

Rapporto tra FVC e capacità vitale inspiratoria lenta*

Un marker potenziale per l'ostruzione delle piccole vie aeree

Judith Cohen, MD; Dirkje S. Postma, MD, PhD; Karin Vink-Klooster; Wim van der Bij, MD, PhD; Erik Verschuuren, MD, PhD; Nick H. T. ten Hacken, MD, PhD; Gerard H. Koëter, MD, PhD; W. Rob Douma, MD, PhD

Background: È stato riportato che il rapporto tra FVC e capacità vitale inspiratoria lenta (SVC) riflette l'ostruzione delle piccole vie aeree, ma la sua validità non è ancora chiara. Lo scopo di questo studio è stato di valutare l'applicabilità del rapporto FVC/SVC come marcatore della funzionalità delle piccole vie aeree dopo trapianto polmonare (LTX) nei pazienti con sindrome della bronchiolite obliterante (BOS), che è un disordine in cui l'ostruzione prevalentemente a carico delle piccole vie aeree causa progressiva limitazione del flusso aereo.

Metodi: Il rapporto FVC/SVC è stato analizzato in maniera sia trasversale sia longitudinale in 39 pazienti (26 uomini) con BOS dopo LTX bilaterale (età media, 47 anni; range interquartile [IQR]: dai 35 ai 54 anni) ed in 36 che avevano avuto trapianto polmonare bilaterale senza BOS (14 uomini; età media, 46 anni; IQR, dai 41 ai 53 anni).

Risultati: Il rapporto FVC/SVC diminuiva in maniera significativa durante il follow-up nei pazienti con BOS agli stadi 1 e 2, del 2,2% e 4,4%, rispettivamente, rispetto al basale ($p < 0,001$). Tale diminuzione non era associata in modo significativo con diminuzioni del FEV₁. Il rapporto FVC/SVC risultava invece aumentato, sebbene non significativamente, dell'1,1% nel gruppo in cui la BOS non si era sviluppata, il che è una differenza significativa rispetto alla caduta media del 4,4% nel gruppo in cui si era sviluppata BOS.

Conclusioni: In pazienti con BOS si sono avute piccole ma significative diminuzioni del rapporto FVC/SVC, indipendentemente dai cambiamenti del FEV₁. Considerando i gruppi, il rapporto FEV₁/SVC è in grado di individuare piccoli cambiamenti delle vie aeree. Questi risultati richiedono studi prospettici che determinino la sensibilità del rapporto FVC/SVC nel quantificare la disfunzione delle piccole vie aeree prese singolarmente e nell'ambito di altre malattie delle vie aeree.

(CHEST Edizione Italiana 2007; 4:33-38)

Parole chiave: FVC; capacità vitale inspiratoria; ostruzione delle piccole vie aeree; spirometria

Abbreviazioni: BOS = sindrome bronchiolitica obliterante; FEF_{25-75%} = flusso espiratorio forzato tra il 25% ed il 75% dell'FVC; IQR = range interquartile; LTX = trapianto di polmone; SVC = capacità vitale inspiratoria lenta

Negli ultimi dieci anni, vi è stato un nuovo crescente interesse verso il ruolo delle piccole vie aeree nell'ambito delle malattie polmonari. Le cosiddette *piccole vie aeree* (quelle con un diametro ≤ 2 mm) non sono solo coinvolte nelle classiche malattie delle piccole vie aeree come la bronchiolite obliterante, ma sono anche importanti siti di infiammazione nelle malattie ostruttive delle vie aeree come l'asma e la BPCO.¹ Questo concetto ha portato a ricercare

parametri validi che potessero identificare, quantificare e valutare la patologia delle piccole vie aeree. Le piccole vie aeree sono relativamente inaccessibili e dunque zone difficili da studiare. Le biopsie transbronchiali e le scansioni TC sono state utilizzate per indagare la patologia delle piccole vie aeree. Comunque, queste sono procedure relativamente invasive, onerose e costose; dunque sono da preferire le metodiche non invasive facilmente ripetibili ed idonee per

il follow-up della funzionalità delle piccole vie aeree.

