

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

CASI CLINICI PER IMPARARE E TECNICHE DIAGNOSTICHE INNOVATIVE IN PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

Tecniche diagnostiche innovative in fisiologia
respiratoria: il Multiple Breath Washout (MBW)
nell'asma in età pediatrica

La genetica molecolare:
casi clinici per imparare

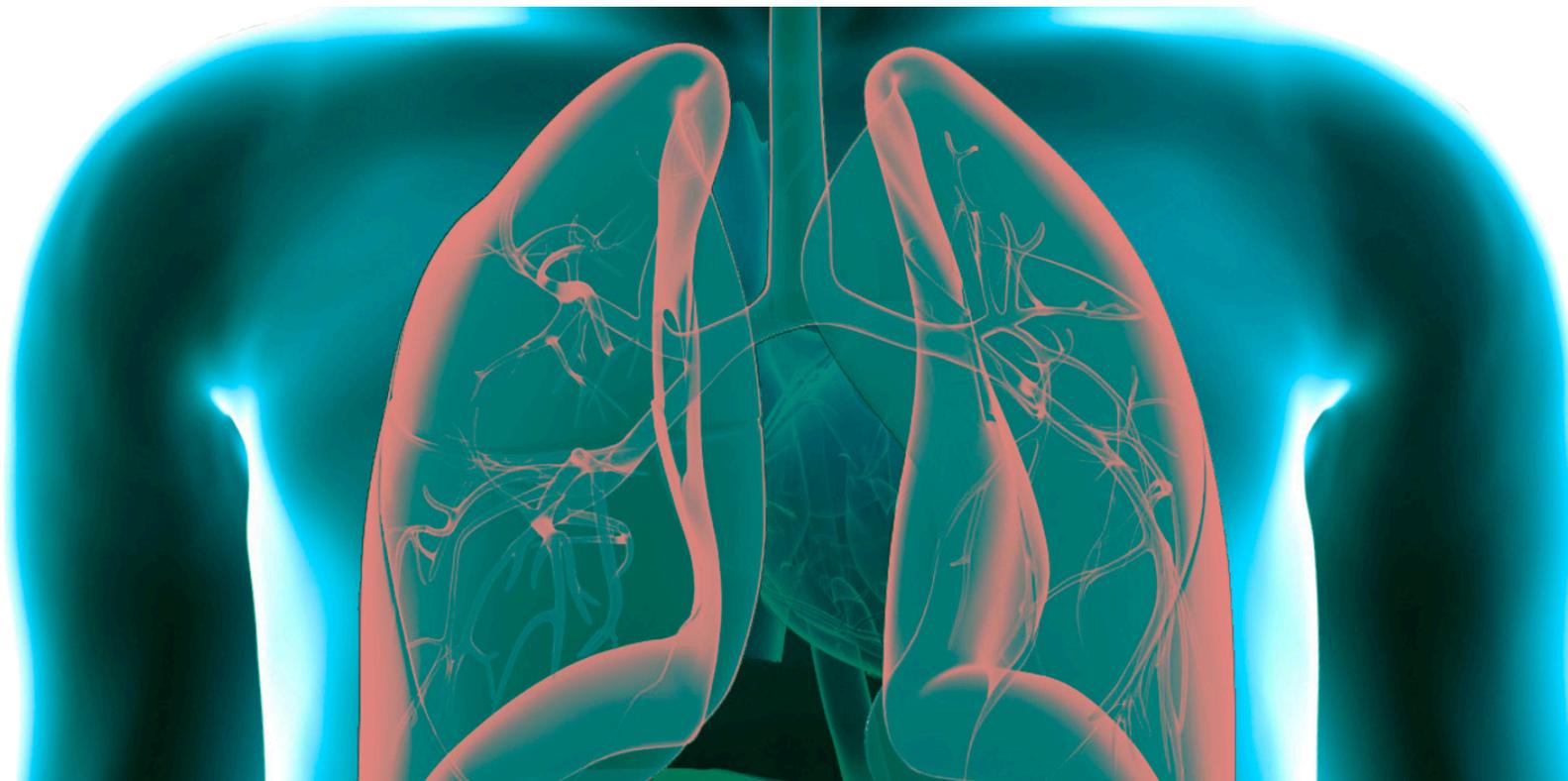
L'ecografia polmonare per il pediatra

Interventistica in pneumologia: dilatazione tracheo-
bronchiale tramite balloon e "cutting" balloon

