (13). Nel bambino il test da sforzo viene generalmente praticato su tappeto mobile (13). Il protocollo raccomandato dall'ATS prevede, prima di iniziare il test, l'esecuzione

ne di un esame spirometrico (13). Un valore pre-esercizio di $FEV_1 > 80\%$ del predetto è stato suggerito come indicativo per un test da sforzo sicuro. È importante, inoltre, che il bambino non abbia assunto nelle 24 ore precedenti alcun farmaco che possa interferire con i risultati del test. L'uso di β_2 -agonisti a breve durata d'azione ed a lunga durata d'azione (14-16), recenti esercizi di riscaldamento intenso o intermittente (17-19), il recente uso di farmaci anti-infiammatori non steroidei (20) e la recente esposizione ad allergeni inalatori (21) possono alterare la severità della risposta all'esercizio fisico. Il protocollo raccomandato dall'ATS (14) prevede l'esecuzione di 4-6 minuti di esercizio all'80-90% della frequenza cardiaca massima predetta, calcolata come $220 - \text{età in anni}$, con una durata totale di esercizio pari a 6-8 minuti. Per i bambini al di sotto di 12 anni la durata di solito è di 6 minuti, **mentre** per gli adolescenti e gli adulti è di 8 minuti. Partendo da velocità e pendenza basse, entrambe le variabili vengono progressivamente incrementate durante i primi 2-3 minuti di esercizio, fino al raggiungimento dell'80-90% della frequenza cardiaca massima predetta. Una velocità maggiore di 4.5 km/h e una pendenza maggiore del 10-15% permette, di solito, di raggiungere la frequenza cardiaca bersaglio nei soggetti sani in 2-3 minuti.

Il test da sforzo richiede una metodica il più possibile standardizzata. La temperatura ambiente deve essere tra 20-25 °C e l'umidità relativa <50%. Durante lo sforzo, inoltre, il naso deve essere chiuso con uno stringinaso, in modo da far ventilare il paziente attraverso la bocca, riducendo così il riscaldamento e l'umidificazione dell'aria che fisiologicamente avvengono nel passaggio attraverso il naso. L'ATS raccomanda di praticare la spirometria prima dell'esecuzione del test e dopo 1, 5, 10, 15, 20 e 30 minuti dalla fine dell'esercizio. È preferibile valutare il FEV_1 , misurazione che ha una migliore ripetibilità ed è più discriminante rispetto al picco di flusso espiratorio (22). Secondo le linee guida dell'ATS/ERS, almeno due (preferibilmente tre) misurazioni riproducibili del FEV_1 devono essere eseguite ad ogni intervallo, registrando il più alto valore accettabile di FEV_1 (4, 23). I risultati del test vengono espressi come massima riduzione percentuale del FEV_1 rispetto al valore basale (indice di bronco-ostruzione). Tale indice è calcolato secondo la formula

$(FEV_1 \text{ basale} - FEV_1 \text{ più basso dopo sforzo}) / FEV_1 \text{ basale} \times 100$.

Sia l'ATS sia l'ERS raccomandano di considerare per la diagnosi di bronco-ostruzione da sforzo, soprattutto nei bambini, un decremento del $FEV_1 > 10\%$, sebbene sia stato suggerito che un decremento tra il 13% ed il 15% sia maggiormente diagnostico (13).

CONCLUSIONI

La valutazione della reattività bronchiale in età pediatrica può essere effettuata mediante test comunemente impiegati nell'adulto, adattandone l'esecuzione e la valutazione degli effetti alle caratteristiche del bambino. Nella scelta del test da effettuare è importante conoscerne le caratteristiche di base, ed in particolare se si tratta di test con stimoli diretti o indiretti.

Il vantaggio maggiore dei test indiretti è rappresentato dal meccanismo di induzione della risposta di bronco-ostruzione delle vie aeree, in grado di riprodurre meglio gli eventi patogenetici dell'asma rispetto agli stimoli diretti e di fornire pertanto informazioni più accurate relativamente al livello di reattività delle vie aeree del paziente e di valutare con maggior appropriatezza gli effetti di eventuali trattamenti.

BIBLIOGRAFIA

- (1) O'Byrne PM, Gauvreau GM, Brannan JD. *Provoked models of asthma: what have we learnt?* Clin Exp Allergy 2009; 39: 181-192.
- (2) Pauwels R, Joos G, Van der Straeten M. *Bronchial hyperresponsiveness is not bronchial hyperresponsiveness is not bronchial asthma.* Clin Allergy 1988; 18: 317-321.

- (3) Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, et al. *ERS Task Force. Indirect airway challenges*. Eur Respir J 2003; 21: 1050-1068.
- (4) Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. *Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 309-329.
- (5) Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children*. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 1304-1345.
- (6) Prieto L, Ferrer A, Domenech J, et al. *Effect of challenge method on sensitivity, reactivity, and maximal response to methacholine*. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 97: 175-181.
- (7) Cockcroft DW. *Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance*. Chest 2010; 138: S18-24.
- (8) Anderson SD, Brannan JD. *Bronchial provocation testing: the future*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011; 11: 46-52.
- (9) Scott GC, Chu CS, Braun SR. *Transdermal delivery of the alpha 2-agonist clonidine does not alter airways responses to inhaled histamine or methacholine*. Chest 1991; 100: 1035-1038.
- (10) Bradding P, Walls AF, Holgate ST. *The role of the mast cell in the pathophysiology of asthma*. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 1277-1284.
- (11) Siddiqui S, Mistry V, Doe C, et al. *Airway hyperresponsiveness is dissociated from airway wall structural remodeling*. J Allergy Clin Immunol 2008; 41: 335-341.
- (12) Barben J, Roberts M, Chew N, et al. *Repeatability of bronchial responsiveness to mannitol dry powder in children with asthma*. Pediatr Pulmonol 2003; 36: 490-494.
- (13) Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, et al. *An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Exercise-induced Bronchoconstriction*. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 1016-1027.
- (14) Anderson SD, Lambert S, Brannan JD, et al. *Laboratory protocol for exercise asthma to evaluate salbutamol given by two devices*. Med Sci Sports Exerc 2001; 33: 893-900.
- (15) Anderson SD, Rodwell LT, Du Toit J, et al. *Duration of protection by inhaled salmeterol in exercise-induced asthma*. Chest 1991; 100: 1254-1260.
- (16) Woolley M, Anderson SD, Quigley BM. *Duration of protective effect of terbutaline sulfate and cromolyn sodium alone and in combination on exercise-induced asthma*. Chest 1990; 97: 39-45.
- (17) Anderson SD, Schoeffel RE. *Respiratory heat and water loss during exercise in patients with asthma: effect of repeated exercise challenge*. Eur J Respir Dis 1982; 63: 472-480.
- (18) Edmunds AT, Tooley M, Godfrey S. *The refractory period after exercise-induced asthma: its duration and relation to the severity of exercise*. Am Rev Respir Dis 1978; 117: 247-254.
- (19) Schnall RP, Landau LI. *Protective effects of repeated short sprints in exercise-induced asthma*. Thorax 1980; 35: 828-832.
- (20) Wilson BA, Bar-Or O, O'Byrne PM. *The effects of indomethacin on refractoriness following exercise both with and without a bronchoconstrictor response*. Eur Respir J 1994; 7: 2174-2178.
- (21) Henriksen JM. *Exercise-induced bronchoconstriction: seasonal variation in children with asthma and in those with rhinitis*. Allergy 1986; 41: 499-506.
- (22) Enright PL, Beck KC, Sherrill DL. *Repeatability of spirometry in 18,000 adult patients*. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 235-238.
- (23) Anderson SD. *Indirect challenge tests: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance*. Chest 2010; 138: 25-30.

Le prove da sforzo in età pediatrica

Exercise tests in children

Giancarlo Tancredi¹, Valeria Tromba¹, Renato Cutrera², Giulia Cafiero³, Attilio Turchetta³.

¹ *UOC Cardiologia Pediatrica, Medicina dello Sport in età evolutiva, Dipartimento di Pediatria, “Sapienza” Università di Roma*

² *Direttore UOC Broncopneumologia. Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*

³ *UOSD di Medicina dello Sport, DMCCP, Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù” - IRCCS, Roma*

Corrispondenza: Giancarlo Tancredi **email:** giancarlo.tancredi@uniroma1.it

Riassunto: La prova da sforzo rappresenta il metodo ideale per valutare la risposta e i limiti di tolleranza all'esercizio fisico. Il test da sforzo costituisce uno stress fisiologico in grado di mettere in evidenza anomalie cardiache e respiratorie non sempre presenti a riposo. Nel presente articolo vengono descritte le indicazioni, le modalità di esecuzione e i limiti delle prove da sforzo validate per l'età pediatrica. Inoltre, sono state riportate informazioni relative ai test per la diagnosi di asma da sforzo (EIA/EIB), anafilassi da sforzo (EIA_n) e ostruzione laringea indotta da esercizio (EILO). Infine, abbiamo preso in considerazione i test più semplici, poco costosi e riproducibili come il *six minute walking test*, lo *step test* e lo *shuttle walking test*, che permettono di ottenere informazioni preziose sulla tolleranza allo sforzo.

Parole chiave: test da sforzo cardiopolmonare, asma da sforzo, anafilassi indotta da esercizio fisico, ostruzione laringea indotta da esercizio, test del gradino, test del cammino.

Summary: Stress test is an ideal method to assess the response and the exercise tolerance limits. The exercise test is a physiological stress able to highlight cardiac and respiratory abnormalities that are not always present at rest. The present article describes the signs, the manner of performance and the limitations of stress testing validated for children. Moreover, we reported information related to testing for the diagnosis of exercise-induced asthma (EIA/EIB), exercise-induced anaphylaxis (EIA_n) and laryngeal obstruction induced by exercise (EILO). Finally, we considered the exercise field tests, inexpensive and reproducible (six minute walking test, step test and shuttle walking test) that allow us to obtain valuable information on exercise tolerance.

Key words: cardiopulmonary exercise test, exercise-induced asthma, exercise-induced anaphylaxis, exercise-induced laryngeal obstruction, step test, six minute walking test.

INTRODUZIONE

L'età evolutiva è il periodo della vita in cui avvengono le maggiori trasformazioni fisiologiche e psicologiche che influenzano in modo rilevante la fitness fisica, considerata come una misura integrata di molti fattori coinvolti nell'attività fisica quotidiana e nell'esercizio. Per tali motivi la fitness fisica è oggi ritenuta uno dei più importanti marcatori di salute e un fattore predittivo di morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari (1). La capacità aerobica è una delle componenti fondamentali della fitness fisica legata alla salute; infatti maggiore è il suo valore, minori sono morbilità e mortalità nei soggetti affetti da malattie croniche (2, 3). La prova da sforzo è uno strumento valido e non invasivo per misurare la fitness fisica anche in età pediatrica e adolescenziale, indipendentemente dallo stato di salute e, in particolare, il test cardiopolmonare massimale (CPET) è considerato il *gold standard* per determinare la massima capacità aerobica misurando il massimo consumo di ossigeno (VO₂max) e/o il consumo di ossigeno di picco (VO₂peak). Le indicazioni per richiedere un CPET in età pediatrica sono numerose e sono elencate nella tabella 1.

Tab. 1. Indicazioni principali al test da sforzo cardiopolmonare in età pediatrica

Valutazione di segni e sintomi indotti e/o aggravati dallo sforzo fisico
Valutazione e identificazione di risposte patologiche allo sforzo fisico in bambini affetti da patologie cardiache inclusa la presenza di ischemia miocardica e/o aritmie
Valutazione funzionale nelle patologie polmonari croniche
Valutazione preoperatoria (interventi di resezione polmonare)
Valutazione dell'efficacia di trattamenti farmacologici e/o chirurgici
Valutazione della capacità funzionale ai fini della pratica dell'attività fisica agonistica, non agonistica o ludico-motoria
Programmi di riabilitazione
Diagnosi di asma da sforzo
Trapianto di polmone o cuore-polmone
Valutazione del danno polmonare e invalidità

È opportuno ricordare, inoltre, che le prove da sforzo non sono prive di rischio in determinate categorie di pazienti (tabella 2) ed è molto importante conoscere la comparsa dei segni e sintomi che obbligano a interrompere il CPET:

- Dolore toracico acuto
- Pallore improvviso
- Perdita di coordinamento
- Segni di confusione mentale
- Intensa dispnea
- Sottoslivellamento del tratto ST > 2mm
- Inversione dell'onda T
- Tachicardia ventricolare
- Mancato incremento pressorio o caduta della pressione sistolica di almeno 20 mmHg rispetto al più alto valore registrato durante l'esercizio
- Ipertensione arteriosa significativa rispetto ai valori massimali teorici per età e sesso.

Gli ergometri più utilizzati per eseguire un CPET sono il tappeto rotante (*treadmill*) e il cicloergometro. Il *treadmill*, sebbene sia più costoso, richiede meno abilità fisica, coinvolge una maggiore massa muscolare e determina valori del VO_2max superiori di circa il 10%, rispetto al cicloergometro.

PROCEDURE E PROTOCOLLI

L'esecuzione del CPET richiede la disponibilità di spazi adeguati in grado di contenere *treadmill* e/o cicloergometro, elettrocardiografo, pulsossimetro, sfigmomanometro, lettino per la valutazione del paziente e tutto ciò che è indispensabile per la gestione di una emergenza, come un defibrillatore, l'ossigeno e i farmaci; è richiesta la presenza di due medici oppure di un medico e un infermiere. Prima di effettuare il test bisogna fornire al paziente informazioni chiare e dettagliate riguardanti le modalità di esecuzione della prova, anche al fine di ottenere il consenso informato. È necessario, inoltre, acquisire notizie riguardanti la storia clinica del paziente per prevedere ed essere pronti a trattare le complicanze che possono verificarsi durante il test. La visita medica comprende la misurazione dei parametri antropometrici, altezza e peso, e dei parametri vitali: frequenza cardiaca (FC), pressione arteriosa (PA) e saturazione di O_2 (SpO_2). Il paziente deve indossare un abbigliamento confortevole e aver consumato un pasto leggero. Particolare attenzione va posta alla pulizia dei siti di applicazione degli elettrodi dell'ECG sul torace per migliorare l'adesività e la trasmissione dell'impulso elettrico. Infine, il bracciale della PA, di misura adeguata, deve essere applicato al braccio del paziente per tutta la durata della prova per consentire di rilevare la PA a ogni nuovo carico di lavoro e nella fase di recupero (4). Il protocollo di Bruce, utilizzato con il *treadmill*, ha il vantaggio di essere adatto anche per i bambini in età prescolare e permette di monitorare la funzionalità cardio-respiratoria di un soggetto nel corso degli anni. La durata del test in un bambino, in assenza di pato-

