

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

PROVE DI FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA

La valutazione della funzionalità respiratoria
nel bambino non collaborante

La misura della funzionalità respiratoria
in età prescolare

La spirometria nel bambino collaborante

La valutazione dei Volumi Polmonari Statici
nella Patologia Respiratoria e nelle patologie
extra-polmonari

La diffusione alveolo-capillare in età pediatrica
I test di iperreattività bronchiale

Le prove da sforzo in età pediatrica

Pulsiossimetria ed emogasanalisi:
la base della fisiopatologia respiratoria

Rinomanometria in età pediatrica
e studio della funzione nasale

La misura dell'ossido nitrico espirato:
applicazioni cliniche

Un articolo "patchwork":
cosa dovrebbero leggere i pediatri



INDICE

Editoriale

Editorial

Renato Cutrera, Giancarlo Tancredi, Stefania La Grutta

La valutazione della funzionalità respiratoria nel bambino non collaborante

Lung function tests in uncooperative children

Ferdinando Savignoni, Francesca Landolfo, Claudia Columbo, Flaminia Calzolari, Andrea Dotta

La misura della funzionalità respiratoria in età prescolare

Lung Function Tests in preschool children

Grazia Fenu, Claudia Calogero, Alfredo Boccaccino, Enrico Lombardi

La spirometria nel bambino collaborante

Spirometry in cooperating children

Stefania La Grutta, Giuliana Ferrante

La valutazione dei Volumi Polmonari Statici nella Patologia Respiratoria e nelle patologie extra-polmonari

Lung Volumes in Respiratory Pathology and its applications in extra-pulmonary diseases

Marcello Verini, Paola Di Filippo, Salvatore Cazzato.

La diffusione alveolo-capillare in età pediatrica

Diffusion Lung Capacity in children

Massimo Pifferi, Vincenzo Ragazzo, Maria Di Cicco

I test di ipereattività bronchiale

Bronchial hyperreactivity test

Laura Tenero, Carlo Capristo, Giorgio Piacentini

Le prove da sforzo in età pediatrica

Exercise tests in children

Giancarlo Tancredi, Valeria Tromba, Renato Cutrera, Giulia Cafiero, Attilio Turchetta.

Pulsiossimetria ed emogasanalisi: la base della fisiopatologia respiratoria

Pulse oximetry and blood gas analysis: the bases of respiratory pathophysiology

Aleksandar Veljkovic, Elvira Rizza, Cristiana Tinari, Elisabetta Bignamini

Rinomanometria in età pediatrica e studio della funzione nasale

Pediatric rhinomanometry and nasal functionality study

Anna Maria Zicari, Anna Rugiano, Francesca Occasi, Giovanna De Castro, Marzia Duse

Pneumologia Pediatria

Volume 16, n. 62 - giugno 2016

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)
Luigi Terracciano (Milano)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)
Filippo Bernardi (Bologna)
Alfredo Boccaccino (Misurina)
Attilio L. Boner (Verona)
Mario Canciani (Udine)
Carlo Capristo (Napoli)
Fabio Cardinale (Bari)
Salvatore Cazzato (Bologna)
Renato Cutrera (Roma)
Fernando M. de Benedictis (Ancona)
Fulvio Esposito (Napoli)
Mario La Rosa (Catania)
Massimo Landi (Torino)
Gianluigi Marseglia (Pavia)
Fabio Midulla (Roma)
Luigi Nespoli (Varese)
Giorgio L. Piacentini (Verona)
Giovanni A. Rossi (Genova)
Giancarlo Tancredi (Roma)
Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore
Via Cisterna dell'Olio 6b
80134 Napoli
e-mail: editore@gianninispa.it
www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi Srl
e-mail: info@centercongressi.com
Napoli

Realizzazione Editoriale e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA
Napoli