Allergologia molecolare

Studi del sonno

Allergologia molecolare



INDICE

Editoriale

Valeria Caldarelli

3

Tecniche diagnostiche innovative in fisiologia respiratoria: il Multiple Breath Washout (MBW) nell'asma in età pediatrica

Giuliana Ferrante, Maria Furno

4

La genetica molecolare: casi clinici per imparare

Federica Porcaro, Carlo De Pieri

12

L'ecografia polmonare per il pediatra

Giuseppe Gallo, Simone Fontijn, Elena Proietti, Giulia Cangiano, Matteo Giuliari, Valeria Lucianer, Francesca Sorrentino, Grazia Dinnella, Lorenzo Iughetti, Ugo Pradal

21

Interventistica in pneumologia: dilatazione tracheo-bronchiale tramite balloon e "cutting" balloon

Antonella Frassanito, Antonino Francesco Capizzi

31

Allergologia molecolare

Carla Mastrorilli, Paola Di Filippo

37

Studi del sonno

Ambra Nicolai, Alessandro Onofri

45

Indagine sulla formazione in pneumologia pediatrica nelle scuole di specializzazione in pediatria

Maria Di Cicco, Valeria Caldarelli, Sylvie Tagliati, Vincenzo Insinga, Roberto Raschetti, Renato Cutrera

54

Pneumologia Pediatria

Volume 18, n. 71 - settembre 2018

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Nicola Ullmann (Roma)

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 2018 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di novembre 2018

Tecniche diagnostiche innovative in fisiologia respiratoria: il Multiple Breath Washout (MBW) nell'asma in età pediatrica

Innovative diagnostic techniques in Respiratory Physiology: the Multiple Breath Washout (MBW) in childhood asthma

Giuliana Ferrante¹, Maria Furno²

¹Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo

²Clinica Pediatrica e Malattie Rare, AO "G. Brotzu", Cagliari

Corrispondenza: Giuliana Ferrante **email:** giuliana.ferrante@unipa.it

Riassunto: L'asma è una patologia infiammatoria delle vie aeree, valutata principalmente mediante l'esame spirometrico. Tuttavia, tale tecnica può non essere in grado di evidenziare il coinvolgimento delle piccole vie aeree o la presenza di disomogeneità ventilatoria. A tale scopo può essere di ausilio l'utilizzo del *Multiple Breath Washout* (MBW), una tecnica che si basa sulla clearance polmonare di un gas tracciante (solitamente O₂). Il MBW richiede soltanto collaborazione passiva e respirazione a volume corrente; pertanto, ben si adatta a essere utilizzato in età pediatrica. Il *Lung Clearance Index* (LCI) è stato utilizzato con successo specialmente nel monitoraggio dei bambini con fibrosi cistica, mentre molto più recenti e meno numerosi sono i dati sulle applicazioni cliniche e di ricerca del MBW nell'asma pediatrico. Il caso clinico qui presentato mostra l'applicazione di questa tecnica nella gestione di un bambino asmatico sottoposto a terapia cortisonica inalatoria ad alto dosaggio.

Parole chiave: asma, multiple breath washout, lung clearance index

Summary: Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways which is mainly evaluated by spirometry. However, this technique may not always detect the small airways involvement or the presence of ventilation inhomogeneity. At this purpose, the Multiple Breath Washout (MBW), a technique based on pulmonary clearance of a tracer gas (generally O₂), could be useful in describing the inflammatory involvement of small airways. MBW requires only passive collaboration and current-volume breathing, being thus well suited for use in the pediatric age. Lung Clearance Index (LCI) has been successfully used especially in children with cystic fibrosis, while data on the clinical and research applications of MBW in pediatric asthma are more recent and less numerous. In the present clinical case, MBW has been used to manage an asthmatic child treated with high dose inhaled corticosteroids.

Keywords: asthma, multiple breath washout, lung clearance index

INTRODUZIONE

L'asma è una patologia infiammatoria cronica delle vie aeree, la cui diagnosi e gestione nel *follow-up* si basano essenzialmente sugli aspetti clinici e sulla valutazione funzionale attraverso l'esame spirometrico (1). La semplicità di esecuzione e di interpretazione dei risultati ottenuti mediante la spirometria ha reso possibile l'ampia diffusione ed utilizzo di questa tecnica in età pediatrica anche al di fuori di ambiti esclusivamente pneumologici (2).