Tab. 2. Grado di rischio durante l'esecuzione del test cardiopolmonare

BASSO RISCHIO	ALTO RISCHIO
Sintomi correlati allo sforzo fisico, anche in bambini sani e con ECG normale	Ipertensione polmonare
Broncospasmo indotto dallo sforzo in assenza di severa ostruzione delle vie aeree	Pazienti con diagnosi di sindrome del QT-lungo
Valutazione del QT-lungo in pazienti asintomatici	Pazienti con cardiomiopatia dilatativa/restrittiva con scompenso cardiaco o aritmie
Aritmie ventricolari in pazienti con cuore anatomicamente sano	Paziente con storia di aritmie emodinamicamente instabili
Pazienti con cardiopatie congenite non corrette o residue asintomatici a riposo: <ul style="list-style-type: none"> • <i>shunt sinistro-destro</i> in casi di: difetti del setto interatriale, difetti del setto interventricolare, dotto arterioso pervio, ritorno venoso polmonare anomalo parziale; • ostruzioni efflusso destro senza ostruzione severa a riposo in casi di: stenosi tricuspidalica, stenosi valvolare polmonare, tetralogia di Fallot. 	Pazienti con cardiomiopatia ipertrofica con: <ul style="list-style-type: none"> • sintomi; • ostruzione di grado superiore a moderato del tratto d'efflusso ventricolare sinistro; • aritmie.
<i>Follow-up</i> di pazienti asintomatici a rischio di ischemia miocardica <ul style="list-style-type: none"> • malattia di Kawasaki in assenza di aneurismi giganti • post-correzione anomalia arteria coronarica sinistra • post-intervento di <i>switch</i> arterioso 	Pazienti con ostruzione delle vie aeree di grado superiore a moderato ($FEV_1 < 70\%$ predetto) ai test di valutazione di primo livello
<i>Follow-up</i> dei pazienti con trapianto cardiaco senza evidenza di rigetto	Pazienti con sindrome di Marfan e dolore toracico riferibile a cause cardiache
Pazienti con interventi palliativi in assenza di scompenso cardiaco, aritmie e/o cianosi severa	Pazienti con sospetta ischemia miocardica
Pazienti con storia di tachicardia sopraventricolare emodinamicamente stabile	Episodi sincopali durante esercizio fisico riferibili a cause cardiache
Pazienti con cardiomiopatia dilatativa in assenza di scompenso cardiaco e aritmie documentate	

logia, è di almeno 8 minuti, con una media di 10.2 minuti (5). Per i bambini più piccoli, di circa 4 anni, è possibile utilizzare un protocollo di Bruce modificato, definito *half-Bruce protocol*, in cui la velocità e l'inclinazione aumentano in modo più graduale e in un tempo dimezzato, e la durata media dell'esercizio (9.4 minuti) è di 50 secondi inferiore rispetto al Bruce tradizionale (5). Con il cicloergometro può essere utilizzato, invece, il protocollo di James (6), di cui sono disponibili i valori di riferimento di una popolazione di bambini e adolescenti italiani sani (7). Nella fase di recupero il bambino deve camminare o pedalare per almeno 3 minuti, per favorire una rapida rimozione dell'acido lattico prodotto con lo sforzo. Durante il CPET possono essere misurate numerose variabili come la ventilazione minuto (VE), il consumo di ossigeno (VO_2), la produzione di anidride carbonica (VCO_2) e il quoziente respiratorio (VCO_2/VO_2) (tabella 3).

Tab. 3. Parametri cardiorespiratori misurati con il test cardiopolmonare

Ventilazione minuto	Volume di gas espirato o inspirato in un minuto. Si ottiene dal prodotto di VT per FR.
Volume corrente (VT)	Volume di gas inspirato o espirato durante ogni atto respiratorio.
Frequenza respiratoria (FR)	Numero di atti respiratori al minuto.
Massimo consumo di ossigeno (VO₂ max)	Valore massimo di O ₂ raggiunto dal soggetto durante un test da sforzo massimale. Si determina quando il VO ₂ raggiunge il <i>plateau</i> anche se aumenta il carico di lavoro.
VO₂ Peak	Valore più elevato di O ₂ raggiunto durante un test da sforzo massimale. Può differire dal VO ₂ max.
Produzione di CO₂ (VCO₂)	Quantità di CO ₂ prodotta ed 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 FC. Rappresenta la quantità di O ₂ utilizzata per ogni sistole.
Riserva cardiaca (HRR)	Differenza tra FC massima teorica e FC massima raggiunta durante il test da sforzo.
Soglia anaerobica	Livello di lavoro, espresso come % di VO ₂ , in cui si verifica un progressivo e significativo accumulo di acido lattico.
Equivalentente ventilatorio per la CO₂ (VE/VCO₂)	Rapporto tra ventilazione e CO ₂ prodotta espressi in litro/minuto. Utilizzato per misurare indirettamente la soglia anaerobica.
Equivalentente ventilatorio per l'O₂ (VE/VO₂)	Rapporto tra ventilazione e O ₂ consumato espressi in litro/minuto. Utilizzato per misurare indirettamente la soglia anaerobica.

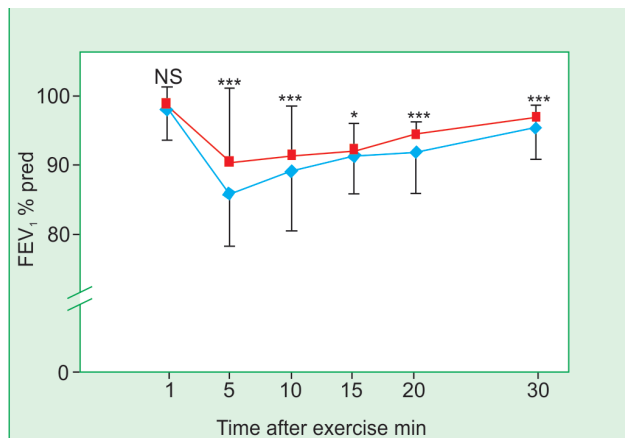
Il VO₂ max è il *gold standard* per la determinazione della massima capacità aerobica ed è definito come la capacità dell'apparato cardiopolmonare e dei muscoli di captare, trasportare e utilizzare l'ossigeno durante un'attività fisica di tipo massimale. Un'altra unità di misura della quantità di ossigeno utilizzata dall'organismo durante l'attività fisica è il *metabolic equivalent* (MET), che ha un valore a riposo di 3,5 ml O₂/kg/minuto. Un'attività fisica che determina un consumo da 3 a 6 MET è considerata di intensità moderata, mentre un valore compreso tra 12 e 15 identifica un'attività a elevata intensità.

La FC durante il test da sforzo aumenta in modo lineare in relazione al carico di lavoro e alla richiesta di ossigeno. Un valore pari almeno all' 85% del massimo teorico, calcolato con l'equazione $220 - \text{età del paziente in anni}$, è un criterio per indicare uno sforzo di tipo massimale. L'*Heart Rate Recovery* (HRR) rappresenta la differenza tra FC al picco dell'esercizio e al primo minuto di recupero. Nei soggetti cardiopatici adulti un ridotto decremento dell'HRR, con valori inferiori a 12 bpm rispetto alla FC al picco, è un fattore predittivo di mortalità (8). I valori della pressione arteriosa sistolica, in un soggetto sano, aumentano durante l'esercizio, mentre la pressione diastolica rimane invariata o decresce moderatamente a causa della vasodilatazione del letto vascolare (9).

Per una corretta interpretazione del CPET è auspicabile che il bambino esegua il massimo sforzo e per questo motivo va incoraggiato, sostenuto e incitato durante la prova. Per la determinazione individuale della percezione dello sforzo fisico sono stati preparati appositi pittogrammi che aiutano il bambino a fornire indicazioni sulla dispnea e sul livello di fatica raggiunte durante lo sforzo (10). Il CPET è un test affidabile, non invasivo, ripetibile, di costo accettabile e fornisce informazioni di grande utilità anche in patologie diverse da quelle cardiache e respiratorie (11,12,13).

L'*exercise-induced asthma* (EIA) è caratterizzata dall'insorgenza di sintomi asmatici come dispnea, tosse, sibili e costrizione toracica, causati dall'esercizio fisico, che si verificano nel 40-90% dei soggetti asmatici (14). L'*exercise-induced bronchoconstriction* (EIB) è, invece, una broncostruzione acuta provocata dall'esercizio fisico, ma senza sintomi, che può manifestarsi sia in soggetti asmatici che in soggetti senza asma noto (15). I termini EIA e EIB sono utilizzati in modo intercambiabile dalle maggiori società scientifiche. Il test da sforzo deve essere eseguito solo se il soggetto è in buone condizioni cliniche e presenta un $FEV_1 \geq 80\%$ del valore teorico. Per una corretta diagnosi di EIA/EIB occorre misurare, mediante la spirometria, il

Fig. 1. Andamento del FEV_1 (% predetto) dopo treadmill test (♦) e step test (▪). NS: non significativo; *: $p < 0.05$; ***: $p < 0.001$
Tancredi G. et al. 3-Min step test and treadmill exercise for evaluating exercise-induced asthma. Eur Respir J. 2004;23:569-574.



FEV_1 prima dell'esercizio e ogni 5 minuti nei 30 minuti successivi alla fine della prova. I risultati sono espressi come massima caduta percentuale del FEV_1 mediante la seguente formula:
% caduta $FEV_1 = (FEV_1 \text{ pre-esercizio} - FEV_{1 \text{ minimo post-esercizio}}) / FEV_1 \text{ pre-esercizio} \times 100$.

La dimostrazione di una caduta del $FEV_1 \geq 10\%$ indica la presenza di una ostruzione bronchiale e, nella maggior parte dei soggetti, il valore più basso del FEV_1 si riscontra tra il 5° e il 10° minuto dalla fine dell'esercizio (14) (figura 1).

È inoltre possibile classificare la gravità dell'EIA/EIB, sulla base della caduta del FEV_1 , in lieve (10% - 25%), moderata (25% - 50%) e severa (> 50%) (4). È necessario somministrare un farmaco broncodilatatore se il soggetto presenta una sintomatologia asmatica o se, prima

di lasciare l'ambulatorio, ha un valore del FEV_1 ridotto del 10% rispetto al valore basale. Il test di scelta utilizzato per diagnosticare l'EIA/EIB è la prova da sforzo con treadmill che, rispetto al cicloergometro, ha il vantaggio di riprodurre la simulazione della corsa, evento tipico e frequente nella vita di un bambino (16). Il protocollo ideale prevede un rapido incremento dell'intensità dell'esercizio per raggiungere un alto livello di ventilazione, favorendo la respirazione orale con l'utilizzo di uno stringinaso.

La prova dura complessivamente tra i 6 e gli 8 minuti ed è necessario sottolineare che nei primi 2 minuti la velocità e il grado di inclinazione devono essere aumentati in modo tale da portare la FC all'80-90% del massimo valore teorico (220 - età in anni). La SpO_2 , misurata prima, durante e dopo il test da sforzo, può fornire utili informazioni. Il test va eseguito in un ambiente controllato e standardizzato per le condizioni di temperatura (20-22°C) e umidità relativa (circa 40%) poiché la patogenesi dell'EIA/EIB è anche dovuta alla perdita di calore e/o di acqua durante l'esercizio.

Per aumentare la sensibilità del test, mantenendone inalterata la specificità, si utilizzano protocolli che raccomandano la respirazione con aria fredda e secca (17). Le raccomandazioni generali prevedono la sospensione di *Short Acting Beta Agonists* 8 ore prima del test (in assenza di sintomatologia), di *Long Acting Beta Agonists* 24 ore prima e di antileucotrienici 72 ore prima ed è inoltre consigliabile non utilizzare steroidi inalatori il giorno del test, non svolgere attività fisica intensa, evitare nicotina e caffeina 4 ore prima della prova. Da un punto di vista patogenetico, le ipotesi attualmente più accreditate sono due: osmolare (raffreddamento delle vie aeree) e vascolare (termica). Entrambe le ipotesi si basano sul marcato aumento della ventilazione durante l'attività fisica, soprattutto in presenza di aria fredda e secca. Nell'ipotesi

osmotica l'aumentata inalazione di aria secca provoca perdita di acqua e incremento della osmolarità sulla superficie delle vie aeree con rilascio, da parte di eosinofili e mastcellule, di istamina e leucotrieni che inducono l'ostruzione bronchiale. Nella ipotesi termica la vasocostrizione durante lo sforzo, sempre dovuta all'inalazione di aria fredda e secca, è seguita da una rapida vasodilatazione con edema della mucosa delle vie aeree (18).

La predisposizione a manifestare broncostruzione ha un'alta prevalenza negli atleti che svolgono attività su ghiaccio (il 30%) e tra gli sciatori. L'EIA/EIB è inoltre frequente negli sportivi che svolgono la loro attività in ambienti ricchi di allergeni e di ozono e nei nuotatori, per la presenza di tricloramine nelle piscine (15).

ANAFILASSI INDOTTA DA ESERCIZIO FISICO

L'esercizio fisico può rappresentare un cofattore o il fattore scatenante principale dell'anafilassi (19). Questa condizione, nota come anafilassi indotta da esercizio fisico o come *exercise-induced anaphylaxis* (EIAN), è una sindrome rara, imprevedibile e potenzialmente pericolosa per la vita. I sintomi, sovrapponibili a quelli di un'anafilassi sistemica, sono presenti all'inizio, durante o subito dopo un esercizio fisico. L'EIAN può manifestarsi a qualunque età, senza differenze di sesso, in soggetti allenati o non allenati; è più comune nei soggetti atopici e sembra essere indipendente sia dall'intensità dell'esercizio che da fattori ambientali concomitanti, quali temperatura ed umidità.

L'EIAN può essere indipendente dagli alimenti oppure essere scatenata dall'assunzione, prima dello sforzo o immediatamente dopo, di un allergene alimentare (20). Si parla, in questo caso, di *food dependent exercise-induced anaphylaxis* (FDEIAN). Per provocare una FDEIAN è necessaria la concomitanza dell'esercizio fisico e dell'allergene alimentare. L'allergene più comunemente associato alla FDEIAN è il grano (il 57% in Giappone), ma molti altri alimenti possono fungere da *trigger*, dal latte vaccino alla frutta secca, dai crostacei alle uova.

OSTRUZIONE LARINGEA INDOTTA DA ESERCIZIO

L'*exercise-induced laryngeal obstruction* (EILO) è un'ostruzione laringea indotta dall'esercizio fisico con una prevalenza del 7,5 % in una coorte di soggetti di età compresa tra i 14 e i 24 anni, senza differenza di genere (21). L'EILO può essere sospettata in presenza di difficoltà respiratoria durante l'esercizio fisico, nei casi in cui l'asma è stata esclusa, poiché i sintomi sono aspecifici e includono tosse, difficoltà respiratoria, senso di costrizione toracica, sibilo inspiratorio e cambiamenti della voce, che si manifestano solo in corso di esercizio intenso e scompaiono dopo un breve periodo di riposo. La diagnosi è legata alla visualizzazione della laringe tramite laringoscopia continua durante l'esercizio fisico. Il protocollo prevede che il paziente inizi il test da sforzo sul *treadmill* dopo aver effettuato un'anestesia locale con uno spray nasale a base di lidocaina-nafazolina. La laringe viene filmata per tutta la durata del test e l'ostruzione a livello glottico e/o sopraglottico è misurata immediatamente dopo il test.

Nei pazienti con EILO la laringe appare normale a riposo, ma durante l'esercizio intenso si manifesta il collasso sopraglottico, l'adduzione delle corde vocali o entrambi.

"FIELD TESTS" O TEST SEMPLICI

Lo *step test*, il *six minute walking test* (6MWT) e lo *shuttle walking test* sono semplici e poco costosi ma riproducibili e possono rappresentare una valida alternativa al test con *treadmill* o cicloergometro.

