

Corso “semplice” di fisiopatologia respiratoria

Indispensabile per chi vuole comprendere l’asma e curare bene i bambini che ne sono affetti
3^a puntata

Alfredo Boccaccino

U.O.S. di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria Pediatrica, A.O.R.N. “G. Rummo”, Benevento
aboccac@tin.it

Le Resistenze Respiratorie

Una delle principali modalità di misura dell’elasticità polmonare è quella della resistenza respiratoria (Rrs). Tale misura si effettua senza la necessità di un’espansione forzata, ma con respiro “a volume corrente”, per tale motivo può essere agevolmente praticata anche in età prescolare, a partire dai 3 anni.

La formula che consente di ottenere il valore della Resistenza è determinata dal rapporto tra Pressione e flusso ($Rrs = P/\text{flow}$). Possiamo distinguere vari tipi di Resistenze: 1) delle vie aeree (R_{aw}), 2) del tessuto polmonare (R_L), 3) della gabbia toracica (R_{cw}) e 4) totali (R_{rs}). Nel caso delle R_{aw} il valore della pressione sarà determinato dalla differenza pressoria tra bocca e alveoli ($R_{aw} = P_{\text{mouth}} - P_{\text{alv}}/\text{flow}$).

Il tono della muscolatura liscia bronchiale esercita un effetto importante sul valore delle R_{aw} , infatti un aumento di tale tono indotto da sostanze come la metacolina ne determina un incremento, che il soggetto sano è capace di ridurre, compensando attraverso la profonda inspirazione¹.

Il polmone, in quanto corpo elastico, è in grado di opporsi alle deformazioni indotte dall’abbassamento del diaframma durante l’inspirazione e lo fa eliminando l’aria inspirata e ritornando elasticamente nella sua posizione basale. Il polmone (vie aeree e parenchima) è un corpo elastico imperfetto, incapace di restituire completamente in fase espiratoria, l’energia ricevuta in fase inspiratoria². Un corpo elastico perfetto restituisce l’energia in modo completo. Con il termine resistenza si intende la capacità del sistema di restituire l’energia ricevuta, più la R_{rs} è alta, minore sarà tale capacità. Il polmone possiede una sua resistenza basale definita normale, il cui aumento è indice di ulteriore imperfezione del sistema elastico.

L’elasticità totale del polmone è determinata dalle proprietà dei vari tipi di tessuto che lo compongono: mucosa, cartilagine, muscolo liscio, connettivo. L’infiammazione di tali tessuti determina una modifica dell’elasticità basale che, però può, entro alcuni limiti, essere compensata attraverso una modifica della lunghezza della fibrocellula muscolare liscia (ASM)³. L’infiammazione cronica oltre a danni irreversibili (*remodelling*) determina una riduzione della lunghezza basale dell’ASM e un aumento della sua velocità di contrazione, limitando notevolmente le capacità di compenso, con l’impossibilità di rimediare alle alterazioni elastiche⁴. A risentire in prima istanza di questi effetti saranno le vie aeree di piccolo calibro, poiché le grandi vie aeree presentano un sostegno cartilagineo che riduce notevolmente le variazioni di resistenza, tali variazioni avvengono solo per ostruzioni esagerate o per invaginazioni della membrana posteriore. Le vie aeree più piccole hanno, invece, una minore presenza di cartilagine e sono maggiormente esposte all’azione di forze esterne così come alle variazioni di calibro indotte dalla contrazione della muscolatura liscia.

L’apparato respiratorio è, quindi, un corpo elastico imperfetto a elasticità variabile, la cui unità elastica fondamentale e variabile è la fibrocellula muscolare liscia.