© Copyright 2015 by SIMRI
Finito di stampare nel mese di febbraio 2016

**La misura dell'ossido nitrico espirato (FENO):
applicazioni cliniche** 72

*Measurement of exhaled nitric oxide (FENO): clinical
applications*

Mario Barreto, Anna Prete, Maria Pia Villa

Contributo Speciale 78

*Un articolo "patchwork": cosa dovrebbero leggere i pediatri
A patchwork paper: what pediatricians should read*

Andrew Bush

Traduzione a cura di Maria Elisa Di Cicco

La misura dell'ossido nitrico espirato: applicazioni cliniche

Measurement of exhaled nitric oxide: clinical applications

Mario Barreto, Anna Prete, Maria Pia Villa

UOC di Pediatria, Ospedale Sant'Andrea, Dipartimento NESMOS, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università "Sapienza", Roma

Corrispondenza: Mario Barreto **email:** mario.barreto@uniroma1.it

Riassunto: La concentrazione frazionale di ossido nitrico nell'aria espirata (FE_{NO}) rispecchia il grado d'infiammazione delle vie aeree, in particolare quella eosinofila e, poiché non invasiva, la sua misurazione è utile nell'inquadramento clinico del bambino con sintomi respiratori ricorrenti. L'elevata sensibilità del FE_{NO} a vari stimoli, in particolare a quelli allergenici o infettivi, così come alla terapia antiinfiammatoria, lo rendono particolarmente utile nel monitoraggio del bambino asmatico con fenotipo eosinofilo. Nonostante siano stati proposti valori soglia di FE_{NO} indicativi di presenza/assenza di infiammazione, la grande variabilità della misura impone cautela nell'interpretazione dei risultati ottenuti dal singolo paziente. Il FE_{NO} , utilizzato come complemento ai criteri clinici e funzionali, offre la possibilità di ottimizzare la gestione del bambino asmatico. Ulteriori studi sono necessari per stabilire l'utilità del *biomarker* in altre patologie respiratorie.

Parole chiave: Ossido nitrico espirato, infiammazione delle vie aeree, asma, atopia, bambini.

Summary: The fractional concentration of exhaled nitric oxide (FE_{NO}) reflects the degree of airway inflammation, especially that eosinophilic. Since non-invasive, its measurement is useful for clinical assessment of children with recurrent respiratory symptoms. The high sensitivity of FE_{NO} to various stimuli, in particular those allergenic or infectious, as well as to anti-inflammatory therapy, make it particularly useful in monitoring the asthmatic child with eosinophilic phenotype. Although FE_{NO} threshold values as indicative of the presence/absence of inflammation have been proposed, the great variability of its measurement requires caution in interpreting the results obtained from the single patient. FE_{NO} , used as a complement to clinical and functional criteria, could optimize the asthmatic child's management. Further studies are needed to determine the usefulness of this biomarker in other respiratory diseases.

Key words: Exhaled nitric oxide, airway inflammation, asthma, atopy, children.

INTRODUZIONE

L'ossido nitrico (NO) è un radicale libero essenziale per diverse funzioni organiche, quali la broncodilatazione, la vasodilatazione, la neurotrasmissione e l'immunità (1). La presenza del NO contribuisce al normale funzionamento dell'apparato respiratorio e la concentrazione frazionale di esso nell'aria espirata (FE_{NO}) è influenzata da diversi processi patologici e, per questo, la sua quantificazione ha destato un notevole interesse scientifico nelle ultime decadi.

La produzione di NO deriva dall'ossidazione dell'L-arginina mediante l'attività enzimatica delle ossido-nitrico-sintetasi, di cui due costitutive (endoteliale: eNOs e neuronale: nNOs), e una inducibile (iNOs), localizzata nell'epitelio delle vie aeree, ma anche in cellule endoteliali del muscolo liscio, dei neutrofili e dei macrofagi. Gli enzimi costitutivi possono essere stimolati da vari mediatori, ad esempio acetilcolina, bradichinina, istamina e leucotrieni. L'attività della nNOs nelle fibre non-adrenergiche e non colinergiche permette il rilassamento della muscolatura bronchiale prevenendone l'ostruzione (1). A differenza degli enzimi costitutivi, la iNOs è stimolata da numerosi fattori quali tossine, allergeni ed infezioni. La sua attività è, pertanto, legata all'azione di mediatori e di cellule infiammatorie, in particolare di quelle eosinofile. L'eccesso di produzione di NO porta ad un accumulo di derivati quale il perossinitrito, molecola ossidante in grado di potenziare l'infiammazione (1). La concentrazione di NO, presente