Step test

Lo *step test* (*3 minute step test*) consiste nel salire su un gradino, che può variare di dimensioni

tra i 30 e i 50 cm, in relazione all'altezza del paziente, 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'indice di recupero immediato (IRI): più basso è il valore della frequenza cardiaca misurata, migliore sarà il giudizio sull'efficienza cardiocircolatoria. L'IRI ha tuttavia un valore indicativo. In Italia, dal 1982, la legge sulla tutela sanitaria delle attività sportive prevede l'esecuzione di *step test*, compresi spirometria ed ECG prima e dopo il test da sforzo, per tutti coloro che vogliono intraprendere un'attività sportiva agonistica. Lo *step test* è stato utilizzato per valutare la tolleranza allo sforzo dei bambini affetti da fibrosi cistica, studiare i soggetti candidati al trapianto polmonare ed evidenziare l'asma da sforzo. In un nostro studio, condotto su 154 bambini asmatici che hanno eseguito il test da sforzo su *treadmill* e con *step test*, abbiamo osservato che entrambi i test inducevano EIA nel 55,2 % dei soggetti studiati sebbene la caduta media del FEV₁ risultasse minore con lo *step test* (22).

Six minute walking test (6MWT)

Il 6MWT è un test facile da somministrare, ripetibile e poco costoso. Le principali indicazioni riguardano la valutazione funzionale di base e il *follow up* di pazienti con cardiopatie o malattie respiratorie croniche d'intensità da moderata a grave. È utilizzato anche come predittore di mortalità e morbilità. Il test consiste nel camminare su una superficie piana e richiede uno spazio di 30 metri, per cui può essere effettuato in un corridoio senza nessun equipaggiamento particolare. Il tragitto viene marcato ogni 3 metri e un cono spartitraffico viene posto all'inizio e alla fine del percorso. Il paziente deve essere a riposo da almeno 10 minuti, durante i quali vanno misurati FC, PA, SpO₂ e punteggio di Borg per la dispnea (23). Durante il test il bambino non deve correre ma camminare, con l'obiettivo di percorrere la massima distanza possibile in 6 minuti. La distanza percorsa in metri, in relazione al peso del soggetto, è usata come grado di capacità lavorativa. L'operatore lo stimolerà con semplici frasi quali "stai andando bene" e "continua così", informandolo, minuto per minuto, del tempo che manca alla conclusione della prova. Se il paziente si ferma prima dei 6 minuti occorre specificarne la causa, il tempo impiegato e i metri effettuati. Alla fine del test si somministra di nuovo la scala di Borg e si calcola la distanza totale percorsa.

Shuttle walking test

Lo *shuttle walking test* è un test del cammino incrementale di tipo massimale utilizzato per la valutazione dei soggetti con malattie respiratorie e cardiovascolari (4). Rispetto al 6MWT, è caratterizzato da maggiore ripetibilità e riproducibilità e se ne differenzia soprattutto per la cadenza del passo, che in questo caso è guidata. Lo *shuttle walking test* consiste nel camminare lungo un percorso, delimitato da due coni, della lunghezza prestabilita di 10 o 20 metri, a una velocità che viene aumentata a ogni minuto con piccoli incrementi fino al 12°-15° minuto. All'inizio e alla fine del test vengono misurate FC e SpO₂ e viene fatta una valutazione della dispnea mediante la scala di Borg. Esistono due tipi di *shuttle walking test*: il test incrementale di tipo massimale, il così detto *incremental shuttle walking test* (ISWT), controindicato in soggetti con angina instabile, infarto, tachicardia e ipertensione, caratterizzato da un cammino iniziale lento che aumenta progressivamente; il test di resistenza di tipo submassimale, l'*endurance shuttle walking test* (ESWT), in cui il cammino iniziale di riscaldamento è lento e poi la velocità aumenta fino al livello prestabilito e si mantiene costante.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, et al. *Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health*. Int J Obes. 2008; 32: 1-11.
- (2) Erikssen G, Liestøl K, Bjørnholt J, et al. *Changes in physical fitness and changes in mortality*. Lancet. 1998; 352: 759-762.
- (3) Massin M.M. *The role of exercise testing in pediatric cardiology*. Arch Cardiovasc Dis 2014; 107: 319-327.
- (4) Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R et al. *Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement*. Eur Respir J. 2016; 47: 429-460.
- (5) Van der Cammen Zijp MH, Ijsselstijn H, Takken T, et al. *Exercise testing of pre-school children using the Bruce treadmill protocol: new reference values*. Eur J Appl Physiol 2010; 108: 393-399.
- (6) James FW. *Exercise testing in normal individuals and with cardiovascular disease*. Cardiovasc Clin 1980; 11: 227-246.
- (7) Calzolari A, Di Ciommo V, Drago F, et al. *Cycloergometric exercise test in normal children: comparison of an Italian and North American population*. G Ital Cardiol. 1990; 20: 323-328.
- (8) Cole CR1, Blackstone EH, Pashkow FJ et al. *Heart-rate recovery immediately after exercise as predictor of mortality*. N Engl J Med 1999; 341: 1351-1357.
- (9) Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. *Exercise Standards for Testing and Training: A Scientific Statement From the American Heart Association*. Circulation 2013; 128: 873-934.
- (10) Pianosi PT, Huebner M, Zhang Z, et al. *Dalhousie Pictorial Scales measuring dyspnea and perceived exertion during exercise for children and adolescents*. Ann Am Thorac Soc 2015; 12: 718-726.
- (11) Giardini A, Fenton M, Derrick G, et al. *Impairment of heart rate recovery after exercise predicts poor outcome after pediatric heart transplantation*. Circulation 2013; 128: 199-204.
- (12) Tancredi G, Versacci P, Pasquino AM, et al. *Cardiopulmonary response to exercise and cardiac assessment in patients with turner syndrome*. Am J Cardiol. 2011; 107: 1076-1082.
- (13) Tancredi G, Lambiase C, Favoriti A, et al. *Cardiorespiratory fitness and sports activities in children and adolescents with solitary functioning kidney*. Ital J Pediatr. 2016; 42- 49.
- (14) Tancredi G, Turchetta A. *Le prove da sforzo*. Pneumol Ped. 2006; 22: 65-71.
- (15) American Thoracic Society Documents. *An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Exercise-induced Bronchoconstriction*. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 187: 1016-1027.
- (16) Paridon SM, Alpert BS, Boas SR, et al. *Clinical stress testing in the pediatric age group: a statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth*. Circulation 2006; 113: 1905-1920.
- (17) Carlsen KH, Engh G, Mørk M. *Exercise induced-bronchoconstriction depends on exercise load*. Respir Med. 2000; 94: 750-755.
- (18) Del Giacco S.R, Carlsen KH, Du Toit G. *Allergy and sports in children*. Pediatr Allergy Immunol. 2012; 23: 11-20.
- (19) Hompes S, Köhli A, Nemat K, et al. *Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents-data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries*. Pediatr Allergy Immunol. 2011; 22: 568-574.
- (20) Morita E, Kunie K, Matsuo H. *Food-dependent exercise-induced anaphylaxis*. J Dermatol Sci. 2007; 47: 109-117.
- (21) Johansson H, Norlander K2, Berglund L, et al. *Prevalence of exercise-induced bronchoconstriction and exercise-induced laryngeal obstruction in a general adolescent population*. Thorax 2015; 70: 57-63.
- (22) 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.
- (23) ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories *ATS statement: guidelines for the six-minute walk test*. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166: 111-117.

Pulsiossimetria ed emogasanalisi: la base della fisiopatologia respiratoria

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

Aleksandar Veljkovic¹, Elvira Rizza², Cristiana Tinari¹, Elisabetta Bignamini¹
¹AOU Città della Salute e della Scienza di Torino SC Pneumologia Presidio Regina Margherita
²Università degli Studi di Torino Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Respiratorio

Corrispondenza: Elisabetta Bignamini **email:** ebignamini@cittadellasalute.to.it

Riassunto: L'emogasanalisi (EGA) è l'esame *gold standard* per la diagnosi dell'insufficienza respiratoria, permettendo di valutare tre elementi fondamentali, il pH, la PaO₂ e la PaCO₂

La pulsiossimetria (SPO₂) consente una valutazione non invasiva della saturazione pulsatile di ossigeno, che si correla con quella arteriosa. Alla base della scelta di uno o di entrambi i sistemi di valutazione sta, come sempre il quesito clinico cui si voglia rispondere, ricordando che questi esami si limitano a fornire la valutazione quantitativa della gravità dei disturbi di scambio dei gas e le indicazioni sui fattori fisiologici sottostanti, non potendo quindi prescindere dagli altri aspetti generali e specifici della presa in carico diagnostica e terapeutica del bambino.

Parole chiave: Pulsiossimetria, Emogasanalisi, Insufficienza respiratoria.

Summary: Blood gas analysis (EGA) is actually the gold standard exam for the diagnosis of respiratory failure. This technique permits to evaluate three fundamental elements: pH, PaO₂ and PaCO₂. Pulse Oximetry (SPO₂) allows a non invasive evaluation of oxygen pulsatile saturation, which correlates with the arterial one. At the base of the choice between one or both these two evaluation systems there is, as usual, the clinical question we want to answer, remembering that these exams only give a quantitative measurement of the severity of the gas exchanges anomalies and indications about the physiological underlying factors. Therefore, regardless the technique used, it is necessary to evaluate the other aspects, general and specific, of the diagnostic and therapeutic children's follow up.

Key words: Pulse oximetry, Blood gas analysis, Respiratory failure.

INTRODUZIONE

L'atto della respirazione comprende la ventilazione, gli scambi gassosi intrapolmonari, il trasporto dei gas e gli scambi gassosi tessutali. La valutazione dell'efficacia degli scambi gassosi intrapolmonari è fondamentale nella diagnosi di insufficienza respiratoria, si parla infatti d'insufficienza respiratoria (IR) quando il polmone non è in grado di procedere ad un'adeguata ossigenazione del sangue arterioso o non è in grado di prevenire la ritenzione di CO₂.

Si distinguono due tipo d'insufficienza respiratoria:

- IR tipo 1: PaO₂ < 60 mmHg (<8KPa) con PaCO₂ normale o ridotta;
- IR tipo 2: PaO₂ < 60 mmHg (<8KPa) e PaCO₂ > 45 mmHg (>6KPa) e indipendentemente dal tipo può essere acuta, cronica o cronica riacutizzata.

L'emogasanalisi (EGA) è l'esame *gold standard* per la diagnosi d'insufficienza respiratoria, permettendo di valutare tre elementi fondamentali, il pH, la PaO₂ e la PaCO₂. La pulsiossimetria (SPO₂), invece, consente una valutazione non invasiva della saturazione pulsatile di ossigeno, che viene posta in correlazione con la saturazione arteriosa. Alla base della scelta tra questi sistemi di valutazione vi è il quesito clinico che ci si pone, ricordando che questi esami si limitano a fornire la valutazione quantitativa della gravità dei disturbi di scambio di gas e le indicazioni sui fattori fisiologici sottostanti. Il presente lavoro non ha alcuna pretesa di essere esaustivo su un argomento così complesso, ma intende sottolineare alcuni aspetti, delle due metodiche, che possano essere di utilità nella pratica clinica.

INDICAZIONI ALLO STUDIO DEGLI SCAMBI GASSOSI

Lo studio degli scambi gassosi in pneumologia pediatrica è fondamentale nella gestione del bambino con insufficienza respiratoria acuta o cronica in quanto:

- permette la diagnosi e la classificazione del tipo di insufficienza respiratoria;
- determina scelte terapeutiche critiche, come ad esempio l'ossigeno-terapia ad alti/bassi flussi, ventilazione non invasiva e intubazione
- permette di valutare l'efficacia della terapia impostata;
- permette di monitorare l'andamento clinico;
- permette d'intercettare l'instaurarsi di un quadro d'insufficienza respiratoria in patologie a rischio.

Principali indicazioni in alcune patologie acute

- Le patologie acute polmonari, quali polmonite, bronchiolite ed asma. In queste patologie prevale l'ipossia ed è quindi indicato, nelle varie linee guida specifiche, l'utilizzo della SPO₂. L'utilizzo del saturimetro, in associazione alla valutazione della dispnea, della tosse e della frequenza respiratoria, aumenta la correttezza della diagnosi di polmonite(1). Per la bronchiolite è segnalato il rischio di "overdiagnosi" e quindi di aumento dei ricoveri, anche non necessari, con l'utilizzo routinario della SPO₂ (2). In tutte queste patologie, in particolare nell'asma, è importante ricordare che il persistere della dispnea, può condurre, attraverso meccanismi di fatica muscolare e respiro rapido e superficiale, ad una progressiva ipercapnia e va quindi controllata l'EGA anche in base alle condizioni cliniche del paziente;
- le cause meccaniche d'ipoventilazione, quali trauma toracico e versamento pleurico, casi in cui è indispensabile valutare anche l'EGA oltre al monitoraggio continuo con SPO₂;
- le patologie che riducono il calibro delle vie aeree e determinano ostruzione grave delle vie aeree prossimali, come corpi estranei, laringiti e movimenti paradossi delle corde vocali. In questi casi è importante l'utilizzo dell'EGA per la valutazione della PaCO₂, in quanto l'ipossia è legata principalmente all'ipoventilazione (16);
- l'alterato controllo centrale della ventilazione, quali traumi, infezioni e neoplasie. L'inquadramento diagnostico deve essere effettuato anche con l'EGA;
- la risposta insufficiente a mantenere adeguata ossigenazione tissutale, ovvero lo shock settico;
- lo *screening* neonatale di patologie cardiache, che consente l'identificazione precoce di patologie cardiache critiche, il *critical congenital heart disease* (CCHD), mediante SPO₂ (3).

Principali indicazioni in alcune patologie croniche

- Le patologie polmonari a manifestazione nel periodo neonatale, come ad esempio la broncodisplasia e le malformazioni polmonari, per cui è utile la valutazione anche dell'EGA, soprattutto nell'ossigenoterapia a lungo termine;
- le patologie cardiache con ipertensione polmonare, in questo caso è utile anche l'EGA, soprattutto nelle fasi avanzate della malattia;
- le patologie interstiziali, dove il monitoraggio anche con EGA è utile soprattutto nelle fasi avanzate della malattia;
- fibrosi cistica e bronchiectasie non fibrocistiche, dove l'andamento dei gas ematici, passa da una situazione di ipocapnia, legata all'iperventilazione abituale, alla normocapnia e, in fase avanzata o terminale di malattia, alla ipercapnia, rendendo utile la valutazione anche dell'EGA. Lo *screening* della SPO₂ notturna, permette di intercettare precocemente l'insorgere di complicanze respiratorie (4);
- disturbi respiratori del sonno, dove la SPO₂ è utilizzata, in circostanze particolari, come esame di primo livello (5, 6);
- patologie neuromuscolari, dove la valutazione degli scambi gassosi e della saturimetria notturna concorre all'intercettazione precoce dell'insorgenza di insufficienza respiratoria e all'inizio "programmato" del supporto ventilatorio (7);

- disordini della gabbia toracica, come distrofia toracica e gravi scoliosi. In questi casi valgono le stesse osservazioni delle patologie neuromuscolari.

EMOGASANALISI (EGA)

L'emogasanalisi fornisce i seguenti dati (8):

- stato acido base (pH);
- funzione respiratoria (paO₂, paCO₂, SaO₂);
- funzione metabolica (bicarbonati, eccesso di base, anion gap).