Diagnostica strumentale

Misurare le resistenze respiratorie significa avere una stima diretta delle alterazioni elastiche polmonari, la misura dei flussi e dei volumi (spirometria) darà invece una stima indiretta delle stesse alterazioni tramite il fenomeno della “compressione dinamica delle vie

aeree". Le indagini strumentali hanno lo scopo di svelare il più precocemente possibile tali alterazioni. I metodi per misurare le resistenze respiratorie sono diversi, i più diffusi attualmente sono: la pletismografia corporea (Ptls) che misura le Raw; l'oscillometria forzata (FOT) e a impulsi (IOS) e l'interruzione multipla (Rint), queste ultime misurano le resistenze respiratorie totali (Rrs). FOT e IOS, sono però capaci di fornire elementi tali da poter differenziare i valori delle Rrs centrali da quelle periferiche. Ognuno di questi metodi sfrutta un artificio fisico onde evitare l'invasività della misurazione pressoria attraverso il sondino esofageo. Limite importante di FOT, Rint e IOS è che non consentono alcuna diagnosi differenziale tra sindrome ostruttiva e restrittiva, non utilizzando valutazioni volumetriche del polmone.

L'indice di Tiffaneau (rapporto tra FEV₁ e FVC) è un valore importante nell'ambito della diagnostica differenziale, può essere anche più sensibile del solo FEV₁ nel definire la gravità del quadro asmatico. Infatti se vogliamo graduare la gravità dell'asma è preferibile utilizzare invece che il FEV₁, l'indice di Tiffaneau, le cui variazioni sono maggiormente correlate alle variazioni cliniche⁵.

Il FEV₁ è un indice importante e altamente riproducibile della spirometria, ma non riflettendo quella porzione della curva influenzata maggiormente dall'elasticità polmonare (sforzo-indipendente), può capitare che in alcuni casi non sia di grande aiuto nel monitoraggio della malattia asmatica. I flussi parziali, soprattutto il FEF 50⁶ ed il FEF₂₅₋₇₅ rappresentano un ausilio importante in alcuni casi di asma. Questi

Spirometria

Con la spirometria è possibile collocare il quadro clinico in esame tra: Sindromi ostruttive, Sindromi restrittive e normalità. I valori ottenuti possono essere confrontati con i valori previsti (o predetti) (Fig. 1) o con valori precedenti dello stesso paziente (valutazione longitudinale). La valutazione dei predetti non deve far commettere l'errore di sottostimare un valore apparentemente normale, che se confrontato con valori precedenti denota invece un peggioramento della funzionalità respiratoria. Naturalmente se non si dispone di misurazioni pregresse diviene estremamente importante eseguire almeno un test di broncodilatazione (BD). Infatti se il test di BD è positivo si avrà un'indicazione importante su quale sia il best-FEV₁ per il paziente in esame, quindi il FEV₁ post-BD diventa il valore normale di riferimento per quel paziente.

Fig. 1. Range di normalità dei principali parametri spirometrici.

Parametro valore normale (% pred)	
FVC	> 80%
FEV ₁	> 80%
FEF ₂₅₋₇₅	> 70%
FEV ₁ /FVC	> 83-85%
Test di broncodilatazione positiva se	
FEV ₁	+ 12%
FEF ₂₅₋₇₅	+ 45%



Benevento, Sax americano del 1942 su muro longobardo- Alfredo Bo



Roma, Ponte Sant'Angelo - Stefano Miceli Sopo 

indici sono molto sensibili, poiché possono indicarci un'alterazione iniziale della malattia⁷ e inoltre sono maggiormente correlati all'iperreattività bronchiale⁸, ma per la loro alta variabilità hanno alcune limitazioni, come le seguenti:

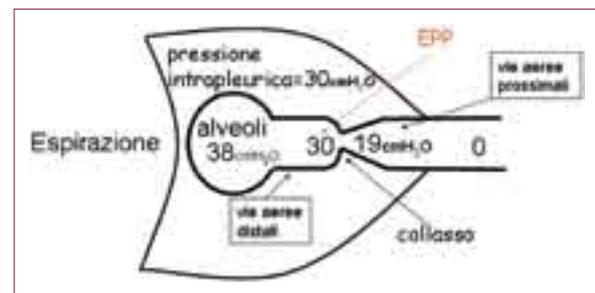
- 1) possono essere presi in considerazione solo nei pazienti con FVC normale (in caso di asma grave vi è un aumento del volume residuo ed un fenomeno di "air trapping" che rende falsamente normali i flussi parziali e determina una riduzione della FVC);
- 2) il limite normale è posto al di sopra del 70% del predetto;
- 3) nel test di Broncodilatazione è considerata variazione significativa un aumento del loro valore "post-BD" superiore al 45%.