La valutazione della funzione polmonare tramite la spirometria è un valido metodo. L'FVC e la SVC (capacità vitale inspiratoria) sono parametri che possono contenere informazioni valide circa il funzionamento delle piccole vie aeree. I fattori che possono limitare le entità di FVC ed SVC, qualora misurate singolarmente, sono il collasso alveolare, la chiusura delle vie aeree ed il ritorno elastico della parete toracica, che diminuisce con l'età.² Nei pazienti asmatici, è stato descritto che la differenza tra FVC ed SVC è maggiore rispetto ai soggetti di controllo, e può essere utilizzata come indice di collasso delle piccole vie aeree. Questa differenza aumenta ed è tanto maggiore quanto maggiore è l'ostruzione delle vie aeree e quanto più è grave la patologia.^{2,3} Nella ricerca non è stata applicata solo la differenza tra FVC ed SVC ma anche il rapporto tra questi due parametri come indicatori di collasso delle piccole vie aeree ed air trapping (intrappolamento d'aria).^{4,5} Comunque, il rapporto FVC/SVC non è stato ancora del tutto convalidato. I pochi studi che hanno descritto l'utilizzo del rapporto FVC/SVC si sono concentrati su malattie ostruttive delle vie aeree; dunque, non si sa quanto siano coinvolte le piccole vie aeree, dal momento che è stato dimostrato che le vie aeree più grandi contribuiscono in eguale misura all'ostruzione.

Per valutare ulteriormente l'applicabilità del rapporto FVC/SVC come marker della funzionalità delle piccole vie aeree e per minimizzare il contributo del restringimento delle grosse vie aeree, il rapporto FVC/SVC è stato valutato in pazienti con sindrome bronchiolitica obliterante (BOS), che è un tipo di reazione cronica di rigetto che si ha dopo trapianto di polmone (LTX) in cui le piccole vie aeree si obliterano progressivamente portando ad un quadro di ostruzione.⁶ Abbiamo ipotizzato che il rapporto FVC/SVC, se è un parametro valido delle piccole vie aeree, dovrebbe poter individuare i cambiamenti delle piccole vie aeree nei pazienti con BOS e valutarli in un sottogruppo ben definito di pazienti sottoposti a LTX.

*Dai Departments of Pulmonology (Drs. Cohen, Postma, ten Hacken, Koëter, and Douma), Pulmonary Function (Ms. Vink-Klooster), and Lung Transplantation (Drs. van der Bij and Verschuuren), University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands.

Gli autori hanno riferito all'ACCP che non vi è alcun conflitto di interessi significativo con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi potrebbero essere trattati in questo articolo.

Manoscritto ricevuto il 14 giugno 2006; revisione accettata l'8 giugno 2007.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: W. Rob Douma, MD, PhD, Secretariaat Longziekten UMCG, PO Box 30001, 9700 RB Groningen, the Netherlands; e-mail: w.r.douma@int.umcg.nl

(CHEST 2007; 132:1198-1203)

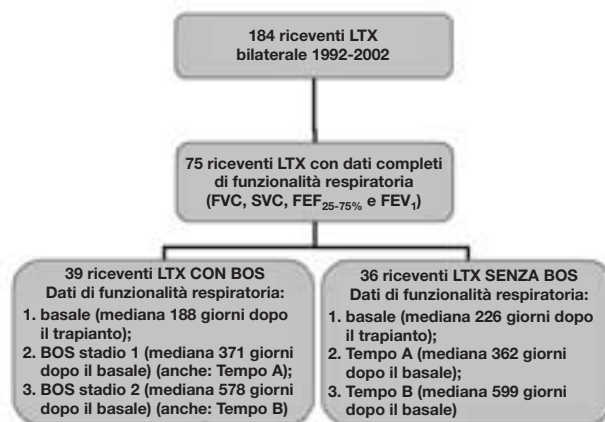


FIGURA 1: Selezione dei soggetti e dati di funzionalità respiratoria.

MATERIALI E METODI

Soggetti

Questo particolare studio comprende l'utilizzo di dati anonimi appartenenti a diversi individui e non coinvolge esplicitamente alcun individuo. In accordo con la legislazione danese, l'analisi dei dati come quella fatta in questo studio non richiede revisione da parte di commissioni etiche locali o centrali.