Nella tabella 2 sono riportati i dati emogasanalitici attesi in condizioni basali e nelle varie forme di alterazione degli scambi gassosi. È importante conoscere le caratteristiche del compenso metabolico dei disturbi respiratori primari, per poterne valutare le modalità ed i tempi d'insorgenza e poter così meglio correlare questi dati con la situazione clinica del piccolo paziente. Possiamo così schematizzare il compenso metabolico atteso nei disturbi respiratori:

- Ipercapnia, acidosi respiratoria acuta : HCO₃⁻ aumenta di 1 mEq/l-1 ogni 10 mmHg di aumento della CO₂ > 40 mmHg. Esempio: Pa CO₂ = 60 (40 +20) HCO₃⁻ = 24 + 2 = 26
- Ipercapnia, acidosi respiratoria cronica: HCO₃⁻ aumenta di 3- 4 mEq/l-1 ogni 10 mmHg di aumento della CO₂ > 40 mmHg. Esempio: Pa CO₂ = 60 (40 +20) HCO₃⁻ = 24 + 4 = 28

In caso invece di ipocapnia acuta ci attendiamo che l' HCO₃⁻ diminuisca di 2mEq/l-1 ogni 10 mmHg di diminuzione della CO₂ <40 mmHg e nell'ipocapnia cronica che l' HCO₃⁻ diminuisca da 5 mEq/l-1 ogni 10 mmHg di diminuzione della CO₂ < 40 mmhg (10)

Gap Anionico

Il Gap Anionico (GA) è un parametro dello stato acido-base utilizzato nella valutazione dei pazienti che presentano un'acidosi metabolica, allo scopo di determinare se il problema sottostante sia un accumulo di idrogenioni o una perdita di bicarbonato. Esso è un parametro affidabile soltanto in caso di valore proteico normale e si rimanda agli articoli citati per un eventuale approfondimento. (8-9).

Raccolta del campione

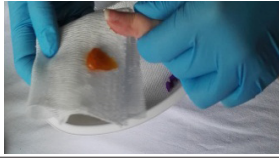






L'emogasanalisi può essere arteriosa, venosa o capillare, con una variazione attesa dei valori normali, così come riportato nella tabella seguente: è quindi sempre fondamentale che venga specificata la modalità di raccolta del campione (tabella 1).

Tab. 1. Sinossi dei risultati attesi con le diverse modalità della raccolta del campione ematico (8)			
Parametri-unità	Capillare	Arteriosa	Venosa
pH	7,38 - 7,42	7,38 - 7,42	7,36 - 7,40
pO₂ mmHg	>80	80 - 100	35 - 45
kPa	>10,6	12 - 13,3	4,6 - 6,0
pCO₂ mmHg	40	37 - 43	45 - 50
kPa	5,3	4,6 - 6,0	5,3 - 6,6
SatO₂%	95 - 97	95 - 97	55 - 70
HCO₃⁻ mmol/l	21 - 29	21 - 29	24 - 30
BE mmol/l	-2 +2	-2 +2	-2 +2

L'emogasanalisi arteriosa può essere effettuata a livello delle arterie radiale, la più utilizzata nell'adulto, femorale e brachiale ed è un esame non privo di complicanze, anche se rare, quali infezioni, pseudoaneurisma, rottura del vaso. In età pediatrica, e comunque in generale nel paziente che debba essere sottoposto routinariamente all'esecuzione dell'emogasanalisi, è preferibile il prelievo capillare che, in particolare se effettuato dal lobo dell'orecchio, offre

valori pressoché sovrapponibili a quelli arteriosi anche per la pO₂, mentre il prelievo dal dito offre valori sovrapponibili per pH e pCO₂ (11). L'analisi del campione prevede tre fasi: fase preanalitica; fase analitica; fase post analitica. La fase preanalitica si compone di 4 momenti: preparazione del paziente e del materiale, il prelievo del campione, detto campionamento, la conservazione e il trasporto. La fase analitica è quella nella quale il campione di sangue viene introdotto nell'emogasanalizzatore per ottenere i valori. La fase postanalitica è l'interpretazione del referto con eventuale formulazione di diagnosi e conseguente trattamento terapeutico. Di seguito viene riportata, in figura 1, la procedura del prelievo capillare.

Fig 1. Procedura del prelievo capillare

Procedura Prelievo capillare	Procedura	Prelievo lobo auricolare (preferibile)	Prelievo polpastrello
Fase pre-analitica	Materiale: ago, pomata evulsivante, garze imbevute di disinfettante		
	Riscaldare la sede di puntura (lobo dell'orecchio/polpastrello) con pomata revulsivante		
	Detersione della cute con garze sterili e clorexidina 2%. Preparazione del campo sterile.		
	Pungere		
	Far defluire la goccia nel capillare, tenendolo inclinato di circa 10-15°		
Inserire il ferretto, sigillare il capillare, miscelare il campione ottenuto con l'ausilio della calamita			
	Trasporto in ghiaccio		

Interpretazione dei risultati

Nella tabella 2, riportata di seguito, sono schematizzate le principali variazioni emogasanalitiche di comune riscontro nella pratica clinica, sottolineando anche le differenze attese nel quadro acuto, subacuto o cronico.

Tab. 2. Variazioni emogasanalitiche nelle diverse forme di alterazione degli scambi gassosi.

EQUILIBRIO ACIDO-BASE sangue arterioso
Valori normali
pH = 7.36-7.44 **acidosi** *pH* < 7,35 **alcalosi** *pH* > 7,45
PaCO₂ = 36-40 mmHG **acidosi respiratoria** *PaCO₂* > 45 **alcalosi respiratoria** < 35
HCO₃⁻ = 22-26 mEq/l **acidosi metabolica** *HCO₃⁻* < 22 **alcalosi metabolica** > 26

	pH	PCO ₂	HCO ₃ ⁻
Acidosi respiratoria			
scompensata (acuta)	-	+	N
subacuta	-	+	+
compensata (cronica)	N	+	+
Alcalosi respiratoria			
scompensata (acuta)	+	-	N
Subacuta	+	-	-
compensata (cronica)	N	-	-
Acidosi metabolica			
scompensata (acuta)	-	N	-
Subacuta	-	-	-
compensata (cronica)	N	-	-
Alcalosi metabolica			
scompensata (acuta)	+	N	+
subacuta	+	+	+
compensata (cronica)	N	+	+

Legenda: + = aumentato; - diminuito N = normale (10).

PULSOSSIMETRIA (SPO₂)

Il *background* teorico per lo sviluppo del pulsiossimetro risale alla fine del 1800, quando era stato osservato che i cambiamenti dello spettro di assorbimento della luce, *in vivo*, erano associati alla perfusione tissutale, si devono però attendere gli anni 70 per la prima presentazione alla comunità scientifica del pulsiossimetro così come inteso oggi (12). Attualmente l'utilizzo della pulsiossimetria nella pratica quotidiana dell'ospedale pediatrico è ormai un "standard of care" in molte situazioni cliniche, dall'accettazione in pronto soccorso, al monitoraggio di pazienti in ambienti intensivi e sub intensivi, alla neonatologia e sta entrando nella pratica quotidiana anche del pediatra di famiglia. Il principio di funzionamento del saturimetro è basato sulla legge di Bouguer-Lambert-Beer che stabilisce una relazione empirica che correla la quantità di luce assorbita da un mezzo alla natura chimica, la concentrazione e allo spessore del mezzo attraversato, riuscendo così a stabilire la concentrazione di un soluto ignoto in un solvente dall'assorbimento della luce stessa (13). La fonte luminosa è costituita da due LEDs che emettono fasci di luce a lunghezza d'onda nota, generalmente 660nm (rossa) e 940 nm (infrarossa). L'emoglobina ossigenata, rispetto all'emoglobina ridotta, assorbe più nello spettro dell'infrarosso e meno in quello del rosso.

La maggior parte della luce è assorbita dal tessuto connettivo, dalla pelle, dalle ossa e dalle vene, in modo costante e non varia con la pulsazione cardiaca. Nonostante ciò ad ogni battito cardiaco vi è, però, un piccolo aumento (pulsazione) di sangue arterioso che viene assorbito dalla luce, che rappresenta, invece, la quota variabile. La saturazione viene calcolata con la differenza del rapporto tra assorbimento pulsatile/assorbimento basale di luce rossa e infrarossa.

Quando il pulsiossimetro riceve il segnale del sensore restituisce la percentuale di ossiemoglobina rapportata alla somma della ossiemoglobina ed emoglobina ridotta definita saturazione funzionale. Bisogna considerare che la presenza significativa di altre forme di emoglobina può influenzare la lettura del pulsiossimetro. In particolare, la metaemoglobina possiede un'elevata assorbenza pulsatile ad entrambe le lunghezze d'onda e la carbossiemoglobina non viene distinta dalla ossiemoglobina (tabella 3) (14). Bisogna inoltre ricordare che i valori normali della SPO₂ variano con l'età, l'altitudine e che, ad oggi, non vi è ancora una completa uniformità su quali considerare. A seconda della fascia d'età, viene riportata una media di valori che varia da 97,6% nella prima settimana di vita (*range* 92-100 %) a 98% a 2-4 settimane (*range* 87-100%) a 99,5% tra i 2 e i 16 anni (*range* 96-100%) (16).

Tab. 3. Condizioni che interferiscono con la lettura della SPO₂ (8,13,14,16).

CONDIZIONE		CAUSA	EFFETTO
Emoglobine anomale	COHb	Assorbimento di luce rossa simile all'ossiemoglobina	Desaturazione non attendibile
	MetHb	Assorbe la stessa quantità di luce rossa e infrarossa alterando la ratio di assorbimento	
Coloranti e pigmenti	Blu di metilene	Il blu di metilene ha un'alta assorbenza a 660nm	Desaturazione non attendibile
	Smalto per unghie scuro nero, blu o verde, unghie artificiali	Riduzione del segnale per riduzione dell'assorbimento della luce	
Bassa perfusione	Ipovolemia, patologia periferica vascolare, vaso soppressori, freddo, ipotensione	Riduzione del segnale per riduzione della componente pulsatile (arteriolare) dello spettro di assorbimento luminoso	Saturazioni più bassa del reale
Anemia grave	Riduzione significativa sotto un livello di 5g/dl Hb, ma con variabilità intra e intersoggettiva	Segnale inadeguato. Si può avere una SatpO ₂ normale anche con valori di Hb patologici!	Valori inattendibili
Fonti luminose esterne	Lampade chirurgiche, luce del sole, lampade ad infrarossi, fototerapia	Interferenza con il fotodetector	Segnale inadeguato
Pulsazioni venose	Possono verificarsi, p.e, in caso di grave insufficienza cardiaca destra, ma anche per posizionamento dello sfigmomanometro sopra la sede di misurazione della saturazione	Aumento del "rumore" per la pulsazione del sangue venoso	Saturazione più bassa del reale
Aritmie	Tachiaritmia	Aumento del "rumore" causato dalla tachiaritmia stessa	Saturazione più bassa del reale
Interferenza elettromagnetica	RMN, telefoni cellulari	Riscaldamento del sensore, falsi allarmi.	Saturazione più bassa del reale

Rilevazione della pulsiossimetria

La messa in commercio di pulsiossimetri a basso costo, ha fatto sì che questo strumento sia entrato non solo nelle borse dei medici, ma anche nelle case di bambini con patologie banali, i cui genitori pensano di aver così acquisito uno strumento di valutazione dello stato clinico del loro bambino che possa quasi andare a sostituire il pediatra di famiglia o il pronto soccorso. L'utilizzo del saturimetro a domicilio non è comunque una novità, in quanto è uno degli strumenti di ausilio diagnostico di riacutizzazione e di monitoraggio, con allarmi per la notte, prescritto a bambini in ossigenoterapia a lungo termine, in ventilazione domiciliare invasiva e non invasiva, in particolare se affetti da patologie neuromuscolari rapidamente degenerative. I *caregiver* di questi bambini sono "abilitati" dal personale dei centri ospedalieri di dimissione, all'utilizzo dello strumento secondo quanto riportato da linee guida e protocolli condivisi. Purtroppo, l'attendibilità del dato varia anche dalla tipologia di strumento e sensore utilizzati e, anche in ambito ospedaliero, è nota la difficoltà di registrazione di un segnale attendibile, spesso per la presenza di artefatti da movimento. Per questo da anni si sono sviluppate tecnologie, quali la *Signal Extraction Technology* (SET), che attraverso l'uso di filtri adattativi, sono in grado di adeguarsi ai vari "rumori" fisiologici e di distinguerli, visualizzando sul monitor la SPO₂ reale (13).

Limiti della pulsiossimetria

La SPO₂ fornisce una stima della saturazione arteriosa dell'emoglobina funzionale, ossia quella in grado di trasportare ossigeno; e non fornisce indicazioni dirette sulla PaCO₂, anche se, in letteratura, sono riportati studi in cui valori di SPO₂ < 96% in aria ambiente; correlano con presenza di ipercapnia (15). Il limite fisiologico più importante è quello di non essere in grado di individuare l'iperossia, in pazienti in ossigenoterapia, a SPO₂ > 92% a causa della nota forma della curva di dissociazione dell'ossiemoglobina. A modificazioni relativamente piccole di SPO₂ si può associare un rilevante aumento della PaO₂, fatto che deve essere considerato, in particolare nei soggetti particolarmente vulnerabili all'iperossia, quali i neonati pretermine (15). Di seguito sono riportate le condizioni che più frequentemente interferiscono con la lettura della SPO₂. Ovviamente i primi fattori che interferiscono con una corretta lettura, sono legati alla tecnologia dello strumento utilizzato e del sensore. Un altro punto da ricordare è la possibilità di "time lag" nel rilevare l'ipossiemia, variabile, in base alla complessità dell'algoritmo contenuto nello strumento. I saturimetri di nuova generazione hanno cercato di ovviare a questo problema (erano segnalati anche 15/20 secondi di ritardo nei primi strumenti utilizzati!), ma comunque non tutti possono essere, ancora oggi, utilizzati con sicurezza nei pazienti critici (16).