Compressione Dinamica delle vie aeree

Le vie aeree prive di sostegno cartilagineo, quindi facilmente collassabili, si trovano tutte circondate da tessuto polmonare, per cui risentono dell'aumentata pressione esercitata al loro esterno durante l'espira-

zione forzata (compressione) e tendono a collassare, creando una riduzione progressiva del flusso. Il punto delle vie aeree nel quale, durante l'espirazione forzata, la pressione interna equivale a quella pleurica è detto *equal pressure point* (EPP) (Fig. 2) e si sposta durante questa fase espiratoria dalle vie aeree centrali a quelle periferiche (compressione dinamica). Le vie

Fig. 2. Compressione delle vie aeree.



Durante la fase espiratoria, nella zona a monte dell'EPP la pressione all'interno delle vie aeree (19 cmH₂O) tende ad essere minore di quella pleurica (30 cmH₂O), per cui si verifica una compressione delle vie aeree (19-30 = -11 cmH₂O). L'EPP si sposta durante le varie fasi espiratorie dalle vie aeree prossimali a quelle distali (compressione dinamica).



Campione, Lago di Garda - Saverio Mirabassi 

aeree che tendono a ostruirsi in seguito alla compressione sono quelle a monte dell'EPP, cioè dove la pressione è inferiore a quella pleurica. Ecco perché i flussi parziali, cioè le velocità relative al 75%, 50% e 25% della capacità vitale forzata rappresentano, a mano a mano che ci si sposta verso la parte finale dell'espiazione, la limitazione al flusso delle vie aeree più distali (piccole vie aeree). La spirometria risente in modo indiretto dell'alterata elasticità polmonare che sfocia in una riduzione del flusso espiratorio, soprattutto nella zona sforzo-indipendente. Proprio su questo caratteristico comportamento della limitazione al flusso è basata la diagnostica spirometrica dell'asma, sia per la riduzione del FFEV₁, che comprende però anche la parte sforzo-dipendente, sia per la riduzione dei flussi parziali (sforzo-indipendenti)⁹.

Interruzioni multiple

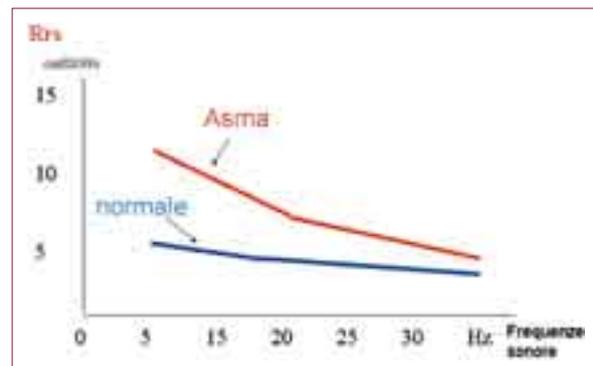
La tecnica dell'interruzione multipla (Rint) si presenta come uno strumento utile nella valutazione della funzionalità respiratoria in bambini in età prescolare. Il bambino respira tranquillamente a volume corrente attraverso un boccaglio ed ha il naso chiuso da uno stringinaso. La tecnica dell'interruzione misura la meccanica respiratoria sulla base delle variazioni di pressione che si verificano alla bocca, in seguito ad una brusca interruzione del flusso, e viene eseguita con uno pneumotacografo ed un sistema d'interruzione del flusso (valvola). Il principio che ne sta alla base è che, durante una breve interruzione (100 millisecondi) del flusso aereo alla bocca a respirazione corrente, la pressione alveolare si mette rapidamente in equilibrio con la pressione alla bocca, che rappresenta così una stima della differenza di pressione che si aveva nelle vie aeree al momento dell'interruzio-