nello spazio endobronchiale, rappresenta un equilibrio dinamico tra il tasso di diffusione del radicale attraverso l'epitelio delle vie aeree verso il lume e il suo tasso di riassorbimento da parte dei capillari alveolari. Le concentrazioni misurate alla bocca, ossia il FE_{NO} , dipendono dal flusso espiratorio: a flussi bassi predominano le forze diffusive (dai bronchi al lume e dal lume agli alveoli), a flussi alti predominano le forze convettive. A maggior flusso espiratorio, corrisponde un aumento della diluizione endobronchiale dell'NO, per effetto delle basse concentrazioni di NO alveolare (2).

LA MISURAZIONE DEL FE_{NO}

Sulla base delle precedenti considerazioni, la misurazione del FE_{NO} richiede un flusso espiratorio costante, idealmente 50 ml/s, immediatamente dopo un'inspirazione a capacità polmonare totale.

È necessaria, inoltre, una pressione espiratoria costante di almeno 5 cmH₂O per chiudere il palato molle ed evitare la contaminazione da parte dell'aria proveniente dal naso, molto più ricca di NO (2). Tali manovre espiratorie singole possono essere eseguite dalla maggior parte dei bambini di età superiore ai 6 anni; idealmente, le manovre espiratorie di circa 4 secondi, con un *plateau* di almeno 2 secondi, sono sufficienti per l'analisi in tempo reale da parte di strumenti a chemiluminescenza o elettrochimici (2). In pazienti meno collaboranti è stato proposto l'utilizzo di resistori, al fine di ridurre la variabilità del flusso espiratorio intorno al valore di 50 ml/s.

La misurazione del FE_{NO} *off-line* prevede manovre espiratorie singole, come sopra descritto, campionando il gas espirato in sacche di materiale non reattivo per la successiva analisi in laboratorio (3). Nei lattanti sono descritte misurazione del FE_{NO} a volume corrente o durante manovre passive di funzionalità respiratoria, di uso non routinario (2).

La misurazione standard del FE_{NO} , mediante espirazione singola al flusso di 50 ml/s e pressione >5 cmH₂O, può essere ripetuta a intervalli non inferiori a 1 minuto e i livelli di FE_{NO} ottenuti, idealmente da 3 misurazioni, non devono differire tra loro di oltre il 10% (2). Misurazioni seriali a diversi flussi, ad esempio 50, 150 e 250 ml/s, possono essere utilizzate per calcolare il flusso massimo di NO dalle vie aeree ($J'awNO$) e la concentrazione di NO a livello alveolare ($CaNO$) mediante varie tecniche analitiche (2, 4). Sebbene elevati livelli di $CaNO$ siano stati associati a morbilità e mancato controllo dell'asma (4), esso risulta difficilmente applicabile nella pratica clinica, considerate la complessità della sua misurazione e l'alto grado di cooperazione che le manovre richiedono. La misurazione del FE_{NO} a flusso standard (50 ml/s) resta senz'altro la più semplice da eseguire nella pratica clinica. Le misurazioni del FE_{NO} richiedono condizioni di riposo, poiché l'attività fisica o la precedente esecuzione di test di funzionalità respiratoria, come spirometria e misurazione delle pressioni massimali, alterano notevolmente le misure (5). L'attendibilità delle misurazioni dipende, inoltre, dalle condizioni ambientali del laboratorio, dalla qualità delle manovre, dal tipo di apparecchiature e dal loro corretto utilizzo (2).