CONCLUSIONI

La pulsiossimetria trova ampia applicazione nella pratica clinica, essendo considerata di facile utilizzo ed interpretazione. L'introduzione di altri strumenti che valutano la CO₂ (transcutanea o end-tidal) può rappresentare un ulteriore ausilio non invasivo nella determinazione dei gas ematici ma, ad oggi, è necessario ricordare l'insostituibilità dell'emogasanalisi come strumento diagnostico puntuale di malattie respiratorie acute e croniche in età pediatrica. Prediligere il prelievo capillare, con la tecnica riportata, può facilitarne l'uso e ridurre il dolore e le possibili complicanze in confronto all'EGA arterioso.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Thompson MN, Coad N, Harnden A, et al. *How well do vital signs identify children with serious infections in paediatric emergency care?* Arch Dis Child 2009;94: 888-893.
- (2) Hendaus MA, Jomha F.A, Alhammadi AH. *Pulse oximetry in bronchiolitis: is it needed?* Ther Clin Risk Manag 2015;11:1573-1578.
- (3) Thangaratinam S, Daniels J, Ewer AK, et al. *Accuracy of pulse oximetry in screening for congenital heart disease in asymptomatic newborns: a systematic review.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007;92: 176-180.
- (4) Kraemer R, Latzi P, Pramana I, et al. *Long-term gas exchange characteristics as markers of deterioration in patients with cystic fibrosis.* Respir Res. 2009, 10:106.
- (5) Tsai CM, Kang CH, Su MC, et al. *Usefulness of desaturation index for the assessment of obstructive sleep apnea syndrome in children.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2013; 77: 1286-1290.
- (6) Kaditis A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. *Pediatric OSAS: Oximetry can provide answers when polysomnography is not available.* Sleep Med Rev 2016, 27: 96-105.
- (7) Bersanini C, Khirani S, Ramirez A, et al. *Nocturnal hypoxaemia and hypercapnia in children with neuromuscular disorders.* Eur Respir J. 2012; 39: 1206-1212.
- (8) Papoff P, Midulla F, Moretti C. *Blood gas assessment and oximetry.* ERS Handbook; Paediatr Resp Med 2013: 93-99.
- (9) P. D. Wagner *The physiological basis of pulmonary gas exchange: implications for clinical interpretation of arterial blood gases* Eur Respir J 2015;45(1):227-43
- (10) Dzierba AL, Abraham P. *A Practical Approach to Understanding Acid–Base Abnormalities in critical illness.* Journal of Pharmacy Practice 24(1) 17-26
- (11) Zavorsky GS, Caob J, Mayoc NE, et al. *Arterial versus capillary blood gases: a meta-analysis.* Respir Physiol Neurobiol. 2007; 155: 268-279.
- (12) Severinghaus JW, *Takuo Aoyagi: discovery of pulse oximetry.* Anesth Analg 2007;105: 1-4.
- (13) Bignamini E, Esposito I, Goia M, et al, *Un saturimetro sempre in borsa: quale e perchè?* Pneumol Ped. 2010; 40: 3-8.
- (14) Tin W, Lal M. *Principles of pulse oximetry and its clinical application in neonatal medicine.* Semin Fetal Neonatal Med. 2015; 20: 192-197.
- (15) Witting MD, Hsu S, Granja CA. *The sensitivity of room-air pulse oximetry in the detection of hypercapnia.* Am J Emerg Med. 2005; 23, 497-500.
- (16) S Fouzas, KN. Priftis, MB. Anthracopoulos. *Pulse oximetry in pediatric practice.* Pediatrics 2011;128: 740–752
- (17) IM Balfour-Lynn *Domiciliary oxygen for children* Pediatr Clin North Am. 2009; 56(1): 275-296.

Rinomanometria in età pediatrica e studio della funzione nasale

Pediatric rhinomanometry and nasal functionality study

Anna Maria Zicari, Anna Rugiano, Francesca Occasi, Giovanna De Castro, Marzia Duse
Dipartimento di Pediatria e NPI - Servizio di Allergologia ed Immunologia Pediatrica,
Policlinico Umberto I, Università La Sapienza di Roma

Corrispondenza: Anna Maria Zicari **email:** annamaria.zicari@uniroma1.it

Riassunto: L'ostruzione nasale (ON), identificata come uno dei sintomi più fastidiosi della rinite, oltre alle già note complicanze derivate dall'alterazione della fisiologica respirazione nasale, sembra poter correlare in maniera direttamente proporzionale anche con alcuni aspetti neurocomportamentali, come le prestazioni cognitive, il rendimento scolastico, i disturbi del sonno e la qualità di vita dei piccoli pazienti rinitici. Da qui l'importanza di poter valutare l'ON oltre che dal punto di vista soggettivo, attraverso l'utilizzo di *score* clinici dei sintomi, come il *nasal symptom score* (NSS) e il *nasal obstruction symptom evaluation* (NOSE), anche attraverso metodi oggettivi, come la rinomanometria anteriore attiva, tecnica in grado di valutare la pervietà nasale in modo quantitativo, consentendo un miglior approccio terapeutico ed un corretto *follow up*.

Parole chiave: Rinomanometria, rinite, ostruzione nasale, test di provocazione nasale.

Summary: Nasal obstruction (NO), identified as one of the “most annoying” symptoms of rhinitis, in addition to the already known complications related with the alteration of the physiological nasal breathing, seems to correlate in direct proportion also with some neurobehavioral aspects such as performance cognitive, academic performance, sleep disorders and quality of life in children with rhinitis.

Hence, the importance of being able to evaluate the NO as well as subjectively, through the use of clinical symptom score, like the nasal symptom score (NSS) and nasal obstruction symptom evaluation (NOSE), also through objective methods, such as anterior active rhinomanometry. This method assess nasal patency in a quantitative way, allowing a better therapeutic approach and a correct follow-up.

Key words: Rhinomanometry, rhinitis, nasal obstruction, nasal provocation test.

INTRODUZIONE

La rinite rappresenta una malattia complessa, spesso associata ad altre patologie, sostenuta da meccanismi che ci hanno consentito una miglior definizione dei diversi fenotipi, con la possibilità futura di una efficace prevenzione e di un trattamento migliore. Tra le manifestazioni cliniche caratteristiche della rinite, una patologia poco considerata e sotto-diagnosticata, soprattutto in età pediatrica, l'ostruzione nasale sembra rappresentare il “sintomo chiave”, in quanto quello più strettamente correlato ad alcune fra le complicanze, quali malocclusioni, disturbi del sonno, stress ossidativo e alterazione delle performance scolastiche, ciascuna in grado di compromettere in modo significativo la qualità di vita (1, 2). L'ostruzione nasale inoltre, riflette con maggiore accuratezza la gravità dell'infiammazione della mucosa nasale, potenzialmente rappresentando uno dei trigger in grado di provocare il rilascio di mediatori pro infiammatori non soltanto localmente ma anche nel circolo sistemico (3). Tuttavia, essa risulta spesso difficile da “quantificare” e per tale motivo sono state strutturate metodiche di valutazione sia soggettive che oggettive, la cui discrepanza continua ad essere oggetto di controversie in letteratura. Nello specifico le metodiche soggettive risultano di più facile attuazione, non richiedendo nessuna apparecchiatura strumentale, ma possono essere influenzate dalle percezioni neurosensoriali del paziente. A tal proposito, recentemente, il nostro gruppo ha dimostrato che i bambini, soprattutto tra i 6 e i 9 anni, tendono a sottostimare la loro ostruzione nasale. (4)

Le metodiche oggettive, d'altro canto, sono attualmente ampiamente standardizzate, e pur richiedendo una maggior quantità di tempo ed una maggiore collaborazione da parte del paziente, sono le uniche che ci consentono di obiettivare l'ostruzione nasale.

Ecco perché, alla stessa stregua della funzionalità polmonare, che ha consentito di poter definire con esattezza il grado di resistenza opposta al passaggio dell'aria nelle vie respiratorie bronchiali, lo studio della funzionalità nasale ci consente di poter attuare una corretta diagnostica differenziale ed un adeguato *follow-up* nei soggetti con ostruzione nasale e rinite.

NASAL SYMPTOM SCORE (NSS)

Il *Nasal Symptom Score* (NSS) valuta i seguenti sintomi nasali: l'ostruzione nasale, la rinorrea, il prurito nasale e la starnutazione. Per ciascuno di essi è attribuito un punteggio da 0 a 3 per valutarne la severità, dove:

- 0 indica l'assenza di sintomi;
- 1 indica la presenza di sintomi leggeri;
- 2 indica la presenza di sintomi moderati;
- 3 sta ad indicare sintomi severi.

Anche per la frequenza dei sintomi viene assegnato un punteggio da 0 a 3, dove:

- 0 indica la totale assenza di sintomi;
- 1 indica sintomi sporadici;
- 2 individua sintomi presenti molto spesso;
- 3 sta ad indicare sintomi sempre presenti.

Il punteggio massimo è di 24. (5)

NASAL OBSTRUCTION SYMPTOM EVALUATION (NOSE)

Il *Nasal Obstruction Symptom Evaluation* (NOSE) valuta i seguenti sintomi nasali: congestione nasale, ostruzione nasale, difficoltà respiratoria a causa dell'ostruzione, problemi del sonno, difficoltà respiratoria durante esercizio fisico. Per ciascuno di questi punti è stato attribuito un punteggio da 0 a 4 dove:

- 0 indica l'assenza di sintomi;
- 1 sta ad indicare sintomi lievi;
- 2 indica la presenza di sintomi moderati;
- 3 è il punteggio attribuito a sintomi gravi;
- 4 indica sintomi molto gravi.

Il punteggio massimo è di 20 (4, 6).

RINOMANOMETRIA ANTERIORE ATTIVA (RAA)

La rinomanometria è un esame che consente di valutare in maniera obiettiva la funzionalità respiratoria nasale, attraverso la misurazione del flusso aereo e delle resistenze al passaggio dell'aria nelle fosse nasali. Essa fornisce importanti dati quantitativi circa pressioni, flussi e resistenze vigenti all'interno delle cavità nasali durante tutte le fasi del ciclo respiratorio. Allo scopo di ottenere una valutazione standardizzata della resistenza, è stato stabilito di registrare il flusso a 150 Pa, in quanto a tale pressione il rapporto tra flusso e pressione può essere considerato lineare (7). Il test si esegue ambulatorialmente e dura circa 10 minuti in bambini collaboranti dai 5-6 anni di età. Si effettua mediante un rinomanometro connesso ad un computer, connesso, a sua volta, ad un flussimetro che permette di misurare i flussi (in cm³/sec) separatamente in entrambe le narici a pressioni 75, 100, 150, 300 Pa, sia in inspirazione che in espirazione. Al paziente viene chiesto di respirare, in posizione seduta, a bocca chiusa in una mascherina facciale appoggiata ermeticamente sul viso. Il flusso d'aria passando attraverso un sensore è registrato da un dispositivo di analisi. Una narice viene sigillata mediante un nastro

adesivo, prestando attenzione a non deformare la valvola nasale ed evitando di ostruire la narice della fossa controlaterale attraverso cui passa un sondino, che misura la pressione esercitata e il flusso. I dati ricavati sono graficamente rappresentati dal software su un sistema di assi cartesiani e su un oscillogramma sinusoidale, che consentono di visualizzare separatamente le resistenze e i flussi nasali inspiratori ed espiratori per ciascuna fossa nasale (figure 1, 2).

Fig. 1. Rappresentazione delle resistenze.

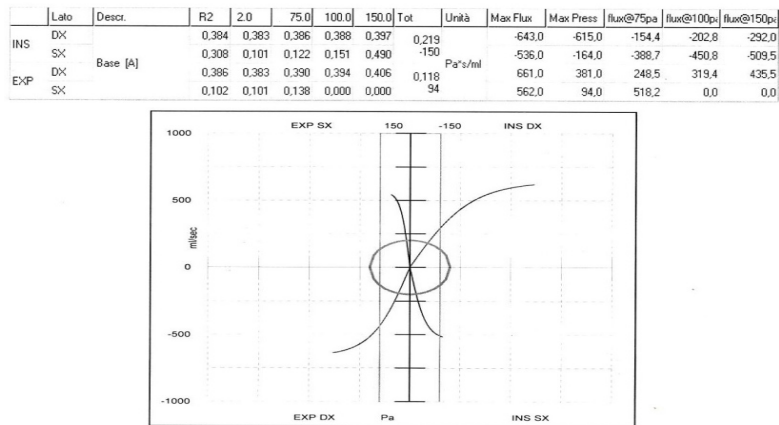
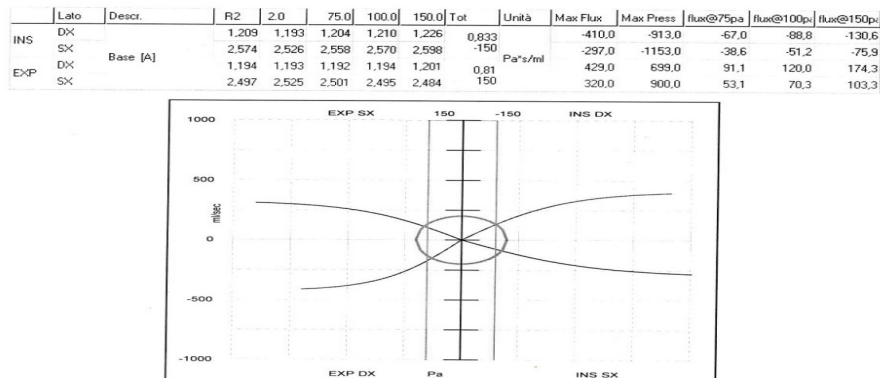


Fig. 2. Rappresentazione grafica dei flussi nasali inspiratori ed espiratori.



I risultati ottenuti dalla rinomanometria sono interpretati considerando i flussi nasali inspiratori a 150 Pa e confrontati con i valori di riferimento pediatrici altezza-dipendenti riportati in letteratura (8). Inoltre, nei pazienti che presentano ostruzione nasale alla rinomanometria basale, si può eseguire il test di decongestione nasale, effettuato somministrando al paziente xylometazolina cloridrato, 0.05%, con 2 spruzzi per narice a distanza di 5 minuti l'uno dall'altra, ripetendo la rinomanometria a distanza di mezz'ora da quella basale (9). Questo test ci consentirà di valutare quanto la ostruzione sia da attribuire ad una componente infiammatoria, gestibile con terapia farmacologica, e non meccanica da affidare ad una gestione chirurgica. Per una corretta valutazione della funzionalità nasale, è utile che il paziente sospenda almeno una settimana prima eventuali terapie topiche nasali.

TEST DI PROVOCAZIONE NASALE (NPT)

Il test di provocazione nasale (NPT), è un'indagine di terzo livello che permette di valutare se e quale tipo di reattività locale sia presente nella mucosa nasale. L'NPT può essere eseguito sia con lattosio (aspecifico) sia con diversi allergeni (specifico). Dopo una RAA basale, il paziente inala, tramite un insufflatore nasale, una sospensione in polvere micronizzata della sostanza

da testare, come lattosio e/o allergeni specifici, e dopo 15 e 30 minuti, dall'insufflazione, viene effettuato un nuovo esame rinomanometrico (10). Il test di provocazione nasale è considerato positivo se si registra, in almeno una narice, un aumento delle resistenze di almeno il 50% rispetto al valore della rinomanometria basale. (11). Studi precedenti hanno dimostrato che la dose media di sospensione da utilizzare è di 40 UA per narice (12). Il tempo che deve intercorrere tra due test di provocazione deve essere almeno di 24/48 ore per evitare alterazioni dei risultati.

LAVAGGIO NASALE

Il lavaggio nasale rappresenta un'utile metodica di studio per la ricerca, in grado di consentire il dosaggio di mediatori infiammatori, IgE e/o valutare l'efficacia dei trattamenti effettuati. Può essere eseguito secondo la metodica proposta da Naclerio (13). Il soggetto è posto in posizione seduta, con il collo iperesteso di circa 30° rispetto all'asse verticale; dopo aver introdotto nella narice 5 ml di soluzione fisiologica (NaCl 0,9%) a temperatura ambiente, lo si invita a non respirare nè deglutire per circa 10 secondi; successivamente, fatto inclinare il capo in avanti, il liquido di lavaggio vien raccolto in un apposito contenitore. La procedura è effettuata nelle due narici separatamente e può essere eseguita prima e dopo l'esecuzione del TPN aspecifico e specifico.

Tale metodica è attualmente oggetto di un ampio dibattito in letteratura e necessita di ulteriori approfondimenti per poter migliorare sensibilità e specificità dei metodi di determinazione (14).