ne. Dividendo questa pressione per il flusso misurato immediatamente prima dell'occlusione (o immediatamente dopo, nella variante "opening"), si ottiene la resistenza misurata con la tecnica dell'interruzione ($R_{int} = P_{mouth}/flow$). Essa rappresenta la resistenza delle vie aeree più una certa parte della resistenza del tessuto polmonare e della parete toracica. Numerose sono già le pubblicazioni in letteratura su questa tecnica che, nella fascia di età fra i tre ed i sei anni, si è dimostrata fattibile e ripetibile, ha una buona correlazione con altre tecniche considerate "gold standard" ed è in grado di individuare le variazioni di calibro delle vie aeree. La recente comparsa in letteratura di valori di riferimento^{10,11} favorisce l'interpretazione clinica della misurazione del Rint.

Oscillometria Forzata

L'Oscillometria Forzata (FOT) è una metodica non invasiva per lo studio e la misurazione delle resistenze respiratorie. Il principio fisico su cui si basa è legato alla possibilità di inviare all'apparato respiratorio, durante la respirazione a volume corrente, un segnale sonoro (onda pressoria). Il segnale ha uno spettro di frequenze prestabilito e viene definito "funzione forzante". Le misurazioni del flusso (V') e della pressione (Prs) alla bocca, fatte contemporaneamente alla sovrapposizione del segnale sonoro, consentono, con l'ausilio del computer, di mettere in relazione i singoli valori delle Resistenze respiratorie (Rrs) con lo spettro di frequenze della Funzione forzante (Fig. 3). La differenza tra IOS e FOT è determinata solo dalla modalità con cui è generata ed inviata l'onda sonora. Altra caratteristica importante è quella di poter differenziare tra incremento delle Rrs centrali o periferiche.

Fig. 3.



La FOT mette in relazione le Rrs misurate alla bocca (ordinate) con le frequenze sonore inviate (ascisse). La linea rossa indica il caso tipico di un bambino con ostruzione di tipo periferico, con un aumento prevalente delle Rrs alle basse frequenze sonore.

La caratteristica del segnale è importante per i calcoli che sono effettuati. L'impulso sonoro è inviato da un altoparlante ed ha uno spettro di frequenza, di solito, compreso tra 4 e 35 Hz. Le Rrs misurate a basse frequenze (4-12 Hz) sono relazionate alle Rrs totali, quelle misurate ad alte frequenze (20-35 Hz) invece solo alle Rrs centrali^{12,13}. Uno dei più grandi vantaggi dell'oscillometria è l'essere sforzo-indipendente, per cui rende attuabile la misurazione anche in soggetti poco collaboranti, come i bambini sotto i sei anni di età. Sarebbe riduttivo, però, pensare che il vantaggio dell'oscillometria è legato solo all'utilizzo nel "non collaborante". In realtà, la possibilità che la metodica offre di avere un parametro del comportamento elastico del polmone, è senz'altro un aspetto da non trascurare. La misurazione avviene "a volume corrente" e non è influenzata da variazioni artificiali indotte dallo sforzo espiratorio¹⁴.

È stato ampiamente dimostrato infatti che, nei test di broncospirazione con espirazione forzata e misurazione del FEV₁, il tono bronchiale è influenzato dallo sforzo espiratorio. Lo sforzo espiratorio ripetuto a breve distanza induce, inoltre, una riduzione dell'ef-

fetto broncodilatante del beta-agonista¹⁵. La semplicità di utilizzo¹⁶ deve tener conto dell'influenza delle vie aeree superiori e della loro compliance. Le accortezze per ovviare a quest'inconveniente ci sono, basta applicarle ed essere rigorosi nell'accettare solo i dati attendibili.

