

L'Oscillometria a impulsi (IOS): nuovo test di funzionalità respiratoria per i bambini con asma

Impulse Oscillometry (IOS): a new lung function test in children with asthma

Pasquale Comberiatì¹, Serena Gracci¹, Maria Elisa Di Cicco¹, Sofia D'Elisio¹, Alvisè Berti², Carlo Lombardi³, Diego Peroni¹, Marcello Cottini⁴

¹ *Pediatria Universitaria, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa*

² *Ospedale Santa Chiara e Dipartimento di Biologia Cellulare, Computazionale e Integrata (CIBio) Università di Trento, Italia*

³ *Unità Allergologia, Immunologia e Malattie Respiratorie, Fondazione Poliambulanza, Brescia, Italia*

⁴ *Ambulatorio di Allergologia e Pneumologia, Bergamo*

Parole chiave: disfunzione delle piccole vie aeree, asma pediatrico, oscillometria a impulsi, spirometria

Key words: small airway dysfunction, children, asthma, impulse oscillometry, spirometry

Riassunto

L'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree che può interessare l'intero albero bronchiale. Recenti evidenze dimostrano che la disfunzione delle piccole vie aeree (o small airway dysfunction, SAD) è un fattore importante nella patogenesi e nell'espressione clinica della malattia. A causa delle difficoltà nella valutazione delle vie aeree periferiche con tecniche non invasive, risulta ancora poco chiaro il ruolo della SAD nell'asma pediatrico, che è invece associato in età adulta. Secondo recenti lavori, le piccole vie aeree sono interessate già nelle prime fasi dell'asma, ma la spirometria, il test convenzionale per la valutazione della funzione polmonare, non esamina in modo sensibile la loro funzione, risultando alterata solo quando la disfunzione periferica diventa molto rilevante. L'infiammazione cronica e la SAD rappresentano fattori di rischio per la persistenza e la gravità dell'asma, lo scarso controllo della malattia e la progressiva riduzione della funzione polmonare con l'età. Identificare e quantificare il coinvolgimento sia delle vie aeree centrali che periferiche risulta pertanto clinicamente molto rilevante per una diagnosi precoce e per ottenere un buon controllo dell'asma, ridurre l'iperreattività bronchiale e monitorare la risposta al trattamento di fondo. Questo articolo descrive le evidenze recenti sul ruolo della SAD nello sviluppo e nel controllo dell'asma pediatrico e valuta il contributo di una nuova tecnica diagnostica disponibile in ambito ambulatoriale, l'oscillometria a impulsi, nella diagnosi precoce di SAD in età prescolare e scolare, nel monitoraggio dell'asma (in associazione alla spirometria) e nella gestione terapeutica.

Abstract

Asthma is a chronic inflammatory airway disease that can affect the entire bronchial tree. There is evidence that ventilation inhomogeneity and small airway dysfunction (SAD) are important factors in the development of asthma. Recent data suggest that small airways are involved from the early stages of the disease in pediatric asthma. Although spirometry is regarded as the conventional pulmonary function test, it is unable to sensitively evaluate small peripheral airways and may become abnormal only when there is a significant burden of asthma. New advanced techniques targeting peripheral airway function have shown that chronic airway inflammation and SAD are risk factors for asthma persistence and severity, worse asthma control, and loss of pulmonary function with age, both in adults and children. Here we outline the latest evidence on the role of SAD in childhood-onset asthma development and control. In addition, we address how the use of a new diagnostic technique available in outpatient settings, namely impulse oscillometry, could help in the early detection of SAD in preschool and school-age asthma and potentially guide asthma treatment and in the absence of risk factors.

Autore corrispondente:

Dr. Pasquale Comberiatì

Pediatria Universitaria, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Ospedale Santa Chiara, Via Roma 67, 56126 Pisa

e-mail: pasquale.comberiatì@gmail.com

Introduzione

L'asma è la malattia cronica più comune nell'infanzia e una delle patologie croniche più frequenti in tutte le età. Anche se può colpire l'intero albero bronchiale, le vie aeree periferiche rappresentano la sede principale di limitazione del flusso aereo [1].