BIBLIOGRAFIA

- (1) Loffredo L, Zicari AM, Occasi F, et al. *Endothelial dysfunction and oxidative stress in children with sleep disordered breathing: role of NADPH oxidase*. *Atherosclerosis* 2015; 240: 222-227.
- (2) Meltzer EO, Blaiss MS, Derebery J, et al. *Burden of allergic rhinitis: results from the pediatric allergies in America survey*. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 43-70.
- (3) Zicari AM, Occasi F, Cesoni Marcelli C, et al. *Assessing the relationship between serum resistin and nasal obstruction in children with allergic rhinitis*. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27: 127-130.
- (4) Occasi F, Duse M, Vittori T, et al. *Primary school children often underestimate their nasal obstruction*. *Rhinology* 2016 (in press).
- (5) Juniper EF, Stahl E, Doty RL, et al. *Clinical outcomes and adverse effect monitoring in allergic rhinitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 390-413.
- (6) Mozzanica F, Urbani E, Atac M, et al. *Reliability and validity of the Italian nose obstruction symptom evaluation (I-NOSE) scale*. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270: 3087-3094.
- (7) Clement PA, Gordts F; Standardisation Committee on Objective Assessment of the Nasal Airway, et al. *Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry*. *Rhinology* 2005; 43: 169-179.
- (8) Zapletal A, Chalupová J. *Nasal airflow and resistance measured by active anterior rhinomanometry in healthy children and adolescents*. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 174-180.
- (9) Zicari AM, Magliulo G, Rugiano A, et al. *The role of rhinomanometry after nasal decongestant test in the assessment of adenoid hypertrophy in children*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012; 76: 352-356.
- (10) Cserhádi E, Mezei G. *Nasal immunotherapy in pollen-sensitive children*. *Allergy* 1997; 52: 40-44.
- (11) Carney AS, Powe DG, Huskisson RS, et al. *Atypical nasal challenges in patients with idiopathic rhinitis: more evidence for the existence of allergy in the absence of atopy?* *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1436-1440.

- (12) Passali D, Mösges R, Passali GC, et al. *Safety, tolerability and efficacy of sublingual allergoid immunotherapy with three different shortened up-dosing administration schedules*. Acta Otorhinolaryngol 2010; 30: 131-137.
- (13) Naclerio RM, Creticos PS, Norman PS, et al. *Mediator release after nasal airway challenge with allergen*. Am Rev Respir Dis 1986; 134: 1102.
- (14) Rondón C, Romero JJ, Lopez S, et al. *Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent non allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 899-905.

La misura dell'ossido nitrico espirato: applicazioni cliniche

Measurement of exhaled nitric oxide: clinical applications

Mario Barreto, Anna Prete, Maria Pia Villa

UOC di Pediatria, Ospedale Sant'Andrea, Dipartimento NESMOS, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università "Sapienza", Roma

Corrispondenza: Mario Barreto **email:** mario.barreto@uniroma1.it

Riassunto: La concentrazione frazionale di ossido nitrico nell'aria espirata (FE_{NO}) rispecchia il grado d'infiammazione delle vie aeree, in particolare quella eosinofila e, poiché non invasiva, la sua misurazione è utile nell'inquadramento clinico del bambino con sintomi respiratori ricorrenti. L'elevata sensibilità del FE_{NO} a vari stimoli, in particolare a quelli allergenici o infettivi, così come alla terapia antiinfiammatoria, lo rendono particolarmente utile nel monitoraggio del bambino asmatico con fenotipo eosinofilo. Nonostante siano stati proposti valori soglia di FE_{NO} indicativi di presenza/assenza di infiammazione, la grande variabilità della misura impone cautela nell'interpretazione dei risultati ottenuti dal singolo paziente. Il FE_{NO} , utilizzato come complemento ai criteri clinici e funzionali, offre la possibilità di ottimizzare la gestione del bambino asmatico. Ulteriori studi sono necessari per stabilire l'utilità del *biomarker* in altre patologie respiratorie.

Parole chiave: Ossido nitrico espirato, infiammazione delle vie aeree, asma, atopia, bambini.

Summary: The fractional concentration of exhaled nitric oxide (FE_{NO}) reflects the degree of airway inflammation, especially that eosinophilic. Since non-invasive, its measurement is useful for clinical assessment of children with recurrent respiratory symptoms. The high sensitivity of FE_{NO} to various stimuli, in particular those allergenic or infectious, as well as to anti-inflammatory therapy, make it particularly useful in monitoring the asthmatic child with eosinophilic phenotype. Although FE_{NO} threshold values as indicative of the presence/absence of inflammation have been proposed, the great variability of its measurement requires caution in interpreting the results obtained from the single patient. FE_{NO} , used as a complement to clinical and functional criteria, could optimize the asthmatic child's management. Further studies are needed to determine the usefulness of this biomarker in other respiratory diseases.

Key words: Exhaled nitric oxide, airway inflammation, asthma, atopy, children.

INTRODUZIONE

L'ossido nitrico (NO) è un radicale libero essenziale per diverse funzioni organiche, quali la broncodilatazione, la vasodilatazione, la neurotrasmissione e l'immunità (1). La presenza del NO contribuisce al normale funzionamento dell'apparato respiratorio e la concentrazione frazionale di esso nell'aria espirata (FE_{NO}) è influenzata da diversi processi patologici e, per questo, la sua quantificazione ha destato un notevole interesse scientifico nelle ultime decadi.

La produzione di NO deriva dall'ossidazione dell'L-arginina mediante l'attività enzimatica delle ossido-nitrico-sintetasi, di cui due costitutive (endoteliale: eNOs e neuronale: nNOs), e una inducibile (iNOs), localizzata nell'epitelio delle vie aeree, ma anche in cellule endoteliali del muscolo liscio, dei neutrofili e dei macrofagi. Gli enzimi costitutivi possono essere stimolati da vari mediatori, ad esempio acetilcolina, bradichinina, istamina e leucotrieni. L'attività della nNOs nelle fibre non-adrenergiche e non colinergiche permette il rilassamento della muscolatura bronchiale prevenendone l'ostruzione (1). A differenza degli enzimi costitutivi, la iNOs è stimolata da numerosi fattori quali tossine, allergeni ed infezioni. La sua attività è, pertanto, legata all'azione di mediatori e di cellule infiammatorie, in particolare di quelle eosinofile. L'eccesso di produzione di NO porta ad un accumulo di derivati quale il perossinitrito, molecola ossidante in grado di potenziare l'infiammazione (1). La concentrazione di NO, presente

nello spazio endobronchiale, rappresenta un equilibrio dinamico tra il tasso di diffusione del radicale attraverso l'epitelio delle vie aeree verso il lume e il suo tasso di riassorbimento da parte dei capillari alveolari. Le concentrazioni misurate alla bocca, ossia il FE_{NO} , dipendono dal flusso espiratorio: a flussi bassi predominano le forze diffusive (dai bronchi al lume e dal lume agli alveoli), a flussi alti predominano le forze convettive. A maggior flusso espiratorio, corrisponde un aumento della diluizione endobronchiale dell'NO, per effetto delle basse concentrazioni di NO alveolare (2).

LA MISURAZIONE DEL FE_{NO}

Sulla base delle precedenti considerazioni, la misurazione del FE_{NO} richiede un flusso espiratorio costante, idealmente 50 ml/s, immediatamente dopo un'inspirazione a capacità polmonare totale.

È necessaria, inoltre, una pressione espiratoria costante di almeno 5 cmH₂O per chiudere il palato molle ed evitare la contaminazione da parte dell'aria proveniente dal naso, molto più ricca di NO (2). Tali manovre espiratorie singole possono essere eseguite dalla maggior parte dei bambini di età superiore ai 6 anni; idealmente, le manovre espiratorie di circa 4 secondi, con un *plateau* di almeno 2 secondi, sono sufficienti per l'analisi in tempo reale da parte di strumenti a chemiluminescenza o elettrochimici (2). In pazienti meno collaboranti è stato proposto l'utilizzo di resistori, al fine di ridurre la variabilità del flusso espiratorio intorno al valore di 50 ml/s.

La misurazione del FE_{NO} *off-line* prevede manovre espiratorie singole, come sopra descritto, campionando il gas espirato in sacche di materiale non reattivo per la successiva analisi in laboratorio (3). Nei lattanti sono descritte misurazione del FE_{NO} a volume corrente o durante manovre passive di funzionalità respiratoria, di uso non routinario (2).

La misurazione standard del FE_{NO} , mediante espirazione singola al flusso di 50 ml/s e pressione >5 cmH₂O, può essere ripetuta a intervalli non inferiori a 1 minuto e i livelli di FE_{NO} ottenuti, idealmente da 3 misurazioni, non devono differire tra loro di oltre il 10% (2). Misurazioni seriali a diversi flussi, ad esempio 50, 150 e 250 ml/s, possono essere utilizzate per calcolare il flusso massimo di NO dalle vie aeree ($J'awNO$) e la concentrazione di NO a livello alveolare ($CaNO$) mediante varie tecniche analitiche (2, 4). Sebbene elevati livelli di $CaNO$ siano stati associati a morbilità e mancato controllo dell'asma (4), esso risulta difficilmente applicabile nella pratica clinica, considerate la complessità della sua misurazione e l'alto grado di cooperazione che le manovre richiedono. La misurazione del FE_{NO} a flusso standard (50 ml/s) resta senz'altro la più semplice da eseguire nella pratica clinica. Le misurazioni del FE_{NO} richiedono condizioni di riposo, poiché l'attività fisica o la precedente esecuzione di test di funzionalità respiratoria, come spirometria e misurazione delle pressioni massimali, alterano notevolmente le misure (5). L'attendibilità delle misurazioni dipende, inoltre, dalle condizioni ambientali del laboratorio, dalla qualità delle manovre, dal tipo di apparecchiature e dal loro corretto utilizzo (2).

I valori del FE_{NO} possono essere influenzati da numerosi fattori quali l'età, il genere, l'etnia, la presenza di infezioni respiratorie e l'atopia, in particolare durante l'esposizione all'allergene, al fumo di sigaretta e/o ad altri inquinanti ambientali, o dopo l'ingestione di alimenti ricchi di nitrati (2, 6). Elevati valori di FE_{NO} si trovano nei bambini atopici sensibilizzati ad allergeni *indoor*, quale l'acaro della polvere (7). L'atopia, in particolar modo se associata a eosinofilia tissutale o ematica (8), determina uno spiccato innalzamento dell'NO, il che suggerisce uno stato di infiammazione in atto durante l'esposizione all'allergene.

POTENZIALI APPLICAZIONI CLINICHE

Le indicazioni cliniche alla misurazione del FE_{NO} sono state definite nelle linee guida della *American Thoracic Society* (6) e sono le seguenti:

- inquadramento eziologico dei sintomi respiratori;
- identificazione del fenotipo eosinofilo dell'asma;
- stima della risposta ai farmaci anti-infiammatori, in particolare ai corticosteroidi per via inalatoria;
- rilevazione di un valore basale di FE_{NO} durante la stabilità clinica, utile per il successivo monitoraggio dell'asma persistente;
- indicazione della necessità di modifica della terapia anti-infiammatoria: incremento (*step up*), riduzione (*step down*) e sospensione;
- valutazione dell'aderenza ai farmaci anti-infiammatori;
- stima dell'influenza dello stato infiammatorio sullo scarso controllo dell'asma, in presenza di altri fattori, quali la rinosinusite, il reflusso gastroesofageo, l'ansia, l'obesità e la persistente esposizione all'allergene.

FE_{NO} nella diagnosi di asma

La diagnosi di asma è clinica e mentre i test di funzionalità respiratoria supportano tale diagnosi, documentando la pervietà delle vie aeree e il loro grado di reattività (la broncoreversibilità e la broncoprovocazione), la misurazione del FE_{NO} può valutarne l'infiammazione, specie di tipo eosinofilo, mentre appare poco utile nella diagnosi di altri fenotipi di asma. Tuttavia, i valori "normali" ottenuti da popolazioni sane sono molto variabili; pertanto si preferisce utilizzare valori soglia piuttosto che valori di riferimento. Nei bambini, valori di FE_{NO} al di sotto di 20 ppb, suggeriscono che la presenza di infiammazione eosinofila delle vie aeree è poco probabile; per contro, valori al di sopra di 35 ppb sono fortemente suggestivi di tale infiammazione, mentre valori intermedi (25-35 ppb) vanno interpretati con cautela. È da notare, inoltre, che valori al di sotto di 20 ppb possono essere rilevati in soggetti asmatici ed atopici con un buon controllo clinico (in terapia anti-infiammatoria, in particolare quella steroidea) oppure in assenza di esposizione all'allergene. È utile sottolineare che valori di $FE_{NO} > 35$ ppb sono comuni nel bambino asmatico atopico libero da terapia antiinfiammatoria in corso di stimolo allergenico (6, 8), ma non sono infrequenti nell'atopico non asmatico. Bisogna ricordare, inoltre, che i livelli di FE_{NO} non sono sempre associati alla presenza/assenza di sintomi, pertanto la loro interpretazione deve essere legata all'insieme di dati clinici e funzionali del paziente. Una recente metanalisi su 25 studi, di cui 4 pediatrici, che includeva 3983 soggetti, ha dimostrato l'utilità di questo *biomarker* nel supporto diagnostico dell'asma, con una sensibilità del 72% e una specificità del 78% nella popolazione totale, e con un *diagnostic odds ratio* (DOR) del 15.9%. I valori dei DOR risalgono al 21.4% nei soggetti con asma non trattato e al 31.4% in quelli con tosse cronica, se si esegua un'analisi per sottogruppi (9).

FE_{NO} e risposta alla terapia antinfiammatoria

Un'importante utilità del FE_{NO} deriva dalla stretta relazione che esiste tra infiammazione eosinofila delle vie aeree e risposta alla terapia corticosteroidica. Diversi studi hanno dimostrato come elevati valori di FE_{NO} hanno un maggior valore predittivo della risposta agli steroidi rispetto alle misurazioni di funzionalità respiratoria, quali i valori spirometrici basali, le variazioni del PEF, la risposta bronchiale al beta₂-agonista e la broncoreattività alla metacolina (6). Per contro, i pazienti asmatici con valori di FE_{NO} persistentemente bassi o "normali", hanno probabilmente un fenotipo diverso, ad esempio di tipo neutrofilico, e potrebbero giovare di altre terapie come gli anti-leucotrieni (6). Altri aspetti che riguardano l'utilità clinica di valori soglia alti (>35 ppb) o bassi (<20 ppb), sono sostenuti da studi che, utilizzando simili valori soglia, hanno evidenziato una relazione tra alti valori di FE_{NO} e aumentato rischio di esacerbazione dell'asma (6, 10). Valori elevati di FE_{NO} , in pazienti in terapia corticosteroidica, sono indice di scarsa aderenza alla terapia oppure di tecniche inalatorie inadeguate (6). Comunque, alcuni pazienti con buon controllo terapeutico possono mantenere elevati valori di FE_{NO} , per l'influenza di molteplici fattori oltre all'infiammazione eosinofila e/o alla spiccata azione di sintetasi costitutive, resistenti ai farmaci antiinfiammatori (6). Per contro, bassi valori di FE_{NO}

nel soggetto asmatico suggeriscono un adeguato controllo clinico e la possibilità di ridurre il dosaggio dei corticosteroidi (11). Poiché la maggior parte di questi studi sono stati eseguiti in pazienti con asma lieve o moderata, l'applicabilità di simili valori soglia non appare appropriata per i soggetti con asma grave.

