Vol. 25(99), 70-79, 2025

REVISIONE

La funzionalità respiratoria dall'età prescolare all'età scolare

Lung function from preschool to school age

Chiara **Migliorati** [1], Enrico **Lombardi** [2], Claudia **Calogero** [2, *]

[*] **CORRISPONDENZA:**
claudia.calogero@meyer.it
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7397-7395

DOI
10.63304/PneumolPediatr.2025.16

[1] SCDU Pediatria, Università del Piemonte Orientale, AUO Maggiore della Carità, Novara, Italia
[2] SODS Broncopneumologia, AUO Anna Meyer, IRCCS, Firenze, Italia

RIASSUNTO
La valutazione della funzionalità respiratoria rappresenta un elemento cardine nella diagnosi, monitoraggio e gestione delle malattie respiratorie pediatriche. Negli ultimi anni l'attenzione della comunità scientifica si è orientata verso l'anticipazione della diagnosi funzionale, promuovendo lo sviluppo di metodiche e strumenti adattati anche ai bambini più piccoli. Il presente lavoro si propone di esaminare lo stato attuale della valutazione funzionale respiratoria nei bambini nel passaggio critico dal prescolare allo scolare.

ABSTRACT
Lung function assessment is a key element in diagnosis, monitoring and management of pediatric respiratory diseases. In recent years, the scientific community has focused on anticipating functional diagnosis from early age, promoting the development of methods and tools adapted to younger children. The present work aims to examine the current state of lung function evaluation focusing to the critical period that goes from preschool to school age.

PAROLE CHIAVE
Prove di funzionalità respiratoria; età pediatrica; prescolare; scolare; malattie respiratorie.

KEY WORDS
Lung function; pediatric; preschoolers; school age; respiratory diseases.

INTRODUZIONE

La valutazione della funzionalità respiratoria rappresenta un elemento cardine nella diagnosi, monitoraggio e gestione delle malattie respiratorie pediatriche. Tradizionalmente, l'esecuzione di test funzionali respiratori, in particolare la spirometria, è stata riservata ai bambini in età scolare, in virtù della necessità di una collaborazione attiva e strutturata da parte del paziente durante le manovre. Tuttavia, negli ultimi anni, l'attenzione della comunità scientifica si è progressivamente orientata verso l'anticipazione della diagnosi funzionale, promuovendo lo sviluppo di metodiche e strumenti adattati anche alla popolazione in età prescolare. Tale spinta è derivata dalla crescente consapevolezza che molte patologie respiratorie croniche si manifestano clinicamente già fin dai primi anni di età e che la presenza di alterazioni funzionali precoci può avere un impatto duraturo sullo sviluppo polmonare e sulla qualità della vita del paziente.

Obiettivo della revisione

Il presente lavoro si propone di esaminare lo stato attuale della valutazione funzionale respiratoria nei bambini, con particolare attenzione al passaggio critico dal prescolare allo scolare. Questa è una fase particolarmente delicata, in cui lo svi-

© 2025 Pneumologia Pediatrica. Published by EDRA SpA. All rights reserved.

luppo anatomico, fisiologico e cognitivo del bambino si riflette in modo significativo sulla possibilità di eseguire test funzionali standardizzati. Verranno esplorate le tecniche attualmente disponibili, le loro applicazioni cliniche, i limiti ancora esistenti e le prospettive future in un'ottica di prevenzione, personalizzazione e miglioramento della cura dei piccoli pazienti affetti da patologie respiratorie. Particolare attenzione deve essere dedicata ai criteri di accettabilità e ripetibilità dei test, alla necessità di valori di riferimento specifici per fasce d'età e all'importanza della formazione del personale sanitario dedicato all'esecuzione delle prove nei più piccoli. Saranno infine discusse le prospettive future offerte dall'innovazione tecnologica, dall'uso dell'intelligenza artificiale e dall'adozione di un approccio sempre più centrato sul paziente. L'obiettivo finale è contribuire alla costruzione di un modello di cura personalizzato, in grado di migliorare in modo significativo la qualità dell'assistenza fornita ai bambini affetti da patologie respiratorie, a partire dalle prime fasi dello sviluppo.

FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA IN ETÀ PRESCOLARE

Nel percorso di valutazione della funzionalità respiratoria in età pediatrica, soprattutto nei bambini in età prescolare, è fondamentale disporre di una varietà di metodiche diagnostiche che permettano di adattare l'indagine alle capacità del paziente e al quesito clinico. La valutazione della funzionalità respiratoria nei bambini in età prescolare è sempre stata considerata complessa, principalmente a causa della limitata capacità di collaborazione tipica di questa fascia d'età e della conseguente difficoltà nell'ottenere manovre espiratorie forzate tecnicamente accettabili e ripetibili. In risposta a queste limitazioni, sono state sviluppate metodiche alternative, denominate "tecniche a collaborazione passiva", che consentono di effettuare misurazioni durante la respirazione spontanea del bambino, a volume corrente, senza la necessità di sedazione. Nel 2007 è stato pubblicato un documento congiunto da parte dell'*American Thoracic* Society (ATS) e della *European Respiratory Society* (ERS) con l'obiettivo di fornire indicazioni specifiche per la misurazione della funzionalità respiratoria nei bambini in età prescolare (**1**). Successivamente, nel 2013, lo stesso gruppo ha pubblicato un report dedicato alle applicazioni cliniche di tali metodologie, sottolineando le potenzialità e i limiti delle tecniche disponibili in questa fascia d'età (**2**). La ricerca scientifica ha continuato, in seguito, ad approfondire questo ambito, con l'obiettivo di migliorare la diagnosi e il monitoraggio delle patologie respiratorie in età prescolare. I recenti documenti di standardizzazione delle più comuni tecniche di funzionalità respiratoria (spirometria, oscillometria) coprono adesso anche l'età prescolare (**3**, **4**) e l'ATS ha pubblicato un documento di standardizzazione del Multiple-Breath Washout (MBW) specifico per l'età prescolare (**5**). Inoltre, uno studio del 2023 ha proposto strategie pratiche per ottimizzare l'esecuzione dei test di funzionalità respiratoria nei bambini in età prescolare, sottolineando l'importanza di un approccio creativo per coinvolgere i piccoli pazienti e ridurre la loro ansia (**6**). Gli autori suggeriscono l'utilizzo di ambienti a misura di bambino, un linguaggio familiare, elementi di *gamification*, ossia tipici del gioco, come strumenti efficaci per migliorare l'esperienza diagnostica. Tali accorgimenti possono contribuire ad una maggiore collaborazione da parte del bambino ed a una migliore qualità dei dati raccolti (**6**).