La gravità dell'asma viene solitamente valutata utilizzando la spirometria, il grado di controllo dei sintomi e la frequenza delle riacutizzazioni. I parametri spirometrici abitualmente utilizzati per classificare la malattia sono il volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV1) e il rapporto FEV1/capacità vitale forzata (FEV1/FVC), che, però, generalmente correlano poco con la gravità dell'asma in età pediatrica. La maggior parte dei bambini asmatici presenta infatti un FEV1 normale o quasi normale ($\geq 80\%$ del predetto), indipendentemente dalla gravità della malattia [2]. Inoltre, questi due parametri riflettono principalmente la funzione delle vie aeree centrali, mentre non valutano in modo sensibile le piccole vie aeree, risultando alterati solo quando la disfunzione delle vie aeree periferiche diventa rilevante [3].

Recenti evidenze suggeriscono che la disfunzione delle piccole vie aeree (SAD) possa verificarsi precocemente, prima dell'insorgenza di segni clinici e delle anomalie spirometriche, in particolare della riduzione del FEV1 [4]. Negli ultimi anni sono state sviluppate tecniche diagnostiche più sensibili della spirometria nell'identificare la SAD

in adulti e bambini asmatici, e che attualmente sono disponibili in ambito ambulatoriale, quali l'oscillometria a impulsi (IOS).

La disfunzione delle piccole vie aeree

Le piccole vie aeree sono definite come vie aeree con diametro interno <2 mm, prive di supporto cartilagineo, che si estendono dalla VIII generazione alla periferia dell'albero bronchiale. Sono state a lungo considerate la "zona tranquilla o silenziosa" del polmone, perché in condizioni normali il loro contributo alla resistenza complessiva delle vie aeree è minimo [5].

La maggior parte delle anomalie strutturali caratteristiche dell'asma è stata rilevata con tecniche invasive nelle grandi vie aeree, ma negli ultimi anni è stato sempre più riconosciuto il ruolo della SAD. È stato infatti descritto il coinvolgimento delle piccole vie aeree in soggetti asmatici andati incontro a autopsia, resezione chirurgica o, soprattutto negli ultimi decenni, broncoscopia. Alcuni dati suggeriscono inoltre un'infiammazione ed un rimodellamento più marcati nelle piccole vie aeree rispetto alle grandi vie aeree [6]. Inoltre, negli adulti, la SAD si correla ad una maggiore iperreattività bronchiale, un peggior controllo dell'asma e a un maggior numero di riacutizzazioni [7]. Allo stesso modo, nei bambini, la SAD si associa a infiammazione delle vie aeree, iperreattività bronchiale, rischio di sviluppo di asma persistente, riacutizzazioni, perdita del controllo, maggior gravità, resistenza agli steroidi, broncospasmo indotto dall'esercizio fisico e perdita di funzione polmonare con l'età [6]. Nonostante la rilevanza clinica della SAD nell'asma, essa è stata scarsamente riconosciuta fino agli anni recenti, soprattutto perché non valutabile con le misure convenzionali della funzione polmonare, come la spirometria e la pletismografia [8].

Recentemente sono stati però sviluppati diversi test sofisticati, attualmente disponibili anche a livello ambulatoriale, che possono differenziare meglio, rispetto alla spirometria, la SAD dall'ostruzione delle grandi vie aeree, anche se nessuno di essi è completamente e direttamente rappresentativo della funzione delle piccole vie aeree [8].

Valutazione della disfunzione delle piccole vie aeree nei bambini: spirometria vs oscillometria a impulsi

Spirometria convenzionale

Secondo le linee guida internazionali sull'asma, la spirometria rimane il metodo di scelta nella valutazione della funzione polmonare. Tuttavia, i parametri spirometrici abitualmente utilizzati, ovvero il FEV1 e il rapporto FEV1/FVC, riflettono principalmente la variabilità dell'ostruzione delle vie aeree centrali e non consentono una valutazione sensibile delle piccole vie aeree [9]. Inoltre, in età prescolare solitamente i bambini non riescono ad eseguire la spirometria, in quanto richiede manovre espiratorie forzate riproducibili, ottenibili solo con un buon grado di collaborazione.