Tutti i pazienti (n = 184) precedentemente sottoposti a LTX bilaterale tra il 1992 ed il 2002 all'University Medical Centre di Groningen (Groningen, Netherlands) ed in cui si era sviluppata BOS almeno allo stadio 2 sono stati inclusi in questa analisi. I pazienti che si erano sottoposti a LTX unilaterale non sono stati inclusi a causa della possibile interferenza del polmone autologo rimanente coi parametri misurati di funzionalità respiratoria. Trentanove pazienti erano idonei alle analisi ed avevano un insieme completo di dati relativi al follow-up del FEV₁, flusso espiratorio forzato tra il 25% ed il 75% dell'FVC (FEF_{25-75%}), FVC ed SVC (tempo medio di follow-up, dal momento dell'LTX fino alla BOS stadio 2, di 912 giorni; range interquartile [IQR], da 505 a 2181 giorni). Il gruppo di controllo consisteva in 36 pazienti che si erano sottoposti a LTX bilaterale ma in cui non si era sviluppata BOS ad alcuno stadio (Figura 1). La funzionalità polmonare di questi soggetti è stata abbinata in intervalli di tempo col numero mediano di giorni nel gruppo BOS (tempo mediano di follow-up dall'LTX, 824 giorni; IQR, da 809 a 842 giorni).

Tabella 1—Classificazione della BOS*

Stadio BOS	Diminuzione del FEV ₁ rispetto al basale	Diminuzione del FEF _{25-75%} rispetto al basale
0	<10% e	< 25%
0-p (a rischio)	10-19% e/o	> 25%
1	20-34%	NA
2	35-49%	NA
3	> 50%	NA

*I valori basali sono stati determinati in ciascun paziente stabile nel periodo post trapianto in accordo con le raccomandazioni della International Society for Heart and Lung Transplantation.⁸ NA= non applicabili.

Un follow-up routinario clinico e spirometrico è stato effettuato in tutti i pazienti post-LTX. I test routinari di funzionalità respiratoria sono stati effettuati dalle due alle tre volte a settimana durante l'ospedalizzazione e una volta a settimana in day-hospital durante i primi 2 o 3 mesi dopo il trapianto, e le visite sono state effettuate con una frequenza minima di una volta ogni 3 mesi.⁷ Ciascun paziente stabile dopo LTX veniva classificato come BOS allo stadio 0, sulla scorta del FEV₁ di base. Il termine *di base* in questo articolo rappresenta la prima misurazione dopo LTX nei pazienti in fase stabile. Gli stadi progressivi di BOS venivano definiti in base all'aumentato declino del FEV₁ o del FEF_{25-75%} (Tabella 1), in accordo con le raccomandazioni dell'International Society for Heart and Lung Transplantation.⁸ Nel gruppo BOS, è stato calcolato il numero medio di giorni dal momento dell'LTX allo stadio 0 fino al raggiungimento della BOS stadi 1 e 2. Nel gruppo di controllo, che consisteva nei riceventi LTX in cui non si era sviluppata BOS, le valutazioni della funzionalità polmonare sono state selezionate al fine di abbinare intervalli di tempo simili a quelli del gruppo BOS al livello basale e agli stadi successivi di BOS. Questi intervalli di tempo equivalenti sono stati chiamati intervallo di tempo A (ossia l'intervallo di tempo che intercorreva fra BOS stadio 0 e BOS stadio 1 nel gruppo BOS) ed intervallo di tempo B (ossia l'intervallo di tempo tra BOS stadio 0 e BOS stadio 2 nel gruppo BOS). I valori spirometrici sono stati valutati con uno pneumotacografo calibrato quotidianamente (Masterscreen Pneumo o Masterclass IOS; Jaeger; Wurzburg, Germany) e sono stati ottenuti in accordo con le raccomandazioni della European Respiratory Society.⁹ I soggetti non utilizzavano broncodilatatore nell'ambito delle 12 ore precedenti le valutazioni spirometriche.