Questo lavoro ha l'obiettivo di approfondire la misurazione della resistenza respiratoria con la tecnica dell'interruzione del flusso (Rint), la tecnica delle oscillazioni forzate (oscillometria), la misurazione delle resistenze specifiche delle vie aeree tramite pletismografia corporea (sRaw), il *washout* dell'azoto (Nitrogen MBW) e, infine, la spirometria adattata alla popolazione pediatrica in età prescolare.

Tecnica dell'interruzione

La tecnica dell'interruzione, descritta per la prima volta nel 1927 (**7**), è stata sviluppata negli anni '70-'90 per superare le difficoltà di collaborazione tipiche dell'età prescolare. Questa metodica si basa sull'interruzione istantanea del flusso aereo durante la respirazione spontanea mediante un sistema a valvola e sulla misurazione del flusso (V') subito prima dell'interruzione (o subito dopo, nella variante "opening") e della pressione (P) alla bocca durante l'interruzione. In questo modo, è possibile calcolare la resistenza del sistema respiratorio ("interrupter resistance" Rint) tramite la formula P/V'=R. Rint rappresenta la somma delle resistenze delle vie aeree, del tessuto polmonare e della parete toracica. La misurazione si basa su alcuni assunti fisiologici fondamentali (**1**):

- al momento dell'interruzione del flusso la pressione misurata alla bocca si eguaglia rapidamente alla pressione alveolare;
- la chiusura della valvola è quasi istantanea (<10 millisecondi (ms)), riducendo al minimo le perdite di pressione e rendendole trascurabili;
- la compliance delle vie aeree superiori è trascurabile e non influenza significativamente la misurazione della pressione alla bocca.

Grazie alla sua semplicità, non invasività e breve durata, questa metodica è particolarmente indicata per l'impiego nei bambini in età prescolare, che spesso non sono in grado di eseguire manovre respiratorie complesse.
Numerosi studi hanno impiegato il dispositivo MicroRint (Micro Medical Ltd, Rochester, Regno Unito) per la misurazione della resistenza respiratoria mediante la tecnica dell'interruzione nei bambini. Tuttavia, tale dispositivo non è più in produzione. Esistono sul mercato altri dispositivi che hanno caratteristiche tecniche comparabili e rappresentano un'alternativa attualmente disponibile. Uno studio pubblicato nel 2022 ha confrontato le prestazioni del MicroRint con quelle del modulo Rocc applicato sul dispositivo Pony (Cosmed, Roma, Italia), evidenziando una differenza statisticamente significativa nei valori di Rint misurati; nonostante ciò, la differenza media riscontrata è risultata di entità modesta e presumibilmente priva di rilevanza clinica (8).
L'interruzione deve durare non più di 100 ms (1) e deve avvenire in corrispondenza del picco di flusso espiratorio durante la respirazione a volume corrente (1). Il calcolo del valore di Rint può essere effettuato secondo due principali approcci: *tecnica classica*, che si basa sul rapporto tra la pressione misurata all'inizio dell'interruzione e il flusso misurato immediatamente prima dell'interruzione; *tecnica "opening",* fondata sul rapporto tra la pressione misurata alla fine dell'interruzione e il flusso misurato immediatamente dopo la riapertura della valvola. Per garantire l'affidabilità della misurazione, si raccomanda l'esecuzione di almeno 10 manovre di interruzione, dalle quali devono derivare almeno 5 prove tecnicamente accettabili (1). Il valore finale di Rint riportato è rappresentato dalla mediana dei valori considerati validi (1).
La tecnica dell'interruzione è stata dimostrata in grado di rilevare una funzione polmonare compromessa in una coorte di bambini nati prematuramente (9) e di misurare la risposta alla dose di salbutamolo nei bambini in età prescolare affetti da crisi asmatiche (10). Inoltre, uno studio di coorte prospettico ha mostrato che i bambini appartenenti al terzile più basso di livelli di 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) al momento della nascita presentavano una maggiore resistenza delle vie aeree rispetto a quelli nel terzile più alto (11). Tuttavia, questa associazione si attenuava dopo l'aggiustamento per i livelli attuali di 25(OH)D del bambino; bassi livelli di 25(OH) D al momento della nascita sarebbero, pertanto, associati a una maggiore resistenza delle vie aeree nell'infanzia, suggerendo un possibile impatto sulla funzionalità polmonare (11). È stato anche dimostrato che la risposta al broncodilatatore utilizzando Rint può essere in grado di predire la risposta clinica ad una terapia di fondo con steroide inalatorio in bambini in età prescolare (12). La tecnica dell'interruzione offre, pertanto, una valutazione utile e ripetibile delle resistenze respiratorie nei bambini in età prescolare, con applicazioni cliniche significative nella diagnosi e nel monitoraggio delle malattie respiratorie (2).