Tuttavia, in alcuni casi si osserva una scarsa correlazione tra il dato clinico e quello funzionale spirometrico. Il coinvolgimento delle vie aeree distali nei pazienti asmatici potrebbe giustificare questo fenomeno e, nel lungo termine, potrebbe spiegare perché alcuni soggetti con buon controllo della malattia vadano incontro ad un accelerato declino della funzione polmonare in età adulta. Alcuni studi in bambini asmatici hanno evidenziato valori anomali di flusso espiratorio forzato (FEF)₂₅₋₇₅ in presenza di valori normali di volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV₁) (3), ma al momento non esistono ancora risultati definitivi sulla validità e sulla riproducibilità del FEF₂₅₋₇₅ come parametro sensibile di ostruzione bronchiale periferica.

Sulla base di tali considerazioni, negli ultimi anni è cresciuto sempre più l'interesse per l'applicazione di tecniche di fisiopatologia respiratoria in grado di valutare gli effetti dell'infiammazione a livello periferico ed utili per studiare la disfunzione delle piccole vie aeree nell'asma pediatrico.

MULTIPLE BREATH WASHOUT (MBW): TECNICA E VALORI DI RIFERIMENTO

Il *Multiple Breath Washout* (MBW) è una tecnica che richiede soltanto collaborazione passiva e respirazione a volume corrente e pertanto ben si adatta ad essere utilizzata in età pediatrica. Essa permette di valutare l'eventuale presenza di disomogeneità ventilatoria a livello polmonare attraverso l'analisi della *clearance* di un gas inerte utilizzato come tracciante.

L'attrezzatura è composta di uno spettrometro di massa combinato con un flussimetro.

Esistono due metodi per eseguire il MBW: si può utilizzare un gas tracciante inerte, come il solfuro esa-fluoride, l'elio, l'Argon o una miscela di questi gas (alcuni, peraltro, non facilmente disponibili), oppure si può utilizzare l'ossigeno (O_2) al 100% (N_2 -MBW, che fa riferimento all'azoto presente a livello polmonare). I gas utilizzati devono possedere alcuni requisiti: essere sicuri, non partecipare agli scambi gassosi e non diffondere in maniera significativa nel circolo sanguigno o ad altri tessuti; considerando che l' O_2 è facilmente disponibile per usi medicali e che è un gas che non presenta effetti avversi sull'ambiente, né sull'essere umano, la metodica N_2 -MBW risulta più applicabile nella realtà clinica. Nel N_2 -MBW il paziente respira esclusivamente O_2 al 100%.

In tal modo si riduce progressivamente l'azoto residente nei polmoni, finché questi ne rimangono completamente privi. Il volume di azoto liberato durante l'espirazione è misurato da un analizzatore e rappresenta il volume d'aria nel polmone a fine espirazione

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 capacità funzionale residua (CFR), intesa come rapporto tra il volume totale del gas tracciante (o dell'azoto residente) esalato alla fine del *wash-out* ($V_{[TRACER]}$) e la differenza tra la frazione dello stesso all'inizio e alla fine del *wash-out* ($C_{Init} - C_{End}$). La tecnica consente di valutare lo stato di ventilazione polmonare attraverso l'analisi del profilo della curva di diluizione.

L'espiazione fino al volume residuo è seguita dall'inalazione di O_2 al 100% fino alla capacità polmonare totale; successivamente avviene la fase di *wash-out* durante l'espiazione, a partire dalla capacità polmonare totale fino al volume residuo.

La curva ottenuta è distinta in quattro fasi: spazio morto (I), fase bronchiale (II), fase alveolare (III) e fase di incremento rapido alla fine dell'espiazione (IV) (figura 1).

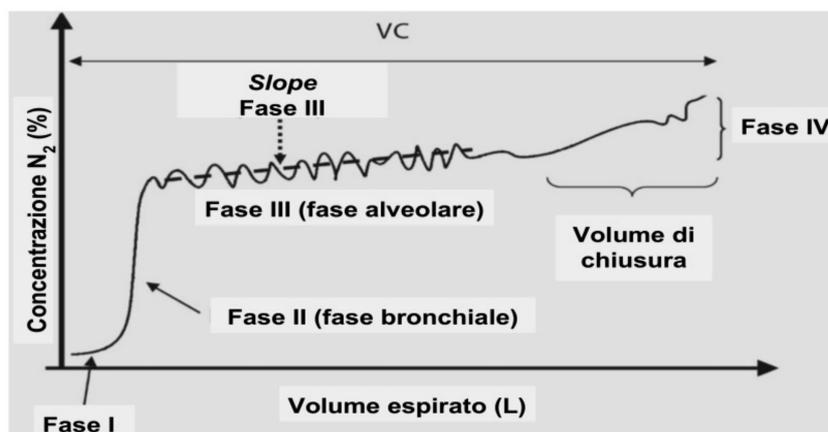


Fig.1: Illustrazione schematica della curva ottenuta nella fase di *wash-out*.