I valori del FE_{NO} possono essere influenzati da numerosi fattori quali l'età, il genere, l'etnia, la presenza di infezioni respiratorie e l'atopia, in particolare durante l'esposizione all'allergene, al fumo di sigaretta e/o ad altri inquinanti ambientali, o dopo l'ingestione di alimenti ricchi di nitrati (2, 6). Elevati valori di FE_{NO} si trovano nei bambini atopici sensibilizzati ad allergeni *indoor*, quale l'acaro della polvere (7). L'atopia, in particolar modo se associata a eosinofilia tissutale o ematica (8), determina uno spiccato innalzamento dell'NO, il che suggerisce uno stato di infiammazione in atto durante l'esposizione all'allergene.

POTENZIALI APPLICAZIONI CLINICHE

Le indicazioni cliniche alla misurazione del FE_{NO} sono state definite nelle linee guida della *American Thoracic Society* (6) e sono le seguenti:

- inquadramento eziologico dei sintomi respiratori;
- identificazione del fenotipo eosinofilo dell'asma;
- stima della risposta ai farmaci anti-infiammatori, in particolare ai corticosteroidi per via inalatoria;
- rilevazione di un valore basale di FE_{NO} durante la stabilità clinica, utile per il successivo monitoraggio dell'asma persistente;
- indicazione della necessità di modifica della terapia anti-infiammatoria: incremento (*step up*), riduzione (*step down*) e sospensione;
- valutazione dell'aderenza ai farmaci anti-infiammatori;
- stima dell'influenza dello stato infiammatorio sullo scarso controllo dell'asma, in presenza di altri fattori, quali la rinosinusite, il reflusso gastroesofageo, l'ansia, l'obesità e la persistente esposizione all'allergene.

FE_{NO} nella diagnosi di asma

La diagnosi di asma è clinica e mentre i test di funzionalità respiratoria supportano tale diagnosi, documentando la pervietà delle vie aeree e il loro grado di reattività (la broncoreversibilità e la broncoprovocazione), la misurazione del FE_{NO} può valutarne l'infiammazione, specie di tipo eosinofilo, mentre appare poco utile nella diagnosi di altri fenotipi di asma. Tuttavia, i valori "normali" ottenuti da popolazioni sane sono molto variabili; pertanto si preferisce utilizzare valori soglia piuttosto che valori di riferimento. Nei bambini, valori di FE_{NO} al di sotto di 20 ppb, suggeriscono che la presenza di infiammazione eosinofila delle vie aeree è poco probabile; per contro, valori al di sopra di 35 ppb sono fortemente suggestivi di tale infiammazione, mentre valori intermedi (25-35 ppb) vanno interpretati con cautela. È da notare, inoltre, che valori al di sotto di 20 ppb possono essere rilevati in soggetti asmatici ed atopici con un buon controllo clinico (in terapia anti-infiammatoria, in particolare quella steroidea) oppure in assenza di esposizione all'allergene. È utile sottolineare che valori di $FE_{NO} > 35$ ppb sono comuni nel bambino asmatico atopico libero da terapia antiinfiammatoria in corso di stimolo allergenico (6, 8), ma non sono infrequenti nell'atopico non asmatico. Bisogna ricordare, inoltre, che i livelli di FE_{NO} non sono sempre associati alla presenza/assenza di sintomi, pertanto la loro interpretazione deve essere legata all'insieme di dati clinici e funzionali del paziente. Una recente metanalisi su 25 studi, di cui 4 pediatrici, che includeva 3983 soggetti, ha dimostrato l'utilità di questo *biomarker* nel supporto diagnostico dell'asma, con una sensibilità del 72% e una specificità del 78% nella popolazione totale, e con un *diagnostic odds ratio* (DOR) del 15.9%. I valori dei DOR risalgono al 21.4% nei soggetti con asma non trattato e al 31.4% in quelli con tosse cronica, se si esegua un'analisi per sottogruppi (9).