Tecnica delle oscillazioni forzate (oscillometria)

Anche la tecnica delle oscillazioni forzate (FOT), oggigiorno definita oscillometria (4), è una metodica non invasiva che consente di misurare la meccanica respiratoria durante la respirazione spontanea, senza necessitare di manovre forzate. Consente di valutare l'impedenza del sistema respiratorio (Zrs) nelle sue due componenti: la resistenza (Rrs, interpretabile come l'attrito incontrato dall'aria all'interno delle vie aeree) e la reattanza (Xrs, interpretabile come compliance o distensibilità a frequenze basse e come inerzia del sistema respiratorio a frequenze alte). Si basa sull'applicazione, durante la respirazione spontanea, di un segnale pressorio oscillatorio esterno, generato da un altoparlante a frequenze predeterminate. Il sistema respiratorio, in quanto sistema meccanico con una propria frequenza di risonanza, risponde a tale stimolazione con un'oscillazione misurabile, che riflette le caratteristiche meccaniche del sistema stesso. Il segnale oscillatorio inviato può assumere diverse forme: onde sinusoidali (con frequenze singole o multiple, come nello pseudo-random noise) oppure onde rettangolari (come nell'Impulse Oscillometry System -IOS-, anche in questo caso con frequenze singole o multiple) (4).
I segnali vengono somministrati durante la respirazione a volume corrente. A livello della bocca, flusso e pressione vengono registrati simultaneamente, e l'elaborazione dei dati avviene in tempo reale. Il software restituisce il valore di Zrs, definita come la relazione tra pressione applicata e variazioni di flusso, con i valori di Rrs e Xrs alle varie frequenze. Frequenze basse (5-8 Hz) forniscono informazioni sulla totalità delle vie aeree (periferiche + centrali), frequenze più alte (intorno ai 20 Hz) forniscono informazioni sulle vie aeree centrali, e l'analisi "within-breath" offre una valutazione distinta tra fase inspiratoria e espiratoria (4).
L'oscillometria richiede precisi criteri di accettabilità e ripetibilità per garantire l'affidabilità dei risultati. Dopo la corretta calibrazione dello strumento, la misurazione di Rrs e Xrs deve essere eseguita prima di eventuali test che richiedano respiri profondi, come la spirometria, l'ossido nitrico espirato (FeNO) o la diffusione alveolo-ca-

Tabella 1. *Criteri di accettabilità e ripetibilità per la tecnica delle oscillazioni forzate.*

Criteri di accettabilità	- calibrazione dello strumento - misurazione delle resistenze prima degli altri test - selezione negativa degli artefatti - elaborazione automatica del segnale - tempo minimo di acquisizione di 30s per adolescenti e adulti, 16s bambini sotto i 12 anni di età
Criteri di ripetibilità	- 3 misurazioni accettabili e ripetibili - *cut-off* di CoV di Rrs ≤10% negli adulti e ≤15% nei bambini

pillare del monossido di carbonio (DLCO), per evitare alterazioni del tono bronchiale. Durante la registrazione, devono essere esclusi i respiri ritenuti non fisiologici o artefattuali, come quelli influenzati da deglutizione, chiusura delle corde vocali, tosse, posizione scorretta della lingua, perdite d'aria dalla bocca, altri artefatti delle alte vie aeree. Il primo livello di controllo consiste in un'ispezione visiva dell'andamento delle curve. Il secondo è fornito da un algoritmo automatico di elaborazione del segnale, in grado di identificare e scartare automaticamente i tracciati artefattuali, sulla base di criteri statistici e fisiologici (ad esempio, arresti o brusche variazioni di flusso) (**4**).

La durata della misurazione deve essere breve per evitare artefatti dovuti a movimenti o affaticamento, ≥ 30 secondi in adolescenti e adulti, ≥16 secondi nei bambini <12 anni, sufficienti per ottenere almeno 3 respiri accettabili. Per ogni sessione, sono raccomandate almeno 3 misurazioni accettabili e ripetibili, e i valori sono espressi come media delle 3 o più misurazioni (**4**). La variabilità tra misurazioni influisce sull'affidabilità del risultato finale; pertanto, è importante rispettare i criteri del coefficiente di variabilità (CoV) per Rrs alla frequenza più bassa (tipicamente 5 Hz): ≤10% negli adulti, ≤ 15% nei bambini. I criteri di accettabilità e ripetibilità sono riassunti nella **Tabella 1**.

Un'indagine condotta su 163 bambini sani italiani di età compresa tra 2,9 e 6,1 anni ha riportato un Coefficiente di Ripetibilità (CR) tra due misurazioni effettuate a 15 minuti di distanza di 1,53 $hPa \cdot s \cdot L^{-1}$ per Rrs a 8 Hz e 0,91 $hPa \cdot s \cdot L^{-1}$ per Xrs a 8 Hz (**13**).

Studi recenti hanno evidenziato che l'oscillometria è efficace nel monitorare la reversibilità bronchiale nei bambini con asma. In particolare, uno studio condotto su 102 bambini di età compresa tra 2 e 6 anni ha mostrato che l'oscillometria è in grado di rilevare significativi cambiamenti nei parametri respiratori dopo somministrazione di salbutamolo, con sensibilità del 71,6% e specificità del 74,5% (**14**). Una review sistematica dei dati in letteratura sulla risposta al broncodilatatore (BDR) ha evidenziato che i valori di BDR variano ampiamente tra le diverse tecniche impiegate per la valutazione della funzionalità polmonare in età prescolare, rendendo difficile stabilire una soglia universale per i bambini di tale età; tuttavia, la tecnica dell'oscillometria ha mostrato una maggiore coerenza nei risultati rispetto alla spirometria (**15**).

L'utilizzo dell'oscillometria, basata su una respirazione a volume corrente (*tidal breathing*), presenta, pertanto, notevoli vantaggi nella diagnosi e nella gestione delle malattie respiratorie in età pediatrica, in particolare nei bambini in età prescolare, dove i tassi di successo dei test di funzionalità respiratoria più complessi risultano ancora limitati. Ad esempio, in un gruppo di bambini nati molto pretermine, il 93% di loro è riuscito ad eseguire misurazioni di oscillometria accettabili e ripetibili all'età di 4 anni. Al contrario, nella stessa popolazione, i tassi di successo erano significativamente inferiori per altre metodiche: 30% per il volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV_1), 23% per la capacità vitale forzata (FVC), 4% per la pletismografia e 0% per la misurazione della diffusione alveolo-capillare (DLCO) (**16**). Inoltre, nelle fasi precoci delle malattie respiratorie, le alterazioni patologiche sono spesso lievi e localizzate prevalentemente a livello delle vie aeree periferiche, la cosiddetta *"zona silente"*, che tende a sfuggire alla rilevazione tramite spirometria. In questo contesto, l'oscillometria può fornire informazioni precoci e rilevanti sullo stato funzionale polmonare nei bambini. Tuttavia, la capacità dell'oscillometria di discriminare tra condizioni fisiologiche e patologiche nei bambini più piccoli dipende sia dalla popolazione patologica studiata, sia dall'indice oscillometrico utilizzato per l'analisi (**2**).