Un saluto finale

Si chiude qui il viaggio attraverso le alterazioni dell'elasticità polmonare ed i modi per individuarle precocemente. Vi chiedo scusa se l'esposizione è stata incompleta, ma il compito di rendere chiari alcuni concetti molto complessi, almeno per noi medici, era arduo e soprattutto la necessità di sintesi non ha favorito sempre la chiarezza dell'esposizione. Spero che comunque sia stato raggiunto lo scopo di far comprendere come la diagnostica dell'asma, spesso affidata solo alla clinica, può arricchirsi di indagini strumentali che favoriscono un'individuazione precoce ed una valutazione quantitativa anche in età prescolare della malattia.



Lipari (Eolie), Cava di pomice - Elisabetta Di Cosimo



Bibliografia

- ¹ Simard B, Turcotte H, Cockcroft DW, et al. *Deep inspiration avoidance and methacholine response in normal subjects and patients with asthma*. Chest 2005;127:135-42.
- ² Tiddens HA, Hofhuis W, Bogaard JM, et al. *Compliance, hysteresis, and collapsibility of human small airways*. Am Respir Crit Care Med 1999;160:1110-8.
- ³ Gunst SJ, Ming-Fang Wu. *Plasticity in skeletal, cardiac, and smooth muscle: selected contribution. Plasticity of airway smooth muscle stiffness and extensibility: role of lengthadaptive mechanisms*. J Appl Physiol 2001;90:741-9.
- ⁴ Fredberg JJ. *Airway obstruction in asthma: does the response to a deep inspiration matter?* Respir Res 2001;2:273-5.
- ⁵ Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, et al. *Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function*. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:426-32.
- ⁶ Bar-Yishay E, Amirav I, Goldberg S. *Comparison of maximal midexpiratory flow rate and forced expiratory flow at 50% of vital capacity in children*. Chest 2003;123:731-5.
- ⁷ Lipworth BJ, Clark DJ. *Effects of airway calibre on lung delivery of nebulised salbutamol*. Thorax 1997;52:1016-23.
- ⁸ Ciprandi G, Cirillo I, Tosca MA, Vizzaccaro A. *Bronchial hyperreactivity and spirometric impairment in polysensitized patients with allergic rhinitis*. Clin Mol Allergy 2004;2:3 (MANCA LA SECONDA PAGINA).
- ⁹ Lebecque P, Kiakulanda P, Coates AL. *Spirometry in the asthmatic child: is FEF25-75 a more sensitive test than FEV1/FVC?* Pediatr Pulmonol 1993;16:19 (MANCA LA SECONDA PAGINA).
- ¹⁰ McKenzie SA, Chan E, Dundas I, et al. *Airway resistance measured by the interrupter technique: normative data for 2-10 year olds of three ethnicities*. Arch Dis Child 2002;87:248-51.
- ¹¹ Lombardi E, Sly PD, Concutelli G, et al. *Reference values of interrupter respiratory resistance in healthy preschool white children*. Thorax 2001;56:691-5.
- ¹² Skloot G, Goldman M, Fischler D, et al. *Respiratory symptoms and physiologic assessment of ironworkers at the World Trade Center disaster site*. Chest 2004;125:1248-55.
- ¹³ Lutchen KR, Gillis H. *Relationship between heterogeneous changes in airway morphometry and lung resistance and elastance*. J App Physiol 1997;83:1192-201.
- ¹⁴ Burns CB, Taylor WR, Ingram RH Jr. *Effects of deep inhalation in asthma: relative airway and parenchymal hysteresis*. J Appl Physiol 1985;59:1590-613.
- ¹⁵ Wang YT, Thompson LM, Ingenito EP, Ingram RH Jr. *Effects of increasing doses of beta-agonists on airway and parenchymal hysteresis*. J Appl Physiol 1990;68:363-8.
- ¹⁶ Delacourt C, Lorino H, Herve-Guillot M, et al. *Use of the forced oscillation technique to assess airway obstruction and reversibility in children*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:730-6.