Il flusso espiratorio forzato medio tra il 25% e il 75% della FVC (FEF25-75%) è l'indice spirometrico tradizionalmente utilizzato per valutare l'ostruzione delle vie aeree periferiche, in quanto meno dipendente dallo sforzo rispetto al FEV1. Una sua riduzione si associa a maggior gravità dell'asma e sembra rappresentare un fattore di rischio per la persistenza dei sintomi nei bambini asmatici [10].

Sebbene il FEF25-75% possa essere un marker più sensibile di ostruzione di piccole e medie vie aeree rispetto al FEV1, non è però specifico nell'i-

dentificare la limitazione del flusso aereo nelle piccole vie aeree e l'elevato coefficiente di variabilità può limitarne la sua capacità di rilevare il mancato controllo dell'asma. Inoltre, la relazione tra FEF25-75% coi sintomi dell'asma ed il rischio di riacutizzazioni non è indipendente dal FEV1. Sembra quindi più probabile che il FEF25-75% indichi la funzione sia delle vie aeree centrali che di quelle periferiche, e la sua utilità, indipendentemente dal FEV1 o FEV1/FVC, è ancora dibattuta [11].

Oscillometria a impulsi

L'IOS è una tecnica semplice e non invasiva per calcolare l'impedenza (che indica la forza di opposizione di un circuito al passaggio di un impulso) del sistema toraco-polmonare, sfruttando l'applicazione di un'onda pressoria sinusoidale durante la respirazione a volume corrente. L'impedenza respiratoria (Z) comprende la Resistenza respiratoria (R), cioè l'energia richiesta per propagare l'onda pressoria attraverso le vie aeree e la Reattanza respiratoria (X), che riflette le proprietà visco-elastiche delle vie aeree periferiche [4,11]. Le misurazioni oscillometriche vengono eseguite respirando a volume corrente, rendendo questa tecnica utile per i pazienti non in grado di eseguire la spirometria, compresi i bambini a partire dai 3 anni di età. L'IOS misura R e X a frequenze diverse, con segnali a bassa frequenza (5 Hz) che raggiungono le vie aeree periferiche e segnali ad alta frequenza (20 Hz) che raggiungono al contrario solo le vie aeree centrali.

La Tabella 1 riporta i parametri misurati dall'IOS e gli attuali valori di riferimento. In caso di ostruzione delle vie aeree periferiche l'IOS mostra: a) un valore di R più elevato a 5Hz (R5) rispetto a quello misurato a 20Hz (R20), espresso anche come incremento della differenza R5-R20; b) una riduzione del valore di X misurato a 5Hz (X5) a causa dell'iperinflazione e della perdita del ritorno elastico, normalmente più significativo nelle piccole vie aeree; c) un'elevata frequenza di risonanza (Fres; corrispondente alla frequenza alla quale, in condizioni normali, le forze elastiche sono uguali alle proprietà di inerzia delle piccole vie aeree); d) aumento dell'area di reattanza (AX; corrispondente all'area sotto la curva di reattanza delimitata da Fres e X5), a causa di valori negativi di X5 e dell'aumento di Fres. Attualmente i valori di riferimento disponibili per R5 e X5 sembrano appropriati, mentre sono ancora in fase di definizione i valori di riferimento per R5-R20 e AX, sia basali che dopo broncodilatazione. Recentemente sono stati recentemente pubblicati gli standard tecnici raccomandati per l'esecuzione dell'IOS [12], per guidare i produttori e gli utilizzatori dei diversi dispositivi disponibili in commercio, che restano però ancora difficili da paragonare tra di loro.

Disfunzione delle piccole vie aeree e rischio di sviluppare asma

To e colleghi [13] hanno riscontrato che gli adulti con asma persistente fin dall'infanzia erano più frequentemente atopici, avevano maggiore incidenza di asma grave, una peggior funzione polmonare, e una maggior prevalenza di SAD, evidenziata da ridotti valori di FEF75%, rispetto agli adulti con asma ad esordio in età adulta. Ciò suggerirebbe che le vie aeree periferiche dei bambini potrebbero essere più sensibili ai processi infiammatori.