Analisi statistica

Sono stati valutati i dati di funzionalità polmonare e le caratteristiche basali. I pazienti con BOS allo stadio 0-p (il che indica BOS "a rischio") e BOS allo stadio 3 non sono stati inclusi nell'analisi. La statistica descrittiva è stata applicata alle caratteristiche basali. Le riduzioni di FEV₁, FVC, SVC e del rapporto FVC/SVC rispetto al livello basale sono state interpretate statisticamente in termini di differenze significative mediante il test dei ranghi di Wilcoxon sia nel gruppo BOS che in quello di controllo. Le differenze nelle variabili tra i gruppi con e senza BOS sono state interpretate statisticamente con il test U di Mann-Whitney. Le correlazioni tra i cambiamenti del rapporto FVC/SVC e quelli del FEV₁ e del FEF_{25-75%} sono state calcolate con il test dei ranghi non parametrici di Spearman. Per determinare i fattori prognostici indipendenti dal rapporto FVC/SVC basale, è stata fatta un'analisi di regressione multivariata con algoritmo stepwise. (SPSS, versione 12.0.2 per Windows; SPSS Inc; Chicago, IL).

Rapporto basale FVC/SVC

La Tabella 2 presenta le caratteristiche basali di 39 pazienti in cui si era sviluppato BOS oltre lo stadio 2 e di 36 pazienti in cui non si era sviluppato BOS dopo LTX bilaterale. Vi erano molti più individui di sesso maschile nel gruppo con BOS rispetto al gruppo senza BOS ($p = 0,017$) [Tabella 2]. Non vi erano differenze significative tra il rapporto basale FVC/SVC nei due gruppi, e non vi era alcuna differenza significativa di sesso nel rapporto basale FVC/SVC nell'ambito di ciascun gruppo. La diagnosi precedente all'LTX era paragonabile nei due gruppi. Un modello di regressione multivariata con rapporto basale FVC/SVC considerato come variabile dipendente, ed età del trapianto, sesso ed altezza sia del donatore che del ricevente inseriti come covariabili non hanno rivelato alcun fattore che potesse influenzare in maniera significativa il rapporto basale FVC/SVC.

Diminuzione del rapporto FVC/SVC

Nel gruppi BOS, il rapporto FVC/SVC risultava diminuito significativamente dal livello basale nei pazienti con BOS allo stadio 1 e 2 (Tabella 3). Nel gruppo di pazienti in cui non si era sviluppato BOS, il rapporto FVC/SVC non risultava diminuito significativamente dopo un periodo medio di 362 giorni (tempo A) e 599 giorni (tempo B) rispetto al basale ma risultava addirittura aumentato dell'1,2% e dell'1,1% rispettivamente, anche se non in maniera significativa. Questi intervalli di tempo corrispondono agli intervalli di tempo medio che sono intercorsi dal basale fino ad arrivare allo stadio di BOS 1 e 2 nel gruppo BOS. La diminuzione del rapporto FVC/SVC rispetto al basale era di gran lunga più grande nel gruppo BOS rispetto al gruppo senza BOS [una diminuzione del 2,2% rispetto ad un aumento dell'1,2%, rispettivamente ($p < 0,001$) ed una diminuzione del 4,4% rispetto ad un aumento dell'1,1% ($p < 0,001$), rispettivamente]

Tabella 2—Caratteristiche basali*

Caratteristiche	Pazienti con BOS (n = 39)	Pazienti senza BOS (n = 36)	Valore di p†
Sesso, N.			0,017
Uomo	26	14	
Donna	13	22	
Età al momento del trapianto in anni	47,5 (35,4–53,7)	46,2 (41,2–52,9)	0,671
Età del donatore in anni	38,0 (27,0–43,0)	37,0 (25,5–42,5)	0,709
Altezza del ricevente il trapianto in cm	174 (169–183)	170 (165–177)	0,067
Altezza del donatore del trapianto in cm	180 (170–180)	175 (165–180)	0,058
FEV ₁ basale in L	3,17 (2,59–3,51)	2,87 (2,40–3,64)	0,335
Rapporto FVC/SVC basale in %	100,0 (98,2–100,5)	101,5 (98,8–103,6)	0,069

*I valori vengono forniti come media (IQR), se non indicato diversamente.

†Le differenze statistiche tra i gruppi con BOS e senza BOS sono state analizzate con il test U di Mann-Whitney.