L'oscillometria si è rivelata utile in diverse condizioni cliniche:

- **Patologie polmonari associate alla prematurità:** l'oscillometria è una metodica efficace e pratica per il monitoraggio della funzionalità respiratoria nei bambini in età prescolare nati prematuramente. Questi bambini mostrano sistematicamente un aumento di Rrs, una più negativa Xrs, un incremento dell'area della reattanza (AX) e della fre-

quenza di risonanza (questi ultimi tre reperti indicano una riduzione della compliance del sistema respiratorio) rispetto ai coetanei nati a termine; tali differenze si mantengono dall'infanzia all'adolescenza e sono più marcate nei soggetti con diagnosi neonatale di displasia broncopolmonare (BPD) (2). In particolare, la Xrs appare un indicatore clinicamente rilevante, poiché consente una chiara distinzione tra bambini nati pretermine e a termine, ed è correlata con la presenza di sintomi respiratori (2).
Tuttavia, la fisiopatologia alla base dell'aumentata rigidità polmonare in questa popolazione resta poco chiara: si ipotizzano alterazioni strutturali del parenchima, fallita differenziazione alveolare o fenomeni infiammatori, anche se gli indici di impedenza non sembrano correlare con i danni strutturali evidenziabili alla TC torace. Misure seriali di oscillometria dal periodo prescolare a quello scolare indicano un peggioramento progressivo dei valori di Xrs e AX nei soggetti con BPD, in parallelo al declino dei parametri spirometrici, in particolare nei bambini esposti a fumo passivo o con sintomatologia respiratoria, anche in assenza di alterazioni strutturali evidenziabili radiologicamente (17).
Le risposte al broncodilatatore nei bambini sani sono ben descritte. Circa un terzo dei nati molto pretermine mostra una risposta positiva al broncodilatatore, con una discreta discordanza tra quanto rilevato con spirometria e con oscillometria, come osservato anche negli adulti. Sebbene la rilevanza clinica della BDR rimanga incerta rispetto a prognosi o risposta terapeutica, è stato osservato che una risposta positiva alla BDR valutata solo con oscillometria è associata alla presenza di respiro sibilante (2, 17).

- ***Wheezing* prescolare e asma pediatrico:** come negli adulti, i parametri oscillometrici differiscono tra soggetti sani e pazienti con patologie respiratorie, ma non sono di per sé diagnostici, a causa della sovrapposizione dei dati e delle evidenze contrastanti. Alcuni studi non hanno rilevato differenze significative nei parametri di impedenza tra bambini sani in età prescolare e bambini con respiro sibilante (14). Altri studi, come quello di Oostveen *et al.* (16) hanno mostrato un aumento della Rrs nei bambini con *wheezing* transitorio precoce rispetto a quelli che non hanno mai presentato sintomi, con valori ancora più elevati nei bambini con *wheezing* persistente, sebbene con una sovrapposizione sostanziale tra i gruppi.
Tali discrepanze possono derivare da criteri di definizione del *wheezing* non uniformi, dalla diversa gravità dei soggetti arruolati (ad esempio, *wheezing* occasionale *vs* persistente) e dall'incertezza su quali bambini svilupperanno asma in età successiva. Vi sono però evidenze del potenziale valore prognostico dell'oscillometria: in uno studio longitudinale su 255 bambini finlandesi con sintomi asmatici tra i 4 e i 7 anni, uno z-score anomalo di Rrs5 alla *baseline* ha predetto la persistenza dell'alterazione funzionale e la diagnosi di asma in adolescenza (14).
L'analisi intra-respiratoria degli indici oscillometrici (distinguendo inspirazione ed espirazione) si è dimostrata più sensibile rispetto ai valori medi complessivi, consentendo una migliore discriminazione tra bambini con *wheezing* acuto o ricorrente e soggetti sani. Tuttavia, servono ulteriori studi per valutarne l'utilità clinica (18).
Il vero punto di forza dell'oscillometria nella popolazione pediatrica affetta da *wheezing* o asma risiede nella capacità di valutare la BDR e l'iperreattività bronchiale, strumenti essenziali per la diagnosi d'asma oltre l'età prescolare. I criteri per una BDR positiva sono ben definiti: riduzione del 40% della Rrs a 5 Hz, aumento del 50% della Xrs a 5 Hz, o riduzione dell'80% dell'AX rispetto al basale. La BDR valutata con oscillometria è più sensibile rispetto a quella valutata con FEV_1 nel distinguere tra bambini asmatici e sani, mentre nei bambini prescolari con *wheezing* ma senza diagnosi di asma, non si osservano differenze significative rispetto ai non *wheezers*. I test di provocazione bronchiale sono eseguibili con oscillometria già a partire dai 3 anni d'età, con tempi di test e dosaggi cumulativi di agente provocante inferiori rispetto alla spirometria (2, 18). Tuttavia, mancano ancora dati conclusivi su quali parametri e *cut-off* siano più indicativi di una risposta positiva al test (18).
L'oscillometria si è inoltre dimostrata sensibile al trattamento farmacologico nei bambini con asma. Studi clinici hanno evidenziato miglioramenti significativi nei parametri Rrs, Xrs e AX dopo terapia con montelukast, corticosteroidi inalatori (ICS) e associazioni ICS/LABA (18), con una sensibilità superiore alla spirometria. Inoltre, Rrs si è dimostrata un predittore migliore rispetto a FEV_1 o al test alla metacolina nel prevedere riacutizzazioni in bambini di 4–7 anni con asma intermittente (2). In sintesi, l'oscillometria sembra avere un ruolo clinicamente utile nell'identificazione e nel monitoraggio delle riacutizzazioni e della risposta terapeutica nei bambini con asma (2, 18).