Uno studio di coorte prospettico ha mostrato che la presenza di SAD a 16 anni di età, definita dall'indice oscillometrico R5-R20, era associata alla presenza di asma persistente nell'adolescenza, ma non a una storia di *wheezing* transitorio nell'infanzia [14].

Tabella 1. Parametri dell'oscillometria a impulsi (IOS) e attuali valori di riferimento (modificata da voce bibliografica n.4)

| Parametro | Simbolo | Descrizione | Valori di riferimento basali | Valori indicativi di broncodilatazione significativa* |
|-------------------------|---------|---|--|---|
| Impedenza respiratoria | Zrs | Impedenza = resistenza + reattanza | | |
| Resistenza respiratoria | Rrs | Resistenza vie aeree + parenchima + parete toracica | | |
| | R5 | Resistenza alla frequenza di 5 Hz = resistenza di vie aeree prossimali e distali | R5 normale se \leq 150% del predetto | Riduzione del 40% o più in R5 |
| | R20 | Resistenza alla frequenza di 20 Hz = resistenza delle vie aeree prossimali | R20 normale se \leq 150% del predetto | |
| | R5-R20 | Valore di R5 - Valore di R20 = resistenza delle piccole vie aeree | Non stabilito ma incremento suggestivo di elevate resistenze delle piccole vie aeree ** | |
| Reattanza respiratoria | Xrs | Proprietà elastiche + di inerzia di vie aeree + parenchima polmonare | | |
| | X5 | Reattanza alla frequenza di 5 Hz Valori aumentati suggestivi di ostruzione delle piccole vie aeree | Alterato se X5 > 150% del predetto | Aumento del 50% o più in X5 |
| Frequenza di risonanza | Fres | Frequenza alla quale forze elastiche = forze di inerzia; X = 0 Valori aumentati suggestivi di ostruzione delle vie aeree periferiche | Adulti: Normale < 12 Hz Alterato > 20 Hz Bambini: Normale < 20-25 Hz Alterato > 25 Hz | |
| Area di reattanza | AX | Area sotto la curva di reattanza delimitata da Fres e X5 Valori aumentati suggestivi di ostruzione delle vie aeree periferiche | Non definiti ma valori aumentati sono suggestivi di ostruzione delle vie aeree periferiche | Riduzione dell'80% o più in AX*** |

* Valori riportati nella voce bibliografica n° 12.

** Il valore basale R5-R20 è considerato elevato e suggestivo di ostruzione delle vie aeree periferiche, se è maggiore del 30% nei bambini.

*** Studi precedenti hanno riportato una grande variabilità nella definizione del valore di AX post-broncodilatazione in grado di identificare una broncodilatazione significativa, con valori che vanno da > 29,1% nei bambini a > 40% negli adulti (vedi voci bibliografiche 6 e 11).

In uno studio longitudinale che ha coinvolto bambini con una storia di ricovero per bronchiolite nell'infanzia, i parametri oscillometrici misurati in età prescolare erano in grado di predire i risultati spirometrici nella prima adolescenza, con una correlazione significativa soprattutto tra la riduzione di X5 e FEV1 o FVC sia al basale che post-broncodilatazione [15].

In un altro studio longitudinale, sia l'indice clinico predittivo di asma (*asthma predictive index*) che l'alterazione della funzione polmonare (misurata con IOS e con un test da sforzo) in età prescolare, sono risultati in grado di predire lo sviluppo di sintomi di asma e la necessità di terapia asmatica durante l'adolescenza. Tuttavia, solo le alterazioni dell'IOS (in particolare di R5 al basale) sono state in grado di predire la persistenza di un'alterata

funzionalità polmonare in età adolescenziale. Ciò indica come l'IOS sia uno strumento completo e obiettivo per la diagnosi di asma prescolare, da associare alla storia clinica [16].