La fase III è calcolata tra il 25% ed il 75% del volume espirato ed un suo incremento è indicativo di disomogeneità della ventilazione. L'utilizzo di gas inerti esogeni prevede una fase aggiuntiva di *wash-in* durante la manovra di inspirazione dal volume residuo fino alla capacità polmonare totale, prima del *wash-out* durante la manovra di espiazione fino al volume residuo (4). Misurando in maniera continua la concentrazione del gas tracciante durante la respirazione a volume corrente, si ottengono i volumi di gas ispirati ed espirati dal paziente.

Nelle patologie ostruttive si possono verificare marcate alterazioni della ventilazione polmo-

nare a causa di accumulo di secrezioni mucose o di infiammazione e danno della parete bronchiale, pur in presenza di un esame spirometrico normale.

Il MBW permette di rilevare queste alterazioni fisiopatologiche e di localizzarle.

Mentre, infatti, la concentrazione di gas espirato dal soggetto 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). Recentemente sono state pubblicate le procedure standardizzate per l'uso del MBW in età pediatrica ed i criteri di accettabilità (tabella 1) (4).

Tab.1: MBW: procedura standardizzata e criteri di accettabilità. Modificata da Robinson PD et al.
MBW: procedura standardizzata e criteri di accettabilità
Procedura standardizzata
Posizione del capo Lattanti: posizione supina con la testa in linea mediana Bambini: posizione seduta con la testa in linea mediana
Interfaccia Lattanti e prescolari: maschera facciale Bambini: boccaglio e stringinaso
Aderenza alle linee guida per il controllo delle infezioni
Criteri di accettabilità
Pattern del respiro regolare
Assenza di tosse
Assenza di perdite di gas durante l'esecuzione del test
Variabilità della CFR <25% in tre prove (in caso di variabilità di CFR o LCI >10%, non escludere il test ma provare a ripeterlo)

CFR: capacità funzionale residua; LCI: Lung Clearance Index

Secondo le attuali raccomandazioni, la tecnica deve essere eseguita mentre il bambino è seduto o supino e respira a volume corrente attraverso un boccaglio o una maschera adesiva al volto, indossando uno stringinaso (figura 2).

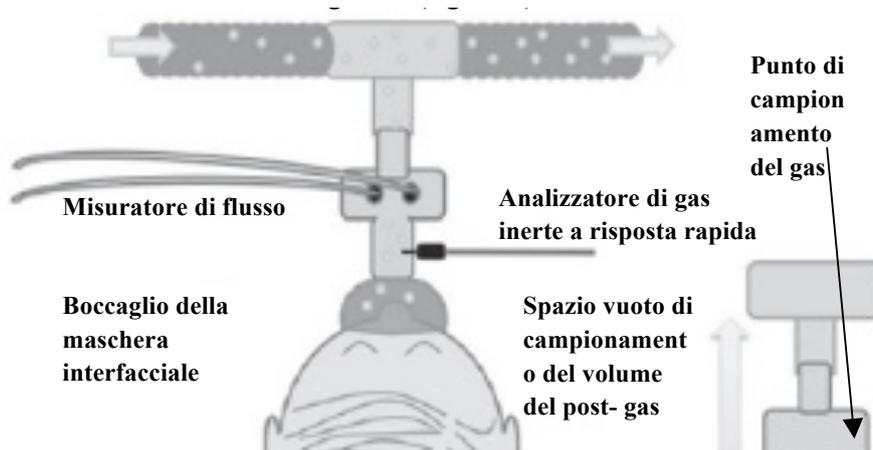


Fig.2: Illustrazione schematica di un sistema generico di wash-out. Robinson PD et al.⁴

Il controllo di qualità durante l'esecuzione del test è essenziale, in quanto l'osservazione a cura di un operatore addestrato può rilevare eventuali fattori che possono alterare i risultati, come ad esempio un *pattern* respiratorio irregolare.

Nello specifico, profondi atti inspiratori durante il *wash-out* possono riuscire a mobilitare volumi di gas "intrappolati", mentre atti respiratori più superficiali possono determinare una maggiore pendenza della fase III della curva. Anche la presenza di sospiri durante la misurazione suggerisce l'esclusione del test dalla successiva fase di analisi dei risultati.