Tabella 3—Parametri di funzionalità respiratoria in pazienti con e senza BOS*

Variabili	Basale (valori assoluti)	Intervalli di tempo, cambiamenti in % rispetto al basale	
		A	B
FEV ₁ in L			
Gruppo con BOS	3,2 (2,6–3,5)	–23,7 (da –22,0 a –26,2)†	–39,0 (da –36,4 a –42,1)†
Gruppo senza BOS	2,9 (2,4–3,6)	3,2 (da –5,5 a 8,9) [NS]	3,0 (da –2,9 a 7,6)‡
FEF _{25-75%} in L/s			
Gruppo con BOS	3,3 (2,4–4,0)	–52,2 (da –44,6 a –61,8)†	–72,4 (da –63,6 a –77,3)†
Gruppo senza BOS	3,6 (2,6–4,5)	–5,5 (da –13,5 a 8,6) [NS]	–7,6 (da –28,3 a –1,9)§
FVC in L			
Gruppo con BOS	3,8 (3,2–4,4)	–9,2 (da –1,0 a –15,8)†	–18,3 (da –8,5 a –25,1)†
Gruppo senza BOS	3,2 (2,8–4,2)	5,7 (da –0,1 a 9,4)†	7,7 (da 2,4 a 12,7)†
SVC in L			
Gruppo con BOS	3,7 (3,1–4,4)	–4,3 (da 3,0 a –13,5)‡	–14,3 (da –3,7 a –21,5)†
Gruppo senza BOS	3,1 (2,7–4,1)	5,4 (da –1,1 a 8,8)§	5,4 (da 2,9 a 11,6)†
Rapporto FVC/SVC in %			
Gruppo con BOS	100,0 (98,2–100,5)	–2,2 (da 0,0 a –6,5)†	–4,4 (da –1,2 a –7,5)†
Gruppo senza BOS	101,5 (98,8–103,6)	1,2 (da –1,6 a 3,0) [NS]	–1,1 (da –1,7 a 2,5) [NS]

*I valori sono forniti in termini di mediana (IQR). L'intervallo di tempo A corrisponde al tempo intercorso dal basale alla BOS stadio 1 (tempo mediano, 371 giorni dopo il basale) nel gruppo BOS e per il gruppo senza BOS con un equivalente intervallo di tempo (tempo mediano, 362 giorni dopo il basale). L'intervallo di tempo B corrisponde al tempo intercorso dal basale alla BOS stadio 2 (tempo mediano, 578 giorni dopo il basale) nel gruppo BOS e per il gruppo senza BOS con un equivalente intervallo di tempo (tempo mediano, 599 giorni dopo il basale). NS= non significativo.

†p = 0,001.

‡p = 0,05.

§p = 0,01.

[Tabella 3, Figura 2]. I rapporti FVC/SVC al tempo A ed al tempo B erano molto più bassi nei pazienti con BOS rispetto ai pazienti senza BOS ($p < 0,001$) [Figura 2]. Nell'ambito del gruppo BOS, il rapporto medio FVC/SVC era molto più basso nei pazienti allo