- **Fibrosi cistica e altre patologie polmonari:** la maggior parte degli studi condotti su bambini piccoli af-

Tabella 2. *Caratteristiche funzionali di alcuni dei principali quadri patologici polmonari rilevabili dall'età prescolare.*

PATOLOGIA	CARATTERISTICHE	METODICHE DI VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITÀ
Patologie polmonari associate alla prematurità	- aumento della resistenza respiratoria (Rrs) - reattanza più negativa (Xrs) - incremento della frequenza di risonanza - incremento dell'area della reattanza (AX)	- oscillometria: peggioramento progressivo dei valori di Xrs e AX nei soggetti con BPD - spirometria: peggioramento dal prescolare allo scolare - risposta al BDR: una risposta positiva alla BDR valutata solo con oscillometria è associata alla presenza di respiro sibilante
***Wheezing* prescolare e asma pediatrico**	- aumento della Rrs nei bambini con *wheezing* transitorio precoce, ancora più elevati nei bambini con *wheezing* persistente	- oscillometria: ottima capacità di valutare la risposta al BDR; utile nella valutazione della risposta terapeutica - spirometria: *gold standard* per la diagnosi a partire dai 5 anni
Fibrosi cistica e altre patologie polmonari	- grande variabilità dei parametri misurati	- identificazione della malattia e monitoraggio terapeutico tramite *multiple-breath washout* (MBW)

fetti da fibrosi cistica (CF) mostra indici oscillometrici nella norma e le correlazioni con altri parametri clinici risultano variabili. Di conseguenza, l'utilità clinica dell'oscillometria nella fibrosi cistica rimane incerta, soprattutto considerando che altri test respiratori, come il Multiple-Breath Washout (MBW), si sono dimostrati più sensibili nell'identificare precocemente la malattia polmonare da CF e nel monitorare efficacemente la risposta agli interventi terapeutici (2, 18). Inoltre, i dati pediatrici sull'impiego clinico dell'oscillometria in altre patologie respiratorie pediatriche, come bronchiectasie non-CF, discinesia ciliare primitiva, malattie neuromuscolari, patologie polmonari pediatriche associate a HIV perinatale, malattia polmonare post-tubercolare, anemia falciforme, sono estremamente scarsi o assenti (18). Quanto descritto è riassunto nella Tabella 2.

Le resistenze specifiche delle vie aeree tramite tecnica pletismografica

La misurazione delle resistenze specifiche delle vie aeree (sRaw) mediante pletismografia corporea totale rappresenta una tecnica consolidata per la valutazione della funzionalità respiratoria nei bambini in età prescolare (19). Questa metodica consente la registrazione durante la respirazione a volume corrente, senza necessità di manovre forzate o chiusura della valvola, risultando quindi adatta anche ai pazienti più piccoli. La riproducibilità a breve termine della tecnica è stata confermata in studi recenti, con un coefficiente di ripetibilità (CR) compreso tra 0,17 e 0,22 kPa/s, e valori simili riportati per la ripetibilità a lungo termine (20). Tuttavia, la standardizzazione dei dati tra i vari laboratori rimane una sfida, rendendo complessa l'elaborazione di un'unica formula predittiva universale. In ambito clinico, la BDR è considerata significativa in presenza di una riduzione di sRaw ≥25%, con sensibilità del 66% e specificità dell'81% nell'identificare bambini con possibile asma rispetto ai soggetti sani. È importante sottolineare che, nonostante la disponibilità di valori di riferimento, l'assenza di standardizzazione tra i diversi laboratori rende complessa l'elaborazione di un'unica formula predittiva universale. Pertanto, si raccomanda cautela nell'interpretazione dei risultati e l'utilizzo di dati di riferimento specifici per ciascun centro (2).

Multiple Breath Washout

La tecnica del Multiple Breath Washout (MBW) è un metodo non invasivo utilizzato per valutare la ventilazione polmonare e, in particolare, l'omogeneità della distribuzione dell'aria nei polmoni (21). È particolarmente indicata nei bambini, anche in età prescolare, in quanto può essere eseguita durante la respirazione a volume corrente, senza richiedere sforzi volontari (5). Questa metodica consente di misurare la capacità funzionale residua (Functional Residual Capacity, FRC), ovvero il volume d'aria che permane nei polmoni al termine di un'espirazione normale, e il Lung Clearance Index (LCI), indice sensibile alle alterazioni della ventilazione omogenea. Un LCI elevato è indicativo di una distribuzione non uniforme dell'aria, ovvero di una

inomogeneità ventilatoria, tipica di patologie come la fibrosi cistica e la bronchiolite obliterante. Il test prevede la somministrazione di una miscela di gas priva di azoto, generalmente ossigeno al 100%, e la misurazione dell'azoto espirato fino al raggiungimento di una soglia predefinita. Numerosi studi ne hanno validato l'efficacia clinica e la tollerabilità nei bambini piccoli, rendendola una tecnica di riferimento per la valutazione precoce della funzionalità respiratoria. A differenza delle prove di funzionalità respiratoria tradizionali, come la spirometria, l'MBW è eseguibile durante la respirazione a volume corrente, rendendolo un test adatto anche a bambini in età prescolare e pazienti non collaboranti, che può essere usato in maniera longitudinale fin dai primi anni di vita (**2**, **5**). Inoltre sono stati recentemente pubblicati robusti valori di riferimento a partire dall'età prescolare (**22**).