Nonostante l'esecuzione a volume corrente lo renda di grande interesse nell'applicazione in

ambito pediatrico, questo test presenta comunque alcune caratteristiche che potrebbero renderne difficile la tollerabilità da parte di alcuni pazienti, quali durata della misurazione, con perdita di concentrazione, epossibile *discomfort* per l'accumulo di saliva o la sensazione di secchezza alla bocca, con conseguente alterazione dei risultati.

L'uso di incentivi che indichino la corretta modalità di respirazione può essere utile e nei bambini più piccoli è raccomandato l'uso di video che possano catturarne l'attenzione, rendendo così più regolare il *pattern* del respiro. Nei lattanti le misurazioni dovrebbero essere eseguite durante le fasi di sonno non-REM, con o senza sedazione (4).

Il test deve continuare fino a quando la concentrazione di gas di fine espirazione ha raggiunto livelli inferiori a 1/40 (2.5%) rispetto alla concentrazione iniziale per almeno 3 respiri consecutivi; si deve quindi considerare il valore medio di *Lung Clearance Index* (LCI) tra due lavaggi dove le CFR registrate differiscono per meno del 10%.

Il valore di LCI rappresenta il parametro più sensibile di disomogeneità ventilatoria ed è quello più comunemente valutato negli studi condotti in età pediatrica. Esso è definito come il numero di *turnovers* del volume polmonare necessari per ripulire il polmone da un gas tracciante o dall'azoto residente e può essere calcolato come il rapporto tra volume cumulativo espirato e la CFR (5).

Nei soggetti sani, il valore di LCI oscilla tra 5 e 7, mentre tende ad aumentare in presenza di disomogeneità ventilatoria (6). Il LCI è indipendente dal sesso e resta più o meno costante durante l'infanzia e l'adolescenza; inoltre, recentemente è stata dimostrata una correlazione con le dimensioni corporee per i bambini sotto i 6 anni, per i quali sono oggi disponibili le equazioni di riferimento (7). Per quanto riguarda la variabilità della tecnica in bambini e adolescenti sani, il coefficiente di variazione (CV) del parametro LCI intra-test è buono (5.1%), la riproducibilità a breve termine è del 4.2%, mentre quella a lungo termine è del 5.1% (8).

Questi dati confermano non solo la fattibilità, ma anche la robustezza di questo parametro nel monitoraggio della funzione respiratoria in corso di patologie polmonari croniche.

L'attuabilità dell'esame si conferma buona anche in età prescolare, con valori che vanno dal 50% a 2-3 anni di età all'87% a 5-6 anni. Il CV intra-test è buono (5.2%) e la variabilità a lungo termine è inferiore a $\pm 10\%$ da un mese ad un altro (9). In un recente studio condotto su 62 bambini asmatici di età inferiore ai 7 anni, la fattibilità della tecnica MBW si limitava al 25% dei soggetti arruolati e risultava essere positivamente correlata con l'età.

Le perdite di gas ed il *pattern* respiratorio irregolare rappresentavano le principali cause di fallimento del test in questa fascia d'età.

La variabilità della CFR era inversamente associata a quella del *pattern* respiratorio, suggerendo quindi la necessità di formulare raccomandazioni specifiche per l'applicazione del MBW in età prescolare (10). Oltre all'LCI, il MBW fornisce altri due parametri indicatori di disomogeneità ventilatoria, calcolati attraverso l'analisi di progressione della pendenza della fase III della curva generata durante il *wash-out*: Sacin e Scond.

Il parametro Sacin deriva dalle differenze di distribuzione ventilatoria che si realizzano nel contesto della zona acinare e periacinare e riflette quindi la disomogeneità diffusivo/conveittivo-dipendente. Il parametro Scond riflette invece il contributo alla pendenza della curva del *wash-out* derivante dalle differenze di ventilazione nelle vie di conduzione, rappresentando dunque la disomogeneità convettivo-dipendente, ed aumenta per asincronie di flusso e ventilazione tra unità polmonari sottese dalle vie aeree prossimali ai bronchioli terminali (4).

STUDI CLINICI NELL'ASMA PEDIATRICO

Il parametro LCI è stato utilizzato con successo specialmente nel monitoraggio dei bambini con fibrosi cistica. In questi pazienti è stata ampiamente dimostrata la maggiore sensibilità del MBW rispetto alla spirometria nel rilevare le alterazioni della funzionalità polmonare (11, 12, 13).

Molto più recenti e meno numerosi sono i dati sulle applicazioni cliniche e di ricerca del MBW

nell'asma pediatrico. Nel 2001 Gustafsson *et al.* hanno dimostrato la presenza di una disomogeneità ventilatoria associata a fenomeni di *air trapping* in bambini e adolescenti con asma moderato/grave, nei quali l'applicazione della tecnica MBW permetteva di evidenziare valori significativamente più elevati di LCI e Scond rispetto ai controlli (14).