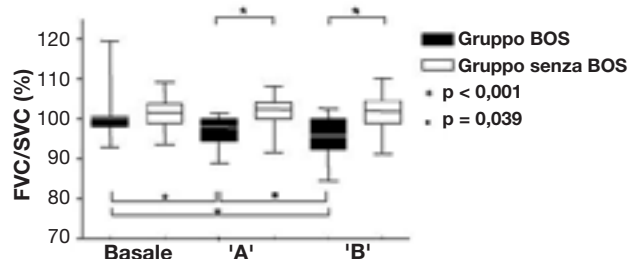


FIGURA 2. Il rapporto FVC/SVC basale, al tempo A e al tempo B. L'intervallo di tempo A corrisponde al tempo intercorso tra il basale alla BOS stadio 1 (tempo mediano, 371 giorni dopo il basale) nel gruppo BOS e per il gruppo senza BOS con un intervallo di tempo equivalente (tempo mediano, 362 giorni dopo il basale). L'intervallo di tempo B corrisponde al tempo intercorso tra il basale e BOS stadio 2 (tempo mediano, 578 giorni dal basale) nel gruppo BOS e per il gruppo senza BOS con un intervallo di tempo equivalente (tempo mediano, 599 giorni dopo il basale). Il rapporto FVC/SVC è di molto inferiore nel gruppo BOS ai tempi A e B ($p < 0,001$ [test U di Mann-Whitney]) rispetto al gruppo senza BOS. All'interno del gruppo BOS, il rapporto FVC/SVC ai tempi A e B è di molto inferiore rispetto al basale [$p < 0,001$ (test dei ranghi di Wilcoxon)]. All'interno del gruppo BOS, il rapporto FVC/SVC al tempo B è di gran lunga inferiore rispetto al rapporto FVC/SVC al tempo A [$p = 0,039$ (test dei ranghi di Wilcoxon)].

stadio BOS 2 rispetto a quelli con BOS allo stadio 1 [96% (IQR, da 92 a 100) vs 98% (IQR, da 94 a 100), rispettivamente; $p = 0,039$]. Nel gruppo senza BOS, il rapporto FVC/SVC non differiva significativamente al tempo A ed al tempo B [102% (IQR, da 100 a 104) vs 102% (IQR, da 99 a 105), rispettivamente]. Sebbene vi fossero molti più uomini nel gruppo BOS rispetto al gruppo senza BOS ($p = 0,017$), la diminuzione del rapporto FVC/SVC per intervalli di tempo non era molto diversa tra uomini e donne ($p > 0,05$) con BOS allo stadio 1 e 2. I valori minimi e massimi del rapporto FVC/SVC in qualsiasi periodo di tempo erano dell'84% e del 114%, rispettivamente, nel gruppo totale di studio. Nei pazienti con BOS allo stadio 1 e 2, la diminuzione del rapporto FEV₁/SVC rispetto al basale non correlava significativamente con la diminuzione del FEV₁ rispetto al basale [$p = 0,079$ ($p = 0,637$) vs $p = 0,079$ ($p = 0,672$), rispettivamente] o col declino del FEF_{25-75%} rispetto al basale [$p = -0,039$ ($p = 0,818$) vs $p = -0,109$ ($p = 0,510$), rispettivamente].

DISCUSSIONE

I nostri dati mostrano che il rapporto FVC/SVC diminuisce in maniera significativa col progredire degli stadi BOS, ed indipendentemente dai cambiamenti del FEV₁. Questi dati nell'insieme indicano che a livello di gruppo il rapporto FVC/SVC serve a valutare i cambiamenti delle piccole vie aeree.

Questo studio è uno dei primi ad indagare le caratteristiche del rapporto FVC/SVC e la sua capacità di riflettere l'ostruzione delle piccole vie aeree. Da quanto ne sappiamo, Wenzel e coll.⁴ sono stati i primi a menzionare l'utilizzo del rapporto FVC/SVC in uno studio bioptico in pazienti con asma grave. Questi Autori hanno dimostrato che quanto minore è il rapporto FVC/SVC tanto più è significativa l'associazione con la presenza di eosinofili nel tessuto polmonare.⁴ In questa popolazione con asma grave, il rapporto FVC/SVC oscillava tra il 71% ed il 100%, range che è diverso da quello che abbiamo dimostrato nella popolazione sottoposta a LTX (range, da 84 a 114%). Sulla base di soli due studi, è difficile poter interpretare questa differenza nei rapporti. L'asma e la BOS sono due diverse malattie delle vie aeree, il che in parte potrebbe spiegare questa differenza nei rapporti FVC/SVC. Sembra plausibile che il contributo delle grosse vie aeree alla limitazione al flusso sia più marcato nei pazienti con asma grave rispetto a quelli con BOS allo stadio 1 e 2, in cui sono coinvolte prevalentemente le piccole vie aeree. Una seconda cosa che possa spiegare la differenza nei rapporti FVC/SVC potrebbe essere che vi siano differenti tipi di infiammazione nei pazienti con asma grave e BOS dopo LTX. Nello studio di Wenzel e coll.,⁴ i pazienti con asma grave ma senza aumento del numero di eosinofili nel tessuto polmonare avevano rapporti FVC/SVC simili a quelli della nostra popolazione BOS (cioè, 97%; range, dall'89 al 100%). Questo potrebbe indicare che l'infiammazione eosinofila in particolare determini il livello del rapporto FVC/SVC più della presenza dell'ostruzione delle piccole vie aeree. Una terza spiegazione potrebbe essere che il numero di recettori potrebbe giocare un ruolo nelle dimensioni del rapporto FVC/SVC. Negli uomini, è stato dimostrato che un'inspirazione profonda stimoli un aumento del numero di recettori nel polmone, il che potrebbe portare broncocostrizione¹⁰ e dunque un rapporto LTC/STC più basso. Nei riceventi LTX, vi è una perdita del numero di recettori polmonari,¹¹ il che potrebbe spiegare perché il rapporto FVC/SVC sia maggiore nei nostri pazienti con BOS dopo LTX rispetto a quelli con asma grave.⁴