FE_{NO} e risposta bronchiale all'esercizio fisico

Un altro particolare aspetto, che riguarda i pazienti asmatici in età pediatrica, è l'utilità del FE_{NO} come predittivo della *exercise-induced bronchoconstriction* (EIB). Poiché un'eccessiva risposta bronchiale all'esercizio fisico riflette un mancato controllo dell'asma, la misurazione del FE_{NO} che, a differenza del test da sforzo può essere ripetuta in ogni controllo, potrebbe essere utile non solo per il follow up della malattia, ma anche per mettere in atto misure preventive, consentendo così al bambino una normale partecipazione alle attività sportive. Alcuni studi supportano l'utilità del FE_{NO} nel discriminare soggetti con normale risposta bronchiale all'esercizio fisico da quelli con EIB, purchè si tenga conto dei fattori che ne influenzano la misurazione come l'atopia e la terapia corticosteroidica. Tali studi hanno evidenziato che valori di FE_{NO} inferiori a 20-25 ppb in pazienti non trattati e a 12-16 ppb in pazienti in terapia steroidea, presentano un elevato valore predittivo negativo per la presenza di EIB (NPV 75-100%). Non vi sono, invece, evidenze certe sul valore predittivo positivo del FE_{NO} elevato (12). I valori di FE_{NO} tendono a diminuire durante la risposta bronchiale all'esercizio fisico. Tale diminuzione non è strettamente correlata al grado di ostruzione bronchiale, e questo fa supporre che la caduta post-esercizio dei livelli di FE_{NO} sia dovuta a meccanismi inibitori neuronali piuttosto che alla riduzione della superficie dell'epitelio delle vie aeree conseguente all'ostruzione (13). L'analisi delle frazioni prossimali e distali dell'NO nelle vie aeree (J'awNO e CaNO), utilizzata in recenti studi, potrebbe migliorare la comprensione dei meccanismi di scambio dinamico dell'NO nelle vie aeree ed identificare i soggetti a rischio di EIB (12).

FE_{NO} e monitoraggio dell'asma

Le misurazioni seriate del FE_{NO} durante il percorso terapeutico del singolo paziente hanno un potenziale vantaggio clinico rispetto alle misurazioni isolate. Non è ancora ben stabilito di quanto i livelli di FE_{NO} dovrebbero variare per avere un significato clinico. Sarebbe, comunque, ragionevole utilizzare il *personal best* nel controllo del singolo individuo dal momento che esiste un'ampia variabilità individuale (14), anche se tali variazioni devono comunque considerarsi in funzione dei valori soglia della clinica e della terapia in corso. Abbiamo rilevato che nei bambini asmatici non trattati con steroidi per via inalatoria, durante un soggiorno in montagna, la variazione del FE_{NO} ripetuto a distanza di 7 giorni (coefficiente di ripetibilità, 2 SD) era molto superiore rispetto a quella dei pazienti trattati (20.8 vs 3.0 ppb); tuttavia i loro livelli massimi si sono mantenuti vicini alla soglia di 35 ppb e non sono comparsi sintomi respiratori (15). Bassi valori di FE_{NO} possono autorizzare la riduzione o addirittura la sospensione della terapia steroidea e, a conferma di ciò, in uno studio su bambini con asma stabile non si sono verificate ricadute dopo la sospensione della terapia ed i valori di FE_{NO} si sono mantenuti al di sotto di 22 ppb per 2-4 settimane (11). Mentre le variazioni del FE_{NO} entro i valori soglia corrispondono a un buon controllo dell'asma, l'interpretazione dell'incremento oltre i valori soglia, che suggerirebbe una transizione da buon controllo a perdita di controllo della malattia, è ancora controversa. Alcuni studi suggeriscono che tale incremento dovrebbe raggiungere il 40-50% del valore soglia con variazioni, in taluni casi, di oltre il 140% (6). Nonostante ciò, nei bambini si considera significativo un incremento del FE_{NO} di almeno il 20% oltre il valore soglia di 20 ppb (6).

FE_{NO} e gestione terapeutica dell'asma

Diversi studi hanno esaminato il potenziale ruolo del FE_{NO} nella guida alla terapia dell'asma in pazienti pediatrici e, a tale scopo, sono stati valutati vari indicatori di controllo dell'asma, quali l'utilizzo di farmaci, il numero e il tipo di esacerbazioni, gli eventi avversi, il declino del FEV₁, i punteggi clinici per il controllo della malattia e della qualità di vita, l'assenteismo scolastico e

altri. Le due più recenti revisioni sistematiche hanno rilevato che la terapia guidata dai livelli di FE_{NO} tende a ridurre le esacerbazioni (16, 17) ma anche ad incrementare l'utilizzo di medicinali (16), sebbene per nessuno di questi indicatori si sia raggiunta la significatività statistica. Le revisioni sistematiche concordano pertanto sulla difficoltà di interpretazione dei risultati ottenuti, probabilmente per eccessive differenze metodologiche e per i diversi algoritmi utilizzati (6, 16, 17).

Utilità clinica del FE_{NO} in condizioni cliniche diverse dall'asma

Negli ultimi anni il FE_{NO} è stato valutato in condizioni cliniche diverse dall'asma. Alti livelli del biomarker sono stati rilevati in pazienti con bronchiolite obliterante (18, 19), particolarmente in corso di malattia instabile (18), mentre bassi livelli sono stati rilevati in pazienti con polmonite, bronchiectasie e tubercolosi (19). La ricorrenza delle polmoniti in bambini asmatici è stata associata a bassi valori di FE_{NO} , suggerendo in tali pazienti un'inflammatione neutrofilica, anziché eosinofila (20). Nei pazienti con bronchiectasie secondarie a fibrosi cistica o a discinesia ciliare primitiva, i livelli di FE_{NO} risultano ancora più bassi rispetto a quelli che si rilevano nei pazienti con bronchiectasie associate ad altre condizioni cliniche (21). Questa differenza suggerirebbe l'utilità del FE_{NO} nell'indagine eziopatogenetica delle bronchiectasie, in aggiunta alla ben riconosciuta utilità della misurazione dell'NO nasale nell'inquadramento diagnostico della discinesia ciliare primitiva (21, 22).

Nella fibrosi cistica i ridotti livelli di FE_{NO} sono stati attribuiti a vari fattori quali:

- minore produzione di NO da parte delle NOs inducibile e costitutiva;
- inibizione competitiva delle NOs mediata dalla dimetilarginina asimmetrica;
- aumento del catabolismo dell'NO;
- effetto barriera delle secrezioni e ridotta superficie epiteliale conseguente all'ostruzione bronchiale (21).

Sebbene in questi pazienti sia stata dimostrata una ulteriore riduzione del FE_{NO} dopo terapia corticosteroidica e un aumento dopo terapia antibiotica, non risulta ancora ben definito il ruolo di questo biomarker nel loro monitoraggio clinico (21).

In aggiunta alle precedenti patologie, si rilevano bassi livelli di FE_{NO} anche nell'ipertensione polmonare e nella displasia broncopolmonare (21). Nei bambini in età scolare con broncodisplasia, che spesso presentano sintomi molto simili all'asma, bassi livelli di FE_{NO} e una mancata broncorisposta al beta-2 agonista si mostrano complementari nel loro inquadramento diagnostico (23). Nonostante la numerosità degli studi sul FE_{NO} in diverse condizioni cliniche, non esiste, al momento, un consenso sul suo utilizzo clinico nella diagnosi e nel monitoraggio delle patologie polmonari diverse dall'asma.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Ricciardolo FL. *Multiple roles of nitric oxide in the airways*. Thorax 2003; 58:175-182.
- (2) American Thoracic Society Documents. *ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005*. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 912-930.
- (3) Barreto M, Villa MP, Martella S, et al. *Off-line exhaled nitric oxide measurements in children*. Pediatr Pulmonol 2001; 32: 159-167.
- (4) Puckett JL, Taylor RW, Leu SY, et al. *Clinical patterns in asthma based on proximal and distal airway nitric oxide categories*. Respir Res. 2010; 11-47.
- (5) Barreto M, Villa MP, Montesano M, et al. *Reduced exhaled nitric oxide in children after testing of maximal expiratory pressures*. Pediatr Pulmonol 2006; 41: 141-145.
- (6) Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. *An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications*. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 602-615.

- (7) Barreto M, Villa MP, Martella S, et al. *Exhaled nitric oxide in asthmatic and non-asthmatic children: Influence of type of allergen sensitization and exposure to tobacco smoke.* *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 247-256.
- (8) Barreto M, Villa MP, Monti F, et al. *Additive effect of eosinophilia and atopy on exhaled nitric oxide levels in children with or without a history of respiratory symptoms.* *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 52-58.
- (9) Guo Z, Wang Y, Xing G, et al. *Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide in asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective studies.* *J Asthma* 2016; 53: 404-412.
- (10) Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, et al. *Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission.* *Thorax* 2005; 60: 215-218.
- (11) Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, et al. *Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children.* *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1077-1082.
- (12) Barreto M, Zambardi R, Villa MP. *Exhaled nitric oxide and other exhaled biomarkers in bronchial challenge with exercise in asthmatic children: current knowledge.* *Paediatr Respir Rev* 2015; 16: 68-74.
- (13) Barreto M, Villa MP, Olita C, et al. *8-Isoprostane in exhaled breath condensate and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children and adolescents.* *Chest* 2009; 135: 66-73.
- (14) Smith AD, Cowan JO, Taylor DR. *Exhaled nitric oxide levels in asthma: personal best versus reference values.* *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 714-718.
- (15) Barreto M, Rennerova Z, Montesano M, et al. *Variations in exhaled nitric oxide in children with asthma during a 1-week stay in a mountain village sanatorium.* *J Asthma* 2008; 45:453-458.
- (16) Gomersal T, Harnan S, Essat M, et al. *A systematic review of fractional exhaled nitric oxide in the routine management of childhood asthma.* *Pediatr Pulmonol* 2016; 51: 316-328.
- (17) Lu M, Wu B, Che D, et al. *FeNO and asthma treatment in children: a systematic review and meta-analysis.* *Medicine* 2015; 94: e.347
- (18) Brugière O, Thabut G, Mal H, et al. *Exhaled NO may predict the decline in lung function in bronchiolitis obliterans syndrome.* *Eur Respir J* 2005; 25: 813-819.
- (19) Kelekçi S, Sen V, Yolbas I, et al. *FeNO levels in children with asthma and other diseases of the lung.* *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 3078-3082.
- (20) Barreto M, Bonafoni S, Barberi S. et al. *Does a Parent-Reported History of Pneumonia Increase the Likelihood of Respiratory Symptoms Needing Therapy in Asthmatic Children and Adolescents?* *J Asthma* 2011; 48: 714-720.
- (21) Malinovschi A, Ludviksdottir D, Tufvesson E. et al. *Application of nitric oxide measurements in clinical conditions beyond asthma.* *Eur Clin Respir J* 2015; 2: 28517.
- (22) Manna A, Montella S, Maniscalco M, et al. *Clinical application of nasal nitric oxide measurement in pediatric airway diseases.* *Pediatr Pulmonol* 2015; 50: 85-99.
- (23) Baraldi E, Bonetto G, Zacchello F. et al. *Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation.* *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 68-72.

Un articolo “patchwork”: cosa dovrebbero leggere i pediatri

A patchwork paper: what pediatricians should read

Andrew Bush

Department of Paediatric Respiratory Medicine, Royal Brompton Hospital, Sydney Street, London

Traduzione a cura di Maria Elisa Di Cicco

Sezione di Pneumologia ed Allergologia Pediatrica UO Pediatria 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Premessa del traduttore: Questo contributo è tratto da una lettura magistrale che il Prof. Andrew Bush ha tenuto nel giugno 2015 in occasione del meeting “All’s well that ends well!” organizzato per celebrare la carriera del Prof. Warren Lenney, pneumologo pediatra dell’Università di Keele (Regno Unito), all’epoca prossimo al pensionamento.

RIASSUNTO

Questo articolo vuole rendere omaggio ad un pediatra la cui carriera è stata un “*patchwork*”, ma che si è distinta per le sue molte sfaccettature. Si tratta di uno sguardo scanzonato alla parola stampata (indefinitamente preferibile a quella elettronica). Anche se la risposta ovvia è “*leggete tutto ciò che ho scritto io*”, un simile consiglio potrebbe solo comportare una riduzione delle vostre scorte di Prozac. Dovete certamente leggere la letteratura scientifica. I *senior* leggono per essere un passo avanti agli altri durante il giro visite. Le metanalisi e le revisioni sistematiche si basano sul giudizio di altri, per cui dovrebbero essere considerate con sospetto. Fate ricerca, non fate affidamento sulle idee degli altri. Leggete al di là di PubMed. “*Ci sono più cose in cielo e in terra, Orazio, di quante ne sogni il tuo PubMed*” (Shakespeare). Leggete i giganti del passato. Richard Asher ha molto da insegnare. Quali sono i 7 peccati della medicina e quanti ne avete commessi? Asher è la principale lettura consigliata in questa chiacchierata. Imparate dagli errori del passato. Il vostro paziente viene prima di tutto. Leggete di come la professione medica abbia coperto la morte di Steve Biko e non scendete a compromessi sacrificando la sicurezza del paziente e la vostra integrità. Infine, ricordate di essere mortali: leggete un libro vero per il puro piacere di farlo. Leggere sul Kindle dev’essere come fare l’amore con una bambola gonfiabile (non che io abbia mai fatto l’una o l’altra cosa). Scegliete con quali autori rilassarvi: per me, PG Wodehouse, Jane Austen, Billy Bunter e Wisden. Chi ha detto e perché: “*Signora, in simili circostanze avrei preso a calci l’arcangelo Gabriele!*”?

INTRODUZIONE

La risposta breve (e arrogante!) è: “*leggete tutto ciò che ho scritto io*” – cura garantita per l’insonnia e incentivo per un’overdose di Prozac! Ad ogni modo, presenterò un’analisi eccentrica su ciò che penso potremmo imparare mediante una lettura giudiziosa della letteratura, per rendere omaggio ad un essere umano eccentrico la cui brillante carriera si è rivelata spesso non ortodossa (N.d.T. n. 1).

Il numero di riviste scientifiche che i pediatri *potrebbero* leggere è enorme; una lista di alcuni esempi è riportata nella tabella 1.

Tab. 1. Riviste che i pediatri potrebbero leggere: siate selettivi!

Medicina generale	Pediatria	Pneumologia e Allergologia	Pneumologia Pediatrica	Scienza
<i>NEJM</i>	<i>JAMA Peds</i>	<i>AJRCCM</i>	<i>Pediatr Pulmunol</i>	<i>Nature</i> & altre riviste del gruppo
<i>Lancet</i> & altre riviste del gruppo	<i>Pediatrics</i>	<i>Annals ATS</i>	<i>PRR</i>	<i>Science</i>
<i>JAMA</i>	<i>J Pediatrics</i>	<i>JACI</i>		<i>Cell</i>
<i>BMJ</i>	<i>ADC</i> & altre riviste del gruppo	<i>Thorax</i>		<i>AJRCMB</i>
<i>PLoS ONE</i> & altre riviste del gruppo		<i>Resp Medicine</i>		<i>Gene therapy</i>
		<i>ERJ</i> & altre riviste del gruppo		<i>Mucosal Immunol</i>
		<i>Chest</i>		<i>PNAS</i>
		<i>J Cyst Fibr</i>		
		<i>Allergy</i>		
		<i>Clin Exp Allergy</i>		
		<i>LRM</i>		
		<i>Sleep</i> & altre riviste del gruppo		
		<i>Respir Research</i>		

Rimanere aggiornati anche solo con queste riviste potrebbe essere un'impresa al di là delle proprie possibilità per la maggior parte di noi. Di conseguenza, dobbiamo essere selettivi. Uno degli scopi della partecipazione ai meeting scientifici è proprio avere la percezione dei più importanti temi emergenti per poter poi leggere gli articoli relativi ad essi. Ovviamente, se avete un interesse scientifico particolare, leggerete tutti i principali articoli relativi ad esso. Un ausilio per essere più selettivi è rappresentato dall'attivazione di *alert* via e-mail per le riviste e gli autori più importanti. Dovete anche essere incoraggiati a scegliere: il così tanto vituperato *impact factor* è ancora utilizzato dagli accademici per decidere su quale rivista provare a pubblicare; per cui potete stare abbastanza certi che la prossima scoperta sensazionale sarà più facilmente pubblicata su *Nature* che non sull'*Outer Mongolian Journal of Internal Dermatology in the Elderly*. E che dire della pletora delle nuove riviste online? Evitatele come la peste. È necessario pagare per pubblicare su queste riviste, che non hanno *impact factor* e di conseguenza non hanno neppure valore accademico; per la maggior parte di queste riviste non si tratta semplicemente di scavare in fondo al barile, ma di esserne addirittura usciti fuori.