Spirometria

L'applicazione della spirometria alla fascia d'età prescolare è stata per lungo tempo trascurata, poiché si riteneva che fosse riservata al paziente più collaborante e capace di eseguire manovre espiratorie forzate. Tuttavia, le evidenze più recenti e l'introduzione di approcci specificamente adattati stanno modificando questo paradigma, promuovendo l'estensione dell'uso della spirometria anche nei bambini in età prescolare. Per garantire il successo del test in questa fascia d'età, è fondamentale adattare il contesto e gli strumenti diagnostici alle esigenze del piccolo paziente: un ambiente a misura di bambino (*child-friendly environment*), l'impiego di software con animazioni grafiche che incentivino la collaborazione (*incentive displays*), e soprattutto la presenza di personale sanitario dedicato e appositamente formato sono elementi essenziali. I bambini in età prescolare presentano infatti una limitata capacità di attenzione e scarsa familiarità con il controllo volontario degli atti respiratori. Spesso non sono in grado di eseguire manovre espiratorie forzate sufficientemente lunghe e potenti: tendono a "soffiare forte ma per poco tempo", oppure "a lungo ma con bassa intensità". Per questo motivo, ottenere curve spirometriche tecnicamente accettabili e riproducibili richiede strategie comunicative, esperienza clinica e tempo dedicato. Uno studio ha valutato 355 bambini di 3–6 anni, rilevando che il 55% ha eseguito manovre affidabili (almeno due FVC e FEV_1 riproducibili entro 0,1 L), soprattutto se supervisionati da personale medico pediatrico esperto (**23**).

Nei bambini di età <6 anni i criteri generali di accettabilità e ripetibilità per la spirometria sono simili a quelli degli adulti, ma presentano una maggiore flessibilità tenendo conto delle limitazioni fisiologiche e cognitive nei più piccoli (**1**, **3**). In particolare:

- Il back extrapolated volume (BEV) deve essere <12.5% della FVC o <80 mL (valore minore), un criterio più tollerante rispetto a quello degli adulti.
- Deve essere evidente uno sforzo espiratorio massimale, ma non è richiesta una durata ≥6 secondi.
- È sufficiente una durata che mostri un plateau espiratorio o almeno una riduzione netta del flusso verso la fine dell'espirazione. Idealmente, questa fase deve durare almeno 1 secondo.

Con un adeguato supporto e guida, viene riportato in letteratura che anche i bambini di appena 2 anni e mezzo, con normale sviluppo cognitivo e neuromotorio, possono essere in grado di eseguire una spirometria accettabile (**1**, **24**). Anche se FEV_1 resta il parametro principale, in età prescolare è accettabile usare volumi espiratori forzati in tempi più brevi, come $FEV_{0.75}$ (nei primi tre quarti di secondo) o $FEV_{0.5}$ (nel primo mezzo secondo dell'espirazione) (**1**, **3**). Sono anche disponibili valori di riferimento globali, sviluppati e validati in popolazioni pediatriche a partire dai 3 anni di vita (**25**).

Per rispettare i criteri di ripetibilità nella spirometria pediatrica, è necessario che il bambino esegua almeno tre prove accettabili, ossia manovre tecnicamente valide secondo gli standard ATS/ERS (**3**). Tra queste, le due migliori manovre devono mostrare una variabilità limitata, cioè una differenza fra i due FEV_1 e frai due FVC ≤100 mL oppure ≤10% in bambini con età <6 anni.

FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA IN ETÀ SCOLARE

Le metodiche di valutazione della funzionalità respiratoria impiegate nei bambini in età prescolare sono le stesse che vengono utilizzate nei bambini in età scolare, sebbene con importanti considerazioni legate all'età, alla crescita e allo sviluppo cognitivo. La fattibilità della spirometria aumenta progressivamente con l'età del bambino, parallelamente alla capacità di eseguire correttamente manovre espiratorie forzate in modo riproducibile e accettabile.

L'interpretazione della spirometria ha subito alcune importanti modifiche nel documento sugli standard tecnici pubblicato nel 2022 da Stanojevic *et al.* (**26**), in particolare:

- introduzione del concetto di z-score nell'interpretazione dei valori spirometrici: i limiti corrispondenti al 5° e al 95° percentile della popolazione sana (ovvero z-score -1.645 e +1.645, che rappresentano i li-

miti di confidenza al 90%) possono essere utilizzati per identificare rispettivamente soggetti con risultati insolitamente bassi o alti. Esprimere come z-score i valori misurati consente di capire velocemente dove si posizionano i valori misurati rispetto ai valori di riferimento. L'uso del 5° percentile come limite inferiore di normalità rappresenta un compromesso tra sensibilità e specificità: consente di identificare riduzioni clinicamente rilevanti della funzionalità respiratoria (migliorando la sensibilità), ma comporta un rischio maggiore di classificare erroneamente come patologico un valore che in realtà rientra nella variabilità normale di un soggetto sano. Per test che possono presentare deviazioni sia verso valori elevati sia ridotti (come i volumi polmonari statici o la capacità di diffusione del monossido di carbonio, DLCO), l'uso di intervalli di riferimento bidirezionali aumenta il rischio complessivo di falsi positivi fino al 10%. Tuttavia, nei soggetti per i quali questi test sono indicati per sospetta patologia respiratoria, la probabilità pre-test di ottenere un risultato anomalo è più elevata, riducendo il rischio di interpretazioni errate. È importante sottolineare che il valore al di sotto del limite inferiore di normalità non indica automaticamente la presenza di una patologia né rappresenta necessariamente una soglia clinicamente significativa per la diagnosi: l'interpretazione deve sempre avvenire nel contesto clinico del singolo paziente.