Nei pazienti con BOS stadi 1 e 2, la diminuzione del rapporto FVC/SVC non era associata col declino del FEV₁. Ciò potrebbe indicare che il rapporto FVC/SVC, rispetto al FEV₁, rifletta il funzionamento di differenti distretti delle vie aeree. La diminuzione osservata del rapporto FVC/SVC per gli stadi BOS, che è indipendente dalla diminuzione del FEV₁, in combinazione con l'assenza di una diminuzione del rapporto FVC/SVC nel gruppo di controllo supporta l'ipotesi che il rapporto FVC/SVC possa servire come parametro per l'individuazione dei cambiamenti che avvengono nelle piccole vie aeree. Nondimeno,

la riduzione del rapporto FVC/SVC con il progredire della patologia è leggermente inferiore e potrebbe risultare essere troppo piccola per essere considerata attendibile nel monitoraggio delle malattie delle piccole vie aeree in tutti i pazienti presi singolarmente. Sebbene il rapporto FVC/SVC sia un parametro sensibile che potrebbe fornire delucidazioni circa gli stadi di BOS precoci o indefiniti ad un livello individuale, dovrebbe essere valutato ulteriormente in studi futuri.

In questo studio retrospettivo, i pazienti agli stadi 0-p e 3 BOS sono stati esclusi dall'analisi. BOS allo stadio 0-p, che indica "a rischio di BOS", non è stato incluso nell'analisi perché non necessariamente si svilupperà BOS in tutti i pazienti classificati come aventi BOS 0-p. Dunque, in questo gruppo vi potrebbe essere una patologia minima delle piccole vie aeree. Nei pazienti con BOS stadio 3, le grosse vie aeree tanto quanto le piccole potrebbero essere coinvolte in maniera grave, e le infezioni potrebbero giocare un ruolo frequente. Per questi motivi, abbiamo considerato che BOS agli stadi 0-p e 3 non sono stadi peculiari di patologia delle piccole vie aeree, e dunque sono stati considerati stadi non idonei nella valutazione delle caratteristiche del rapporto FVC/SVC. Nondimeno, è possibile che alcuni pazienti con BOS che sono stati valutati in questo studio possano avere un coinvolgimento anche delle grosse vie aeree.

Abbiamo considerato il rapporto FVC/SVC come indice di ostruzione delle piccole vie aeree nei pazienti con BOS, che è una patologia che è definita specialmente da un coinvolgimento delle piccole vie aeree. Si potrebbe porre l'interrogativo su quanto la diminuzione osservata del rapporto FVC/SVC sia dovuta ad ostruzione delle piccole vie aeree o quanto sia semplicemente un risultato logico della diminuzione del FEV₁ dal momento che entrambi i parametri vengono estrapolati dalla stessa manovra di flusso-volume. In tal caso, il rapporto FVC/SVC sarebbe solo una maniera diversa di esprimere in generale l'ostruzione delle vie aeree, invece di riflettere l'ostruzione specifica delle piccole vie aeree. Comunque, i nostri risultati non supportano questa ipotesi. Non vi era alcuna correlazione significativa o rilevante dal punto di vista clinico tra la diminuzione del FEV₁ e la diminuzione del rapporto FVC/SVC, il che sta ad indicare che la diminuzione osservata e clinicamente significativa del rapporto FVC/SVC nella BOS sia indipendente dalla diminuzione del FEV₁. Si potrebbe dire che un limite del nostro studio è che non abbiamo correlato la diminuzione del rapporto FVC/SVC con i cambiamenti di altri parametri al di fuori di quelli funzionali respiratori, come ad esempio i cambiamenti radiologici o patologici che si potrebbero osservare nei pazienti con BOS. Comunque, le attuali linee guida della International Society for Heart