Infine, Skylogianni e colleghi [17] hanno recentemente dimostrato che la presenza di SAD, identificata da variazioni significative di R5 e X5 post-broncodilatazione, precedeva lo sviluppo di asma nei bambini in età scolare con rinite allergica intermittente moderata-grave. In questo studio, infatti, la presenza di SAD durante le riacutizzazioni di rinite allergica è risultato il più efficace fattore predittivo di insorgenza di asma nei successivi 5 anni di follow-up, dimostrandosi superiore rispetto a tutte le misurazioni spirometriche.

Prevalenza della disfunzione delle piccole vie aeree nell'asma pediatrico

La SAD è un elemento caratteristico dell'asma persistente negli adulti, con una prevalenza che va dal 50% a oltre il 90% a seconda della misura fisiologica utilizzata per valutarla [7].

Recenti evidenze mostrano che, anche nell'asma pediatrico, le piccole vie aeree di conduzione rappresentano una localizzazione importante della malattia, sin dalle sue prime fasi. In una recente analisi trasversale su bambini e adolescenti con asma moderata-grave, la presenza di SAD nei soggetti con malattia non controllata era del 69-73% se veniva utilizzata l'IOS (X5), rispetto al 35-50% se veniva utilizzato la spirometria (FEF 25-75%) ($p < .05$). Sempre in questo studio, negli asmatici ben controllati l'IOS ha identificato la presenza di SAD nel 20% dei bambini <12 anni e nel 45% degli adolescenti, rispetto allo 0-10% individuati dall'indice spirometrico FEF25-75% ($p < .05$). Questi risultati suggeriscono che l'IOS è più sensibile nell'identificare la SAD e il rischio di perdita di controllo dell'asma rispetto al FEF25-75% [18]. Nello studio di coorte neonatale BAMSE, gli adolescenti con asma allergico mostravano la presenza di SAD, misurata con gli indici spirometrici R5-R20 e AX, livelli aumentati di ossido nitrico bronchiale (FeNO; marker di infiammazione bronchiale allergica) ed eosinofilia nel sangue periferico, rispetto ai loro coetanei sani. Sempre in questo studio, il gruppo di asmatici non allergici non aveva evidenza di SAD, nonostante un FEV1/FVC ridotto, suggerendo che la compromissione delle vie aeree periferiche negli adolescenti con asma allergico potrebbe essere correlata all'infiammazione eosinofila [19].

Influenza della disfunzione delle piccole vie aeree sul controllo dell'asma nei bambini

L'infiammazione persistente delle piccole vie aeree è stata recentemente identificata tra i principali fattori che contribuiscono ad uno scarso controllo dell'asma, sia negli adulti che nei bambini [11].

I bambini in età prescolare con asma non controllata mostrano maggiore evidenza di SAD (misurata dai parametri oscillometrici X5, AX, R5-R20) e livelli di FeNO più elevati rispetto ai loro coetanei con asma controllata [20]. Nei bambini in età prescolare con asma lieve-moderata in terapia con corticosteroidi inalatori (CSI), l'IOS si è dimostrata utile per identificare i bambini a rischio di riacutizzazione asmatica nelle 8-12 settimane successive, con un cut-off ottimale di AX di 37,435 cmH₂O/L [21]. Nei bambini piccoli con asma intermittente, durante i periodi senza sintomi e terapia la presenza di SAD (R5) si associava ad un maggior rischio di future riacutizzazioni rispetto

al FEV1 e al risultato del test di provocazione bronchiale con metacolina, suggerendo l'importanza del riconoscimento di SAD in questi bambini [22]. Shi e colleghi [23] hanno riscontrato che anche i bambini in età scolare con asma lieve-moderata controllata erano ad alto rischio di riacutizzazioni nelle successive 8-12 settimane in caso di presenza di SAD all'IOS basale (AX, R5-R20). Recentemente, Galant e colleghi [24] hanno dimostrato che la presenza di SAD, definita dai valori oscillometrici di riferimento disponibili (in particolare per X5), è sistematicamente associata al rischio di asma non controllata nei bambini, indipendentemente dal livello di terapia e etnia. Un precedente studio aveva dimostrato che né FEV1 né FEF25-75% erano efficaci nel rilevare l'asma scarsamente controllato nei bambini quanto gli indici oscillometrici [25]. Lavori recenti confermano che i parametri oscillometrici di SAD (R5, X5 e AX), sia basali che dopo broncodilatazione, risultano superiori nel predire il rischio di riacutizzazione asmatica rispetto alle misure spirometriche (FEV1 e FEF25-75%) [60, 61], sebbene la combinazione di questi due tecniche aumenti l'accuratezza prognostica [26].