- Modifica dell'interpretazione della risposta alla somministrazione del broncodilatatore: le variazioni del FEV_1 e della FVC in seguito alla somministrazione di broncodilatatore devono essere espresse come percentuale di variazione rispetto al valore predetto per l'individuo. Secondo le indicazioni più recenti, un incremento superiore al 10% del valore predetto viene considerato indicativo di una risposta positiva al broncodilatatore, qualunque sia l'età o del soggetto. Fino al 2022 l'interpretazione della BDR si basava su due principali approcci: il limite superiore della variazione attesa in una popolazione sana, oppure una soglia corrispondente ad un evento clinicamente significativo. Sebbene il primo approccio offra una valutazione statistica, esso potrebbe non riflettere una reale rilevanza clinica. Il secondo approccio – soglia basata su esiti clinici – risulta invece più informativo in contesto diagnostico e prognostico. Ad esempio, uno studio su oltre 4000 pazienti ha evidenziato che un incremento del FEV_1 superiore all'8% del valore predetto è associato a una mortalità significativamente più bassa, supportando l'utilizzo di tale soglia come indicatore clinico rilevante. Le linee guida ATS/ERS del 2005 suggerivano un criterio combinato di risposta positiva al broncodilatatore: incremento di FEV_1 e/o FVC ≥12% e ≥200 mL. Tuttavia, questo metodo è influenzato dal livello di funzionalità respiratoria basale e da variabili antropometriche (età, sesso, altezza), risultando meno affidabile soprattutto nelle popolazioni pediatriche o con compromissione severa. La raccomandazione attuale di esprimere la variazione come percentuale del valore predetto riduce la variabilità legata a sesso, statura ed età e migliora l'uniformità dell'interpretazione. Le analisi epidemiologiche indicano che il limite superiore del broncodilatatore in soggetti sani (95° percentile) è pari a: FEV_1 10.1-11.6% del predetto; FVC: 9.6-10.2% del predetto; $FEV_{0.75}$ nei bambini piccoli: circa 8.5% del predetto. È stato inoltre osservato che la risposta in FVC può meglio riflettere fenomeni di air trapping rispetto al solo FEV_1. Sulla base di queste considerazioni, si raccomanda di considerare una risposta positiva al broncodilatatore un incremento >10% rispetto al valore predetto di FEV_1 o FVC.

Anche le altre tecniche, come la tecnica dell'interruzione (Rint), la tecnica delle oscillazioni forzate (FOT), le resistenze specifiche pletismografiche (sRaw) e il multiple-breath washout (MBW) sono applicabili attraverso tutta l'età pediatrica, con differenze legate principalmente alla maturazione polmonare e alla capacità di collaborazione. In particolare, è importante sottolineare che i valori di riferimento pediatrici sono solitamente sviluppati e validati per soggetti fino ai 13-14 anni di età. Tuttavia, per alcune tecniche, come spirometria (**25**), MBW (**22**) e IOS (**27**), sono disponibili valori di riferimento che vanno dall'età prescolare all'anziano. È necessario sottolineare l'importanza di utilizzare riferimenti età-specifici, adattando l'interpretazione dei risultati funzionali al profilo di crescita del paziente. In sintesi, le metodiche di funzionalità respiratoria sono in genere sovrapponibili tra l'adolescenza e l'età adulta, ma la loro applicabilità e interpretazione richiedono una particolare attenzione al contesto evolutivo, soprattutto per tecniche sensibili come la spirometria e l'oscillometria.

PROSPETTIVE FUTURE

Alla luce dei progressi tecnologici appare sempre più necessario un ripensamento complessivo della valutazione funzionale respiratoria, in particolare della spirometria e della misurazione dei volumi polmonari. Le più recenti innovazioni, tra cui i sensori a ultrasuoni, con-

sentono oggi livelli di precisione significativamente superiori rispetto a quanto fosse possibile in passato. Tuttavia, gli attuali standard tecnici mostrano una certa difficoltà nell'adeguarsi a tale sviluppo, rendendo opportuno interrogarsi su quale grado di accuratezza sia effettivamente richiesto per garantire un impatto clinico significativo.

In questo contesto, la valutazione della funzionalità respiratoria dovrebbe essere considerata un elemento imprescindibile del percorso diagnostico e di follow-up del paziente, in quanto fornisce informazioni fisiopatologiche fondamentali e supporta la personalizzazione degli interventi terapeutici. Anche nelle situazioni in cui le metodiche appaiono di difficile esecuzione, il loro contributo al ragionamento clinico risulta sostanziale. È auspicabile che in futuro l'evoluzione tecnologica renda disponibili strumenti più semplici, accessibili e integrabili anche nei contesti di cura primaria. Fino ad allora, è essenziale valorizzare le tecniche esistenti, adottando un approccio pragmatico ed *evidence-based*.

L'utilità clinica di alcuni accorgimenti metodologici, come la ripetizione delle manovre spirometriche al fine di ridurre la variabilità, deve essere valutata alla luce del beneficio che essi apportano all'interpretazione finale. Un'ulteriore sfida è rappresentata dalla modalità con cui i risultati dei test funzionali vengono comunicati: l'attuale prassi di riportare lunghe serie di valori numerici e acronimi risulta spesso di difficile interpretazione per i professionisti non specialisti. In prospettiva, appare auspicabile un cambiamento di paradigma che orienti l'interpretazione verso indicatori clinicamente significativi, ancorati a esiti diagnostici, prognostici o terapeutici. In tale contesto, l'intelligenza artificiale rappresenta un potenziale strumento di trasformazione, consentendo di riformulare l'esito delle prove funzionali respiratorie in termini di probabilità cliniche o di risposte fisiologiche a specifici sintomi o fenotipi.

In conclusione, risulta quindi importante non rinunciare alla valutazione della funzionalità respiratoria anche laddove essa presenti delle difficoltà, ma al contrario a perseguire l'obiettivo di renderla sempre più interpretabile e integrata nella pratica clinica.

CONFORMITÀ ALLE NORME ETICHE

Gli autori non presentano conflitti d'interesse e l'articolo è stato pubblicato senza impiego di finanziamenti. Il testo è originale in assenza di plagio.

Il primo autore ha partecipato alla stesura della revisione e gli altri autori ne hanno revisionato il contenuto.