and Lung Transplantation⁸ dicono che la diagnosi di BOS dev'essere basata unicamente sulla diminuzione del FEV₁. Dunque, indipendentemente dai dati radiologici o patologici, la diagnosi di BOS sarebbe valida solo qualora venga osservata una diminuzione del FEV₁. Ciò non andrebbe a cambiare la selezione dei gruppi in questo studio e non andrebbe neanche a cambiarne i risultati. Come detto prima, in assenza di un parametro di importante ostruzione delle piccole vie aeree, la BOS viene ancora classificata tramite l'utilizzo del FEV₁. Negli stadi precoci di sviluppo della BOS, le piccole vie aeree sono all'incirca quelle maggiormente colpite dalla patologia, e ciò spiega perché l'utilizzo del FEF_{25-75%} sia una misura affidabile per la classificazione della BOS stadio 0-p dal momento che il rapporto tra FEF_{25-75%} e le modifiche istologiche non è noto.¹² È possibile che altri parametri delle piccole vie aeree come il rapporto FVC/SVC, qualora venisse comprovata la loro idoneità nell'individuare la patologia delle piccole vie aeree nei singoli pazienti, potrebbero venire utilizzati nel classificare i primi stadi della BOS.

In conclusione, abbiamo valutato per la prima volta l'applicabilità del rapporto FVC/SVC come parametro di ostruzione delle piccole vie aeree in una patologia classica delle piccole vie aeree. Il rapporto FVC/SVC può dimostrare una disfunzione delle piccole vie aeree a livello di un gruppo mettendo a confronto i pazienti con e senza BOS ad un certo periodo di tempo dopo LTX bilaterale. Dal momento che i cambiamenti osservati del rapporto FVC/SVC nell'ambito dell'ostruzione progressiva delle piccole vie aeree erano abbastanza piccoli, sono necessari ulteriori studi prospettici per valutare quanto il rapporto FVC/SVC sia un segnale precoce di una sindrome BOS a livello individuale. Studi futuri dovrebbero valutare quanto il rapporto FVC/SVC potrebbe esse-

re considerato valido come parametro sensibile del coinvolgimento delle piccole vie aeree in questa patologia, così come nell'asma e nella BPCO.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Shaw RJ, Djukanovic R, Tashkin DP, et al. The role of small airways in lung disease. *Respir Med* 2002; 96:67–80
- 2 Chhabra SK. Forced vital capacity, slow vital capacity, or inspiratory vital capacity: which is the best measure of vital capacity? *J Asthma* 1998; 35:361–365
- 3 Chan ED, Irvin CG. The detection of collapsible airways contributing to airflow limitation. *Chest* 1995; 107:856–859
- 4 Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1001–1008
- 5 Postma D. Perspectives for future asthma treatment: the role of small airways. 2004; 73–78
- 6 Estenne M, Hertz MI. Bronchiolitis obliterans after human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:440–444
- 7 Ouwens JP, van der Mark TW, Koeter GH, et al. Bronchiolar airflow impairment after lung transplantation: an early and common manifestation. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21:1056–1061
- 8 Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21:297–310
- 9 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows: report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal; Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16: 5–40
- 10 Meessen NE, van der Grinten CP, Luijendijk SC, et al. Breathing pattern during bronchial challenge in humans. *Eur Respir J* 1997; 10:1059–1063
- 11 Flume PA, Eldridge FL, Edwards LJ, et al. Relief of the “air hunger” of breathholding: a role for pulmonary stretch receptors. *Respir Physiol* 1996; 103:221–232
- 12 Sutherland ER, Martin RJ, Bowler RP, et al. Physiologic correlates of distal lung inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:1046–1050