FE_{NO} e risposta alla terapia antinfiammatoria

Un'importante utilità del FE_{NO} deriva dalla stretta relazione che esiste tra infiammazione eosinofila delle vie aeree e risposta alla terapia corticosteroidica. Diversi studi hanno dimostrato come elevati valori di FE_{NO} hanno un maggior valore predittivo della risposta agli steroidi rispetto alle misurazioni di funzionalità respiratoria, quali i valori spirometrici basali, le variazioni del PEF, la risposta bronchiale al beta₂-agonista e la broncoreattività alla metacolina (6). Per contro, i pazienti asmatici con valori di FE_{NO} persistentemente bassi o "normali", hanno probabilmente un fenotipo diverso, ad esempio di tipo neutrofilico, e potrebbero giovare di altre terapie come gli anti-leucotrieni (6). Altri aspetti che riguardano l'utilità clinica di valori soglia alti (>35 ppb) o bassi (<20 ppb), sono sostenuti da studi che, utilizzando simili valori soglia, hanno evidenziato una relazione tra alti valori di FE_{NO} e aumentato rischio di esacerbazione dell'asma (6, 10). Valori elevati di FE_{NO} , in pazienti in terapia corticosteroidica, sono indice di scarsa aderenza alla terapia oppure di tecniche inalatorie inadeguate (6). Comunque, alcuni pazienti con buon controllo terapeutico possono mantenere elevati valori di FE_{NO} , per l'influenza di molteplici fattori oltre all'infiammazione eosinofila e/o alla spiccata azione di sintetasi costitutive, resistenti ai farmaci antiinfiammatori (6). Per contro, bassi valori di FE_{NO}

nel soggetto asmatico suggeriscono un adeguato controllo clinico e la possibilità di ridurre il dosaggio dei corticosteroidi (11). Poiché la maggior parte di questi studi sono stati eseguiti in pazienti con asma lieve o moderata, l'applicabilità di simili valori soglia non appare appropriata per i soggetti con asma grave.

FE_{NO} e risposta bronchiale all'esercizio fisico

Un altro particolare aspetto, che riguarda i pazienti asmatici in età pediatrica, è l'utilità del FE_{NO} come predittivo della *exercise-induced bronchoconstriction* (EIB). Poiché un'eccessiva risposta bronchiale all'esercizio fisico riflette un mancato controllo dell'asma, la misurazione del FE_{NO} che, a differenza del test da sforzo può essere ripetuta in ogni controllo, potrebbe essere utile non solo per il follow up della malattia, ma anche per mettere in atto misure preventive, consentendo così al bambino una normale partecipazione alle attività sportive. Alcuni studi supportano l'utilità del FE_{NO} nel discriminare soggetti con normale risposta bronchiale all'esercizio fisico da quelli con EIB, purchè si tenga conto dei fattori che ne influenzano la misurazione come l'atopia e la terapia corticosteroidica. Tali studi hanno evidenziato che valori di FE_{NO} inferiori a 20-25 ppb in pazienti non trattati e a 12-16 ppb in pazienti in terapia steroidea, presentano un elevato valore predittivo negativo per la presenza di EIB (NPV 75-100%). Non vi sono, invece, evidenze certe sul valore predittivo positivo del FE_{NO} elevato (12). I valori di FE_{NO} tendono a diminuire durante la risposta bronchiale all'esercizio fisico. Tale diminuzione non è strettamente correlata al grado di ostruzione bronchiale, e questo fa supporre che la caduta post-esercizio dei livelli di FE_{NO} sia dovuta a meccanismi inibitori neuronali piuttosto che alla riduzione della superficie dell'epitelio delle vie aeree conseguente all'ostruzione (13). L'analisi delle frazioni prossimali e distali dell'NO nelle vie aeree (J'awNO e CaNO), utilizzata in recenti studi, potrebbe migliorare la comprensione dei meccanismi di scambio dinamico dell'NO nelle vie aeree ed identificare i soggetti a rischio di EIB (12).