A differenza del parametro LCI, i valori di Scond persistevano elevati anche dopo la somministrazione di broncodilatatore, suggerendo in questi pazienti il preminente coinvolgimento infiammatorio delle piccole vie aeree di conduzione.

Più recentemente, Macleod *et al.* hanno condotto uno studio caso-controllo su 31 bambini con asma lieve-moderato controllato e 29 bambini sani, dimostrando che i bambini asmatici, pur presentando valori di FEV₁ sovrapponibili a quelli dei bambini sani, avevano valori di LCI e Scond significativamente più alti (15). La persistenza di valori elevati di LCI dopo broncodilatatore, a fronte di un miglioramento significativo del FEV₁, indica la presenza, in pazienti con asma controllato, di un coinvolgimento delle piccole vie aeree non evidenziabile dalla sola spirometria. Analogamente, in uno studio caso-controllo su 32 bambini con asma persistente controllato, Zwitserloot *et al.* hanno dimostrato la presenza in questi soggetti di valori basali di FEV₁, FEF₇₅ e LCI entro il *range* di normalità, mentre i valori di LCI erano significativamente più elevati rispetto ai bambini sani, anche dopo broncodilatatore (16).

Il mancato miglioramento dei valori di LCI dopo broncodilatatore in questi pazienti implica la presenza di una residua disfunzionalità delle piccole vie aeree, non evidente attraverso l'analisi delle misure spirometriche. Anche lo studio di Keen *et al.*, condotto su 47 bambini con asma lieve-moderato controllato a confronto con un gruppo controllo di 74 bambini sani, ha fornito risultati simili (17). I bambini asmatici presentavano valori di LCI, Scond e Sacin significativamente più elevati rispetto ai controlli. In particolare, quelli con test di broncoreversibilità positivo mostravano valori di Scond e di frazione esalata di ossido nitrico (FeNO) più elevati, sottolineando il ruolo dell'infiammazione come principale responsabile della disfunzione delle piccole vie aeree e suggerendo altresì la scarsa sensibilità della spirometria nel rivelare il coinvolgimento delle stesse nei bambini con asma persistente controllato. Sonnappa *et al.* hanno indagato la funzionalità respiratoria di un gruppo di 62 bambini di età prescolare con *wheezing* ricorrente, di cui 34 con forma *multi-trigger* (MTW) e 28 con forma episodica (EW), a confronto con un gruppo controllo di 72 bambini sani (18). Dai risultati è emerso che i bambini con MTW mostravano valori più alti di LCI e Scond, indipendentemente dallo stato atopico e dalla ricorrenza di sintomi negli ultimi 12 mesi. In particolare, Scond era il parametro maggiormente alterato ed entrambi miglioravano significativamente dopo broncodilatatore. Questo studio sottolinea il precoce coinvolgimento delle piccole vie aeree in bambini con MTW, dimostrando l'utilità dell'applicazione del MBW già in età prescolare. Tuttavia, sebbene l'LCI abbia mostrato una buona ripetibilità a breve e lungo termine quando valutato in soggetti sani e in soggetti con MTW, sia Scond sia Sacin non sono considerati parametri ideali per valutare la broncoreversibilità, sia a causa della grande variabilità delle misure in condizioni basali, sia per la non prevedibile miscelatura dei gas dopo inalazione del broncodilatatore. In un recente studio, solo il 16% dei bambini con *wheezing* ricorrente mostrava una bronco-reversibilità significativa del parametro Scond (19); l'inalazione del broncodilatatore, che diffonde principalmente nelle zone più ventilate del polmone, può infatti paradossalmente incrementare la già presente disomogeneità ventilatoria, rendendo l'uso dei parametri misurati con la tecnica MBW poco adatto alla valutazione della bronco-reversibilità.

Nonostante ciò, la tecnica si conferma utile nell'individuare eventuali disomogeneità della ventilazione polmonare in questa fascia di età, come dimostrato anche dal più recente studio di Lu *et al.*, dove si riscontravano valori di LCI significativamente più elevati e positivamente correlati con i valori di FeNO in bambini con *wheezing* ricorrente rispetto ai controlli, mentre nessuna differenza significativa veniva osservata per i parametri spirometrici (20).

Sono comunque necessari ulteriori studi longitudinali sull'utilità clinica di LCI e degli altri parametri di MBW prima che tali misurazioni possano essere raccomandate di *routine* nella gestione clinica del bambino asmatico.