Influenza della disfunzione delle piccole vie aeree sul trattamento dell'asma

Le attuali linee guida sull'asma raccomandano di stabilire il livello di terapia sulla base del controllo dei sintomi e della spirometria [27]. Tuttavia, molteplici evidenze sia negli adulti che nei bambini mostrano come le misurazioni spirometriche siano scarsamente correlate con il controllo dell'asma e con la gravità della malattia [28,29]. La SAD fornisce la descrizione di un fenotipo funzionale che frequentemente sfugge alla spirometria convenzionale, e che può influenzare il controllo e la gravità dell'asma. Il riconoscimento precoce della SAD e un trattamento mirato potrebbero pertanto ridurre il numero di bambini con asma non controllata e riacutizzazioni frequenti.

La maggior parte dei trattamenti inalatori per l'asma non raggiunge sufficientemente le piccole vie aeree, e ciò contribuisce all'inefficacia di CSI nel sottogruppo di pazienti con asma refrattario. Un approccio terapeutico diverso, come ad esempio l'impiego dei CSI con particelle extra-fini potrebbe essere più indicato per gli asmatici con predominanza di SAD. Le formulazioni di CSI extrafini hanno un diametro aerodinamico mediano di massa (MMAD) inferiore rispetto alle formulazioni di CSI tradizionale (circa 1-1,5 μm vs 3-4 μm), che ne consente una maggiore deposizione polmonare (50-60% vs 10-20%). Tuttavia, attualmente in Italia le formulazioni extra-fine non sono prescrivibili in età pediatrica. Sono necessari studi clinici randomizzati per valutare nei bambini asmatici con SAD la sicurezza e l'efficacia dei CSI extrafini, che negli studi osservazionali si sono dimostrati in grado di ridurre le riacutizzazioni e migliorare il controllo dell'asma [30].

L'identificazione della SAD potrebbe essere rilevante anche nel monitoraggio della risposta agli attuali trattamenti per l'asma. È stato infatti dimostrato che il FEF25-75% può rilevare in modo più sensibile del FEV1 la risposta alla broncodilatazione con tiotropio nei bambini con asma non grave [31]. Soprattutto i bambini con asma grave resistente alla terapia potrebbero beneficiare di una valutazione più sofisticata della funzione polmonare, che includa i nuovi test diagnostici per la SAD. Di grande interesse risulta infatti l'applicazione di nuovi test diagnostici per la SAD come l'IOS nel documentare e monitorare l'effetto di nuovi farmaci biologici nei bambini con asma grave, come già mostrato negli adulti trattati con l'anticorpo monoclonale anti-IL-5 mepolizumab [32].

Conclusioni

Nonostante la disponibilità di terapie efficaci, nella vita reale un'importante percentuale di asmatici rimane scarsamente controllata. Considerando le evidenze attualmente disponibili sull'impatto della SAD sul controllo dell'asma, la sua valutazione routinaria dovrebbe far parte della gestione dei bambini con asma, in associazione alla spirometria. La IOS può essere utilizzata per rilevare l'ostruzione delle vie aeree, sia negli adulti che nei bambini, con risultati paragonabili e complementari a quelli della spirometria [33]. Nei bambini asmatici, come negli adulti, l'IOS può essere più sensibile della spirometria nell'identificare la compromissione delle vie aeree periferiche e nel prevedere perdita di controllo e riacutizzazioni future [4]. I valori di riferimento disponibili per R5 e X5 sembrano appropriati, ma sono necessari ulteriori dati per definire i valori di riferimento per R5-R20 e AX.