FE_{NO} e monitoraggio dell'asma

Le misurazioni seriate del FE_{NO} durante il percorso terapeutico del singolo paziente hanno un potenziale vantaggio clinico rispetto alle misurazioni isolate. Non è ancora ben stabilito di quanto i livelli di FE_{NO} dovrebbero variare per avere un significato clinico. Sarebbe, comunque, ragionevole utilizzare il *personal best* nel controllo del singolo individuo dal momento che esiste un'ampia variabilità individuale (14), anche se tali variazioni devono comunque considerarsi in funzione dei valori soglia della clinica e della terapia in corso. Abbiamo rilevato che nei bambini asmatici non trattati con steroidi per via inalatoria, durante un soggiorno in montagna, la variazione del FE_{NO} ripetuto a distanza di 7 giorni (coefficiente di ripetibilità, 2 SD) era molto superiore rispetto a quella dei pazienti trattati (20.8 vs 3.0 ppb); tuttavia i loro livelli massimi si sono mantenuti vicini alla soglia di 35 ppb e non sono comparsi sintomi respiratori (15). Bassi valori di FE_{NO} possono autorizzare la riduzione o addirittura la sospensione della terapia steroidea e, a conferma di ciò, in uno studio su bambini con asma stabile non si sono verificate ricadute dopo la sospensione della terapia ed i valori di FE_{NO} si sono mantenuti al di sotto di 22 ppb per 2-4 settimane (11). Mentre le variazioni del FE_{NO} entro i valori soglia corrispondono a un buon controllo dell'asma, l'interpretazione dell'incremento oltre i valori soglia, che suggerirebbe una transizione da buon controllo a perdita di controllo della malattia, è ancora controversa. Alcuni studi suggeriscono che tale incremento dovrebbe raggiungere il 40-50% del valore soglia con variazioni, in taluni casi, di oltre il 140% (6). Nonostante ciò, nei bambini si considera significativo un incremento del FE_{NO} di almeno il 20% oltre il valore soglia di 20 ppb (6).

FE_{NO} e gestione terapeutica dell'asma

Diversi studi hanno esaminato il potenziale ruolo del FE_{NO} nella guida alla terapia dell'asma in pazienti pediatrici e, a tale scopo, sono stati valutati vari indicatori di controllo dell'asma, quali l'utilizzo di farmaci, il numero e il tipo di esacerbazioni, gli eventi avversi, il declino del FEV₁, i punteggi clinici per il controllo della malattia e della qualità di vita, l'assenteismo scolastico e

altri. Le due più recenti revisioni sistematiche hanno rilevato che la terapia guidata dai livelli di FE_{NO} tende a ridurre le esacerbazioni (16, 17) ma anche ad incrementare l'utilizzo di medicinali (16), sebbene per nessuno di questi indicatori si sia raggiunta la significatività statistica. Le revisioni sistematiche concordano pertanto sulla difficoltà di interpretazione dei risultati ottenuti, probabilmente per eccessive differenze metodologiche e per i diversi algoritmi utilizzati (6, 16, 17).

Utilità clinica del FE_{NO} in condizioni cliniche diverse dall'asma

Negli ultimi anni il FE_{NO} è stato valutato in condizioni cliniche diverse dall'asma. Alti livelli del biomarker sono stati rilevati in pazienti con bronchiolite obliterante (18, 19), particolarmente in corso di malattia instabile (18), mentre bassi livelli sono stati rilevati in pazienti con polmonite, bronchiectasie e tubercolosi (19). La ricorrenza delle polmoniti in bambini asmatici è stata associata a bassi valori di FE_{NO} , suggerendo in tali pazienti un'inflammazione neutrofilica, anziché eosinofila (20). Nei pazienti con bronchiectasie secondarie a fibrosi cistica o a discinesia ciliare primitiva, i livelli di FE_{NO} risultano ancora più bassi rispetto a quelli che si rilevano nei pazienti con bronchiectasie associate ad altre condizioni cliniche (21). Questa differenza suggerirebbe l'utilità del FE_{NO} nell'indagine eziopatogenetica delle bronchiectasie, in aggiunta alla ben riconosciuta utilità della misurazione dell'NO nasale nell'inquadramento diagnostico della discinesia ciliare primitiva (21, 22).