Come dovrete leggere un articolo scientifico? Se si tratta di un articolo che vi interessa particolarmente, leggete prima i metodi e i risultati, quindi la discussione e l'introduzione e non leggete affatto l'*abstract*. Se l'articolo non vi interessa più di tanto, vi conviene leggere prima l'*abstract* e, su quella base, decidere se investire tempo prezioso nella lettura di tutto l'articolo. Infatti, nonostante ciò che pensiamo al riguardo, passiamo pochissimo tempo a leggere gli articoli scientifici, un fatto tristemente sottolineato da David Sackett, il guru dell'*evidence based medicine* (N.d.T. n. 2). La conseguenza per i pediatri più giovani è che l'*abstract* è diventato la vetrina dell'articolo: potete star certi che è stato realizzato in modo da risultare il più intrigante possibile. Invece, lo scopo della lettura di queste riviste per i *senior* è stare un passo avanti agli altri durante il giro visite. Come bisogna bilanciare l'attenzione tra articoli originali e metanalisi e revisioni sistematiche (e non)? Tutti questi lavori hanno dei meriti, ma le metanalisi e le revisioni sono per loro stessa natura di seconda mano e si basano sui giudizi degli altri, per cui dovrebbero essere sempre considerate con un certo grado di sospetto. Ironicamente, una delle poche raccomandazioni positive prodotte recentemente da una Cochrane, ovvero quella relativa agli effetti benefici dell'impiego della soluzione ipertonica nella bronchiolite (1), è stata ampiamente sconfessata da tre *trial* recenti (2-4). Fate sempre la vostra ricerca originale piuttosto che seguire i gruppi di ricercatori troppo chiacchieroni della medicina moderna, che spolpano fino all'osso ciò che è stato fatto da altre persone. E ricordate sempre l'intramontabile principio secondo il quale più grandi sono la certezza con cui viene fatta un'affermazione, la saggezza, l'esperienza e l'età della persona che fa questa affermazione, maggiore sarà la certezza con cui potrete sapere che l'affermazione è errata. La Dr.ssa Nicola Wilson ha scritto la sua tesi di laurea per provare che il suo supervisore aveva torto e ci è riuscita; vale la pena rivedere il suo lavoro sul rapporto tra cibo e bevande ed asma (5). Confesso di essere anche un fan delle revisioni non sistematiche; l'*evidence based medicine* ha spazzato via tutto ciò che c'era prima del suo avvento, ma anche l'esperienza ha il suo ruolo – o forse questo è semplicemente l'estremo lamento di un vecchietto non riesce più a stare al passo coi tempi?

LEGGETE AL DI LÀ DI PUBMED, MA SIATE CONSAPEVOLI DEL FATTO CHE POTRESTE SCOPRIRE CHE L'IDEA CHE AVETE AVUTO È VECCHIA COME IL MONDO

Perché utilizziamo la cloroquina nelle interstiziopatie (ILD)? Decenni fa una bambina con ILD (che successivamente si scoprì essere affetta da una mutazione della proteina C del surfattante) venne inviata a morire a casa sua, in Israele. Il padre (medico, ma non pediatra) si mise a cercare ovunque e, in un angolo oscuro di un oscuro libro di pediatria, trovò un report di un caso di ILD diagnosticato erroneamente come artrite reumatoide, che era migliorato dopo trattamento con idrossicloroquina (6). Di conseguenza tormentò il pediatra della figlia per tentare questa strada ... e la figlia è ancora viva (7)! Come avrebbe detto Shakespeare: "Ci sono più cose in cielo e in terra, Orazio, di quante ne sogni il tuo PubMed".

Persino su PubMed, se cercate con sufficiente pazienza, potreste scovare delle sorprese. La fenotipizzazione dell'asma va molto di moda e l'idea che l'asma sia un'unica patologia è stata condotta pian piano, scalciante e urlante, fino al 21° secolo (8). Preston Woodruff ha descritto, sulla base dell'espressione genica a livello dell'epitelio bronchiale, due fenotipi di asma, rispettivamente con elevata o ridotta infiammazione di tipo Th₂, mostrando che solo l'asma con pattern di infiammazione Th₂ e prevalenza di eosinofili è steroideo-sensibile (9). Ma guardate un po'! Morrow Brown segnalò già nel 1958 che è più facile che rispondano al trattamento con prednisolone i pazienti con eosinofili nell'espettorato (10). La sofisticazione della ricerca sta aumentando in maniera esponenziale, ma quante idee veramente nuove ci sono sotto il sole?

LEGGETE I GIGANTI DEL PASSATO

Richard Asher (N.d.T. n. 3), nel suo "Talking Sense", mostra di avere tanto da insegnarci per quel che concerne il ragionamento lucido e le descrizioni chiare (11). Nel frattempo noi con-

tinuiamo imperterriti a mescolare le osservazioni cliniche e la patologia e a dare nomi alle diverse entità in modo confuso, confondendoci ulteriormente le idee. Quali sono i 7 peccati della medicina e quanti ne abbiamo commessi (oscurità, crudeltà, cattive maniere, super-specializzazione, amore per le cose rare, stupidità e pigrizia)? Una volta letto non si può dimenticare il suo racconto dell'ipocondria della figlia, con la constatazione del fatto che se qualcuno si comporta in modo strano solitamente c'è una ragione precisa e valida se solo si è abbastanza intelligenti da rendersene conto. Se, come risultato di questa chiacchierata, avrete voglia di leggere un libro, vi consiglio di leggere proprio questo.

IMPARATE DAGLI ERRORI DEL PASSATO (E DA QUELLI PEGGIORI)

“*Helen, l'hanno ucciso*” queste le parole drammatiche rivolte dal Dr. Jonathan Gluckman ad *Helen Suzman*, voce solitaria della libertà all'interno del Parlamento del Sudafrica dell'*apartheid* (proprio così), che aprì gli occhi al mondo su cosa era davvero accaduto ad un giovane attivista di colore in Sudafrica (N.d.T. n. 4). Scendete nell'ultimo cerchio dell'Inferno per leggere di come la professione medica coprì la morte di Steve Biko in Sudafrica (12), una storia che si concluse con la radiazione dei colpevoli che, alla fine, riconobbero la propria colpevolezza e complicità in questa vicenda (N.d.T. n. 5). Non potrebbe capitare anche qui qualcosa di simile? Il “*Francis report*” ha rivelato fatti che mostrano che questa via è stata già imboccata (N.d.T. n. 6). Non scendete a compromessi in cambio della sicurezza del paziente e della vostra integrità. Il vostro paziente viene prima di tutto, prima della reputazione istituzionale, prima della propria reputazione, prima di tutto.

L'autobiografia di Helen Suzman è il secondo testo che vi consiglio di leggere. E imparate anche ad essere in accordo e in disaccordo anche sulle questioni di minore importanza e a rimanere uniti su quelle principali. La Suzman si oppose alla richiesta di sanzioni verso il Sudafrica dell'*apartheid*, fortemente volute dall'arcivescovo Tutu e da Nelson Mandela, e purtuttavia loro continuarono ad apprezzarla per il suo fiero senso di giustizia e il suo fulgido e impavido impegno a favore di tutti i meno fortunati.

RICORDATEVI DI ESSERE MORTALI - LEGGETE ANCHE PER DILETTO

Un generale romano, durante la celebrazione del proprio trionfo lungo la via Appia, tornando in patria dopo aver reso se stesso un flagello per i popoli di tutta l'Europa, portava in testa una corona di alloro che gli bisbigliava nell'orecchio la frase “*ricorda che sei mortale*”, per il timore che, a causa del suo orgoglio arrogante, si sarebbe guadagnato l'ira degli dei (che, per inciso, non si curavano della carneficina che si era lasciato alle spalle, dal momento che aveva provocato sì il caos, ma con umiltà). Dobbiamo ricordarci che siamo tutti umani e che abbiamo bisogno di rilassarci. Prima di tutto, se possibile, leggete dei libri veri; il tatto, l'odore e l'atmosfera sono qualcosa che il Kindle non avrà mai. Leggere sul Kindle dev'essere come fare l'amore con una bambola gonfiabile (non che io abbia mai fatto l'una o l'altra cosa). Scegliete gli autori e i personaggi con cui vi potete rilassare. I miei preferiti sono PG Wodehouse, Jane Austen, Billy Bunter e Wisden. Chi sono i vostri? E un ultimo assaggio: chi ha detto e perché la frase “*Signora, in simili circostanze avrei preso a calci l'arcangelo Gabriele!*”? (non barate con Google e gustatevi la frase!)

NOTE DI TRADUZIONE

Warren Leeney: pneumologo pediatra inglese dell'Università di Keele, per celebrare la carriera del quale il prof. Bush ha tenuto la lettura magistrale da cui è tratto questo articolo.
David Sackett (1934-2015): celebre medico epidemiologo americano-canadese, pioniere dell'EBM, recentemente scomparso.

Richard Asher (1912-1969): endocrinologo ed ematologo inglese, ha descritto per primo la sindrome di Munchausen ed è stato uno dei più grandi pensatori dei nostri tempi, autore di decine di articoli in cui, oltre a sottolineare l'importanza del pensiero critico verso se stessi e gli altri, ha commentato spesso in modo provocatorio la professione e la letteratura medica. Tra gli articoli degni di nota "*The seven sins of medicine*", pubblicato su Lancet nel 1949, e la trilogia "*Talking Sense*" (che comprende *Making Sense* e *Talking Sense*, pubblicati su Lancet nel 1959, e *Clinical Sense*, pubblicato sul British Medical Journal nel 1960).

Helen Suzman (1917-2009): instancabile attivista sudafricana anti-*apartheid*, bianca, politico di spicco del parlamento del Sudafrica di cui è stata membro dal 1953 al 1989.

Steve Biko (1946-1977): giovane sudafricano di colore, attivista anti-*apartheid*, deceduto a causa delle complicanze di un trauma cranico riportato durante la prigionia nel carcere di Port Elizabeth (fu presumibilmente colpito con una spranga), mentre fonti ufficiali della polizia sostennero che Biko morì a causa di un prolungato sciopero della fame.

Francis report: report di più di mille pagine reso pubblico in Inghilterra nel febbraio del 2013 e redatto in seguito ad un'inchiesta condotta dal Dr. Robert Francis e commissionata dal governo britannico nel 2010 per lo scandalo che aveva investito l'ospedale di Stafford, all'interno del quale i pazienti subivano gravi maltrattamenti in un clima di omertà, con conseguente elevatissima mortalità. Il report ha provocato reazioni di sdegno in tutto il Paese, mettendo in evidenza enormi falle nel sistema sanitario inglese.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, et al. *Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants*. Cochrane Database Syst Rev 2013; 7: CD006458.
- (2) Wu S, Baker C, Lang ME, et al. *Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis: a randomized clinical trial*. JAMA Pediatr 2014; 168: 657-663.
- (3) Everard ML, Hind D, Ugonna K, et al. *SABRE: a multicentre randomised control trial of nebulised hypertonic saline in infants hospitalised with acute bronchiolitis*. Thorax 2014; 69: 1105-1112.
- (4) Teunissen J, Hochs AH, Vaessen-Verberne A, et al. *The effect of 3% and 6% hypertonic saline in viral bronchiolitis: a randomised controlled trial*. Eur Respir J 2014; 44: 913-921.
- (5) Wilson N, Vickers H, Taylor G, et al. *Objective test for food sensitivity in asthmatic children: increased bronchial reactivity after cola drinks*. Br Med J (Clin Res Ed) 1982; 284: 1226-1228.
- (6) Pediatrics, 15th edition, edited by Henry Barnett & Arnold Einhorn. Publ Appleton-Century-Crofts; 1973.
- (7) Avital A, Hevroni A, Godfrey S, et al. *Natural history of five children with surfactant protein C mutations and interstitial lung disease*. Pediatr Pulmonol 2014; 49: 1097-1105.
- (8) Bush A, Kleinert S, Pavord ID. *The asthmas in 2015 and beyond: a Lancet Commission*. Lancet 2015; 385: 1273-1275.
- (9) Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. *T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 388-395.
- (10) Brown HM. *Treatment of chronic asthma with prednisolone; significance of eosinophils in the sputum*. Lancet 1958; 2: 1245-1247.
- (11) Asher R. *Talking Sense*. London: Publ Pitman Medical; 1972.
- (12) Suzman H. In *No Uncertain Terms: A South African Memoir (Foreword by Nelson Mandela)*. Publ Sinclair Stevenson; 1963.

Articoli dal prossimo numero

Forthcoming articles

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA SETTEMBRE 2016

Conferenze e meeting

Conferences and meetings

Luglio 2016

8° CORSO INTERATTIVO DERMATOLOGIA PEDIATRICA DEL MEDITERRANEO

Chia- Domus Maria di Cagliari, 3-8 luglio 2016

Segreteria Organizzativa iDea congress, Roma
Tel: 06 36381573 – Fax: 06 36307682
Mail: info@ideacpa.com

CORSO TEORICO-PRATICO: LA VENTILAZIONE DOMICILIARE A LUNGO TERMINE IN ETÀ PEDIATRICA

Napoli 8-9 Luglio 2016

Segreteria Organizzativa: Center Comunicazione e Congressi, Napoli
Tel: 081 19578490 – Fax: 081 19578071
Mail: info@centercongressi.com

Settembre 2016

ERS INTERNATIONAL CONGRESS 2016

Londra 3-7 Settembre 2016

Segreteria Organizzativa ERS Headquarters
Lausanne, Switzerland
Tel: +41 21 213 01 01 – Fax: +41 21 213 01 00
Mail: info@ersnet.org

EUROPEAN PAEDIATRIC COUGH SEMINAR & PAEDIATRIC BOOT CAMP

Bergamo 8-9 Settembre 2016

Segreteria Organizzativa ideA-Z Project in progress
S.r.l, Abbiategrasso (MI)
Tel: 02 9462261 - Fax: 02 87152261
Mail: infodea-z.it

CORSO TEORICO PRATICO DI SPIROMETRIA IN ETÀ PEDIATRICA LIVELLO BASE

Napoli 23-24 settembre 2016

Segreteria Organizzativa: Center Comunicazione e Congressi, Napoli
Tel: 081 19578490 – Fax: 081 19578071
Mail: info@centercongressi.com

Ottobre 2016

XX CONGRESSO NAZIONALE SIMRI

Roma 13-15 ottobre 2016

Segreteria Organizzativa: Center Comunicazione e Congressi, Napoli
Tel: 081 19578490 – Fax: 081 19578071
Mail: info@centercongressi.com
Corso Teorico Pratico
di SPIROMETRIA
in ETÀ PEDIATR