BIBLIOGRAFIA

1. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, 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(12):1304–45. doi: 10.1164/rccm.200605642ST.
2. Rosenfeld M. et al. An Official American Thoracic Society workshop report: optimal lung function test for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age. Ann Am Thorac Soc 2013;10:S1-S11.
3. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(8):e70–e88. doi:10.1164/rccm.201908-1590ST.
4. King GG, Bates J, Berger KI, et al. Technical standards for respiratory oscillometry. Eur Respir J 2020; 55: 1900753. doi:10.1183/13993003.00753-2019.
5. Robinson PD, Latzin P, Ramsey KA, Stanojevic S, Aurora P, Davis SD, et al. Preschool Multiple-Breath Washout Testing. An Official American Thoracic Society Technical Statement. Am J Respir Crit Care Med 2018;197:e1-e19.
6. Gheorghiu RM, Stan IV. Reflections of a paediatric pulmonologist: strategies for optimising lung function tests in preschool children. Breathe 2025; 21: 240178. doi: 10.1183/20734735.0178-2024.
7. Neergaard KV, Wirz K. Die messung derstromungswider stande in den atemwegen des menschen, insbesondere bei asthma und emphysema. Z Klin Med. 1927;105:51-82.
8. Calogero C, Fenu G, Luzzi V, Sly PD, Lombardi E. Comparison of two devices for assessment of the interrupter resistance in preschool children. doi: 10.56164/PediatrRespirJ.2022.06.
9. Lombardi E, Fainardi V, Calogero C, Puglia M, Voller F, Cuttini M, et al. Lung function in a cohort of 5-years old children born very preterm. Pediatr Pulmonol 2018;53:1633-1639. doi: 10.1002/ppul.24179.
10. Beydon N, Denjean A, Mentré F, Denjean A, Fenu G, Sed don P, et al. Interrupter resistance to measure dose-response to salbutamol in wheezy preschool children. Pediatr Pulmonol 2018;53:1252-9. doi: 10.1002/ppul.24116.
11. Gazibara T, den Dekker HT, de Jongste JC, McGrath JJ, Eyles DW, Burne TH, et al. Associations of maternal and fetal 25-hydroxyvitamin D levels with childhood lung function and asthma: the Generation R Study. Clin Exp Allergy 2016;46:337-346. doi: 10.1111/cea.12645.

12. Seddon PC, Willson R, Olden C, Symes E, Lombardi E, Beydon N. Bronchodilator response by interrupter technique to guide management of preschool wheeze. Arch Dis Child 2023;108:768-773.
13. Calogero C, Parri N, Baccini A, Cuomo B, Palumbo M, Novembre E, et al. Respiratory impedance and bronchodilator response in healthy Italian preschool children. Pediatr Pulmonol. 2010;45:1086-1094. doi: 10.1002/ppul.21292.
14. Starczewska-Dymek L, Bozek A, Mielnik M. The sensitivity and specificity of the forced oscillation technique in the diagnosis of bronchoconstriction in children. J Asthma 2021;58:334-339. doi: 10.1080/02770903.2019.1702054.
15. Dellacà R, Aliverti A, eds. Respiratory Physiology: New Knowledge, Better Diagnosis (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2025; pp. 119–134. doi: 10.1183/2312508X.10006924.
16. Oostveen E, Dom S, Desager K, et al. Lung function and bronchodilator response in 4-year-old children with different wheezing phenotypes. Eur Respir J 2010;35:865-872.
17. Simpson SJ, Du Berry C, Evans DJ, Gibbons JTD, Vollsæter M, Halvorsen T, et al. Unravelling the respiratory health path across the lifespan for survivors of preterm birth. Lancet Respir Med 2024;12:167-180. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00272-2.
18. Kaminsky DA, Simpson SJ, Berger KI, Calverley P, de Melo PL, Dandurand R, et al. Clinical significance and applications of oscillometry. Eur Respir Rev 2022;31:210208; doi: 10.1183/16000617.0208-2021.
19. Bisgaard H, Nielsen KG. Plethysmographic measurements of specific airway resistance in young children. Chest 2005;128:355-62.
20. Mauger-Hamel P, Du Boisbaudry C, Léon K, Alavi Z, Giroux-Metges MA. Relationship between baseline and post-bronchodilator interrupter resistance and specific airway resistance in preschool children. Ann Allergy Asthma Immunol 2020;124:366-372. doi: 10.1016/j.anai.2020.01.003.
21. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, Horsley A, Gappa M, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. Eur Respir J 2013;41:507-522. doi: 10.1183/09031936.00069712.
22. Ramsey KA, Stanojevic S, Chavez L, Johnson N, Bowerman C, Hall GL, et al. Global Lung Function Initiative reference values for multiple breath washout indices. Eur Respir J 2024;64:2400524. doi: 10.1183/13993003.00524-2024.
23. Crenesse D, Berlioz M, Bourrier T, Albertini M. Spirometry in children aged 3 to 5 years: reliability of forced expiratory maneuvers. Pediatr Pulmonol 2001;32:56-61. doi: 10.1002/ppul.1089.
24. Elenius V, Chawes B, Malmberg PL, Adamiec A, Ru szczyński M, Feleszko W, et al. Lung function testing and inflammation markers for wheezing preschool children: A systematic review for the EAACI Clinical Practice Recommendations on Diagnostics of Preschool Wheeze. Pediatr Allergy Immunol 2021;32:501-513. doi: 10.1111/pai.13418.
25. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-year age range: the Global Lung Function 2012 equations. Eur Respir J 2012;40:1324-1343. doi:10.1183/09031936.00080312.
26. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. Eur Respir J 2022;60:2101499.
27. Gochicoa-Rangel L, Martínez-Briseño D, Guerrero-Zúñiga S, Contreras-Morales J, Arias-Jiménez D, Del-Río-Hidalgo R, et al. Reference equations using segmented regressions for impulse oscillometry in healthy subjects aged 2.7-90 years. ERJ Open Res. 2023;9:00503-2023. doi: 10.1183/23120541.00503-2023.