Risulta quindi prioritario implementare l'accesso a test diagnostici non invasivi a misura di bambino, in grado di valutare la funzione di piccole e grandi vie aeree e la presenza di infiammazione bronchiale, per integrare la spirometria, oggi ampiamente accessibile, e aiutare il clinico nella personalizzazione delle strategie di trattamento dell'asma.

Bibliografia

- 1 Burgel PR. The role of small airways in obstructive airway diseases. *Eur Respir Rev.* 2011;20(119):23-33.
- 2 Comberiati P, Spahn JD, Paull K, Faino A, Cherniack R, Covar RA. Lung mechanical properties distinguish children with asthma with normal and diminished lung function. *Clin Exp Allergy.* 2020;50(4):453-462.
- 3 Cosio M, Ghezzi H, Hogg JC, Corbin R, Loveland M, Dosman J, Macklem PT. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N Engl J Med.* 1978 ;298(23):1277-81
- 4 McDowell KM. Recent Diagnosis Techniques in Pediatric Asthma: Impulse Oscillometry in Preschool Asthma and Use of Exhaled Nitric Oxide. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019;39(2):205-219
- 5 Di Cicco M, Kantar A, Masini B, Nuzzi G, Ragazzo V, Peroni D. Structural and functional development in airways throughout childhood: Children are not small adults. *Pediatr Pulmonol.* 2021 Jan;56(1):240-251
- 6 Cottini M, Lombardi C, Berti A, Comberiati P. Small-Airway Dysfunction in Pediatric Asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021 (Epub ahead of print.)
- 7 Postma DS, Brightling C, Baldi S, Van den Berge M, Fabbri LM, Gagnatelli A, Papi A, Van der Molen T, Rabe KF, Siddiqui S, Singh D, Nicolini G, Kraft M; ATLANTIS study group. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2019;7:402-16.
- 8 McNulty W, Usmani OS. Techniques of assessing small airways dysfunction. *Eur Clin Respir J.* 2014; 17;1
- 9 Scichilone N, Battaglia S, Olivieri D, Bellia V. The role of small airways in monitoring the response to asthma treatment: what is beyond FEV1? *Allergy.* 2009;64:1563-9.
- 10 Rao DR, Gaffin JM, Baxi SN, Sheehan WJ, Hoffman EB, Phipatanakul W. The utility of forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity in predicting childhood asthma morbidity and severity. *J Asthma.* 2012;49(6):586-92
- 11 Galant SP, Komarow HD, Shin HW, Siddiqui S, Lipworth BJ. The case for impulse oscillometry in the management of asthma in children and adults. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(6):664-671.
- 12 King GG, Bates J, Berger KI, Calverley P, de Melo PL, Dellacà RL, Farré R, Hall GL, Ioan I, Irvin CG, Kaczka DW, Kaminsky DA, Kurosawa H, Lombardi E, Maksym GN, Marchal F, Oppenheimer BW, Simpson SJ, Thamrin C, van den Berge M, Oostveen E. Technical standards for respiratory oscillometry. *Eur Respir J.* 2020 Feb 27;55(2):1900753
- 13 To M, Tsuzuki R, Katsube O, Yamawaki S, Soeda S, Kono Y, Honda N, Kano I, Haruki K, To Y. Persistent Asthma from Childhood to Adulthood Presents a Distinct Phenotype of Adult Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(6):1921-1927.e2
- 14 Hallberg J, Thunqvist P, Schultz ES, Kull I, Bottai M, Merritt AS, Chiesa F, Gustafsson PM, Melén E. Asthma phenotypes and lung function up to 16 years of age—the BAMSE cohort. *Allergy.* 2015;70(6):667-73
- 15 Lauhkonen E, Riikonen R, Törmänen S, Koponen P, Nuolivirta K, Helminen M, Toikka J, Korppi M. Impulse oscillometry at preschool age is a strong predictor of lung function by flow-volume spirometry in adolescence. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(5):552-558.
- 16 Lajunen K, Kalliola S, Kotaniemi-Syrjänen A, Sarna S, Malmberg LP, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Abnormal lung function at preschool age asthma in adolescence? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(5):520-526
- 17 Skylogianni E, Triga M, Douros K, Bolis K, Priftis KN, Fouzas S, Anthracopoulos MB. Small-airway dysfunction precedes the development of asthma in children with allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2018;46(4):313-321.
- 18 Tirakitsoontorn P, Crookes M, Fregeau W, Pabelonio N, Morphew T, Shin HW, Galant SP. Recognition of the peripheral airway impairment phenotype in children with well-controlled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(6):692-698
- 19 Hallberg J, Ballardini N, Almqvist C, Westman M, van Hage M, Lilja G, Bergström A, Kull I, Melén E. Impact of sensitization and rhinitis on inflammatory biomarkers and lung function in adolescents with and without asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30(1):74-80
- 20 Zeng J, Chen Z, Hu Y, Hu Q, Zhong S, Liao W. Asthma control in preschool children with small airway function as measured by IOS and fractional exhaled nitric oxide. *Respir Med.* 2018;145:8-13