CASO CLINICO

Giuseppe, 9 anni, è giunto presso l'ambulatorio di terzo livello di pneumo-allergologia pediatrica inviato dal pediatra di famiglia. Nell'ultimo anno ha presentato quattro episodi acuti di dispnea, di cui tre gestiti a domicilio ed uno ha necessitato di visita e trattamento urgenti presso il pronto soccorso. In questa occasione era anche associata febbre, per cui Giuseppe ha assunto un antibiotico oltre a praticare terapia con broncodilatatore e corticosteroidi inalatori (CSI) e sistemici (CSO).

Gli episodi precedenti si erano verificati in occasione di infezioni respiratorie lievi e dopo sforzo. Veniva riferita anche frequente tosse notturna.

All'anamnesi familiare emergeva la presenza di allergia alle graminacee nella madre, che si manifestava con asma e rinite. L'anamnesi fisiologica e perinatale rivelava assenza di consanguineità tra i genitori, nascita da parto eutocico a 36 settimane di età gestazionale, con peso adeguato e buon adattamento alla vita extrauterina; successivamente, allattamento artificiale con buona crescita staturo-ponderale. All'anamnesi patologica remota, Giuseppe avrebbe presentato un episodio di bronchiolite a 2 mesi di vita, con necessità di ricovero ed ossigenoterapia.

La madre riferiva comparsa di episodi di respiro sibilante a partire dal primo anno di vita, in occasione di flogosi delle vie respiratorie, trattati con terapia al bisogno (broncodilatatore e CSI), con rapida risoluzione; soltanto alcune volte sarebbe stato necessario somministrare anche CSO. Da circa 2 anni Giuseppe presentava anche dispnea da sforzo, motivo per cui non praticava alcuna attività fisica. All'esame obiettivo, il bambino presentava buone condizioni generali (peso 36 kg, 75° percentile; statura 135 cm, 50-75° percentile), eupnoico; all'auscultazione toracica si apprezzavano sibili espiratori alle basi polmonari.

Si effettuavano alcuni esami di funzionalità respiratoria; la spirometria basale mostrava un FEV₁ pari al 66% del predetto, il test di broncoreversibilità dopo somministrazione di 400 µg di salbutamolo era positivo (+17%) e i valori di misurazione del FeNO risultavano pari a 30 ppb. Considerata la familiarità, si eseguivano anche prick test per aeroallergeni, con evidenza di sensibilizzazione a dermatophagoides pteronyssinus e a graminacee.

All'anamnesi mirata non emergevano sintomi nasali o congiuntivali e la sintomatologia respiratoria non presentava stagionalità. In base all'anamnesi positiva per disturbi di tipo asmatico (in corso di flogosi delle vie respiratorie e da sforzo) e al risultato degli esami di funzionalità respiratoria, si decideva di iniziare una terapia di fondo utilizzando un farmaco di associazione (salmeterolo xinafoato, 25 µg, + fluticasone propionato, 125 µg), somministrandone due spruzzi per due volte al giorno con il distanziatore (alto dosaggio del CSI).

Alla visita di controllo, dopo 3 mesi, veniva riferito miglioramento clinico con buon controllo dei sintomi diurni, notturni e sotto sforzo, tale da permettere a Giuseppe di giocare a calcio nella squadra della scuola. La spirometria era sostanzialmente invariata nonostante il benessere soggettivo e veniva pertanto confermata la terapia di fondo in atto.

Dopo 4 mesi dall'inizio della terapia, Giuseppe ha contratto una polmonite da Mycoplasma pneumoniae e veniva ricoverato per necessità di ossigenoterapia.

Dopo 3 mesi, alla visita di controllo il bambino riferiva la ricomparsa di facile stancabilità, soprattutto durante sforzo, per cui ha dovuto interrompere l'attività sportiva.

La spirometria mostrava un FEV₁ pari al 78% del predetto ed una broncoreversibilità non significativa (+5%); si decideva di riconfermare la terapia di fondo già in corso, ma dopo 3 ulteriori mesi la situazione era sostanzialmente invariata.

In considerazione del persistere della dispnea da sforzo, pur in presenza di una spirometria solo lievemente alterata e con test di broncoreversibilità negativo, si proponeva la tecnica del MBW allo scopo di valutare meglio le piccole vie aeree.