- 21 Zheng S, Hu Y, Chen Z, Wang M, Liao W. Predicting asthma exacerbation by impulse oscillometry evaluation of small airway function and fractional exhaled nitric oxide in preschool children. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(7):1601-1607
- 22 Schulze J, Biedebach S, Christmann M, Herrmann E, Voss S, Zielen S. Impulse oscillometry as a predictor of asthma exacerbations in young children. *Respiration.* 2016;91(2):107-114
- 23 Shi Y, Aledia AS, Galant SP, George SC. Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):718-23
- 24 Galant SP, Fregeau W, Pabelonio N, Morphew T, Tirakitsoontorn P. Standardized IOS Reference Values Define Peripheral Airway Impairment-Associated Uncontrolled Asthma Risk Across Ethnicity in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(8):2698-2706
- 25 Shi Y, Aledia AS, Tatavoosian AV, Vijayalakshmi S, Galant SP, George SC. Relating small airways to asthma control by using impulse oscillometry in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:671-8
- 26 Kreetapirom P, Kiewngam P, Jotikasthira W, Kamchaisatian W, Benjaponpitak S, Manuyakorn W. Forced oscillation technique as a predictor for loss of control in asthmatic children. *Asia Pac Allergy.* 2020;10(1):e3
- 27 Global Initiative for Asthma (GINA) Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2020 (Accessed on June 3rd). Available at <https://ginasthma.org/ginareports/>
- 28 Sullivan PW, Ghushchyan WH, Marvel J, Barrett CY, Fuhlbrigge A. Association between pulmonary function and asthma symptoms. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2319-25
- 29 Comberlati P, McCormack K, Malka-Rais J, Spahn JD. Proportion of Severe Asthma Patients Eligible for Mepolizumab Therapy by Age and Age of Onset of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(8):2689-2696.e2
- 30 van Aalderen WM, Grigg J, Guilbert TW, Roche N, Israel E, Martin RJ, Colice G, Postma DS, Hillyer EV, Burden A, Thomas V, von Ziegenweidt J, Price D. Small-particle Inhaled Corticosteroid as First-line or Step-up Controller Therapy in Childhood Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(5):721-31.
- 31 Szeffler SJ, Goldstein S, Vogelberg C, Bensch GW, Given J, Jugovic B, Engel M, Moroni-Zentgraf PM, Sigmund R, Hamelmann EH. Forced Expiratory Flow (FEF25-75%) as a Clinical Endpoint in Children and Adolescents with Symptomatic Asthma Receiving Tiotropium: A Post Hoc Analysis. *Pulm Ther.* 2020
- 32 Antonicelli L, Tontini C, Marchionni A, Lucchetti B, Garritani MS, Bilò MB. Forced oscillation technique as method to document and monitor the efficacy of mepolizumab in treating severe eosinophilic asthma. *Allergy.* 2020;75:433-478
- 33 Lundberg B, Melén E, Thunqvist P, Mikael N, Hallberg J. Agreement between spirometry and impulse oscillometry for lung function assessment in 6-year-old children born extremely preterm and at term. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(10):2745-53