Questa mostrava un valore di LCI pari a 8 e un valore di Scond pari a 0,04, che non si riducevano significativamente dopo broncodilatatore. Si eseguiva anche la determinazione del FeNO e della concentrazione di NO a livello alveolare (CalvNO), che risultavano essere pari rispettivamente a 25 ppb (valore massimo di normalità, 20 ppb) ed a 10 ppb (valore massimo di normalità, 10 ppb). Considerato il riscontro di una persistente infiammazione con disfunzionalità delle piccole vie aeree, si decideva di aumentare il dosaggio della componente steroidea della terapia di fondo (fluticasone propionato, 250 µg per 2 spruzzi per 2 volte/die).

Al controllo effettuato dopo un mese, Giuseppe riferiva un miglioramento significativo dei sintomi respiratori e maggiore tolleranza allo sforzo fisico; la spirometria mostrava un FEV₁ pari all'85% del predetto, con broncoreversibilità negativa, mentre i valori del FeNO esalato e di CalvNO risultavano rispettivamente pari a 12 ppb ed a 7 ppb.

Consigliavamo pertanto di proseguire la terapia inalatoria già intrapresa e programmavamo un nuovo controllo a distanza di 2 mesi per una rivalutazione funzionale mediante spirometria ed MBW, nell'ottica di rimodulare la terapia e, se possibile, ridurre il dosaggio dei CSI.

CONCLUSIONI

Lo studio del coinvolgimento delle piccole vie aeree rappresenta un ambito di ricerca clinica di grande attualità e può fornire informazioni importanti per la comprensione dei meccanismi fisiopatologici dell'asma in età pediatrica. Tale valutazione fisiopatologica mirata è inoltre utile ad individuare quanto più precocemente possibile il danno a livello delle vie aeree periferiche, che può contribuire al deterioramento della funzione respiratoria già in età pediatrica. Sono auspicabili ulteriori studi in questo ambito, in considerazione della peculiare importanza che una valutazione clinica e funzionale integrata assume nella gestione dei bambini con asma persistente sottoposti a regimi terapeutici con alte dosi di cortisonici inalatori.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Global Initiative for Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Last Update 2018. Available at: www.ginasthma.org
- (2) La Grutta S, Ferrante G. *La spirometria nel bambino collaborante*. *Pneumologia Pediatrica* 2016; 16: 22-29.
- (3) Paull K, Covar R, Jain N, et al. *Do NHLBI lung function criteria apply to children? A cross-sectional evaluation of childhood asthma at National Jewish Medical and Research Center, 1999-2002*. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 311-317.
- (4) 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.
- (5) Horsley A. *Lung clearance index in the assessment of airways disease*. *Respir Med* 2009; 103: 793-799.
- (6) Fuchs O, Latzin P, Thamrin C, et al. *Normative data for lung function and exhaled nitric oxide in unselected healthy infants*. *Eur Respir J* 2011; 37: 1208-1216.
- (7) 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.
- (8) Fuchs SI, Eder J, Ellemunter H, et al. *Lung clearance index: normal values, repeatability, and reproducibility in healthy children and adolescents*. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 1180-1185.
- (9) 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.
- (10) Yammine S, Summermatter S, Singer F, et al. *Feasibility of nitrogen multiple-breath washout in inexperienced children younger than 7 years*. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51: 1183-1190.
- (11) 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.
- (12) Aurora P, Bush A, Gustafsson P, et al. *Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 249-256.
- (13) 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.
- (14) Gustafsson PM. *Peripheral airway involvement in CF and asthma compared by inert gas washout*. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 168-176.
- (15) Macleod KA, Horsley AR, Bell NJ, et al. *Ventilation heterogeneity in children with well controlled asthma with normal spirometry indicates residual airways disease*. *Thorax* 2009; 64: 33-37.
- (16) Zwitserloot A, Fuchs SI, Müller C, et al. *Clinical application of inert gas Multiple Breath Washout in children and adolescents with asthma*. *Respir Med* 2014; 108: 1254-1259.
- (17) Keen C, Olin AC, Wennergren G, et al. *Small airway function, exhaled NO and airway hyper-responsiveness in paediatric asthma*. *Respir Med* 2011; 105: 1476-1484.
- (18) Sonnappa S, Bastardo MC, Wade A, et al. *Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers*. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 519-526.
- (19) Sonnappa S, Bastardo CM, Wade A, et al. *Repeatability and bronchodilator reversibility of lung function in young children*. *Eur Respir J* 2013; 42: 116-124.
- (20) Lu Z, Foong RE, Kowalik K, et al. *Ventilation inhomogeneity in infants with recurrent wheezing*. *Thorax* 2018 Jun 15. pii: [thoraxjnl-2017-211351](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211351).