Nella fibrosi cistica i ridotti livelli di FE_{NO} sono stati attribuiti a vari fattori quali:

- minore produzione di NO da parte delle NOs inducibile e costitutiva;
- inibizione competitiva delle NOs mediata dalla dimetilarginina asimmetrica;
- aumento del catabolismo dell'NO;
- effetto barriera delle secrezioni e ridotta superficie epiteliale conseguente all'ostruzione bronchiale (21).

Sebbene in questi pazienti sia stata dimostrata una ulteriore riduzione del FE_{NO} dopo terapia corticosteroidica e un aumento dopo terapia antibiotica, non risulta ancora ben definito il ruolo di questo biomarker nel loro monitoraggio clinico (21).

In aggiunta alle precedenti patologie, si rilevano bassi livelli di FE_{NO} anche nell'ipertensione polmonare e nella displasia broncopolmonare (21). Nei bambini in età scolare con broncodisplasia, che spesso presentano sintomi molto simili all'asma, bassi livelli di FE_{NO} e una mancata broncorisposta al beta-2 agonista si mostrano complementari nel loro inquadramento diagnostico (23). Nonostante la numerosità degli studi sul FE_{NO} in diverse condizioni cliniche, non esiste, al momento, un consenso sul suo utilizzo clinico nella diagnosi e nel monitoraggio delle patologie polmonari diverse dall'asma.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Ricciardolo FL. *Multiple roles of nitric oxide in the airways*. Thorax 2003; 58:175-182.
- (2) American Thoracic Society Documents. *ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005*. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 912-930.
- (3) Barreto M, Villa MP, Martella S, et al. *Off-line exhaled nitric oxide measurements in children*. Pediatr Pulmonol 2001; 32: 159-167.
- (4) Puckett JL, Taylor RW, Leu SY, et al. *Clinical patterns in asthma based on proximal and distal airway nitric oxide categories*. Respir Res. 2010; 11-47.
- (5) Barreto M, Villa MP, Montesano M, et al. *Reduced exhaled nitric oxide in children after testing of maximal expiratory pressures*. Pediatr Pulmonol 2006; 41: 141-145.
- (6) Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. *An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications*. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 602-615.

- (7) Barreto M, Villa MP, Martella S, et al. *Exhaled nitric oxide in asthmatic and non-asthmatic children: Influence of type of allergen sensitization and exposure to tobacco smoke.* *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 247-256.
- (8) Barreto M, Villa MP, Monti F, et al. *Additive effect of eosinophilia and atopy on exhaled nitric oxide levels in children with or without a history of respiratory symptoms.* *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 52-58.
- (9) Guo Z, Wang Y, Xing G, et al. *Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide in asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective studies.* *J Asthma* 2016; 53: 404-412.
- (10) Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, et al. *Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission.* *Thorax* 2005; 60: 215-218.
- (11) Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, et al. *Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children.* *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1077-1082.
- (12) Barreto M, Zambardi R, Villa MP. *Exhaled nitric oxide and other exhaled biomarkers in bronchial challenge with exercise in asthmatic children: current knowledge.* *Paediatr Respir Rev* 2015; 16: 68-74.
- (13) Barreto M, Villa MP, Olita C, et al. *8-Isoprostane in exhaled breath condensate and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children and adolescents.* *Chest* 2009; 135: 66-73.
- (14) Smith AD, Cowan JO, Taylor DR. *Exhaled nitric oxide levels in asthma: personal best versus reference values.* *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 714-718.
- (15) Barreto M, Rennerova Z, Montesano M, et al. *Variations in exhaled nitric oxide in children with asthma during a 1-week stay in a mountain village sanatorium.* *J Asthma* 2008; 45:453-458.
- (16) Gomersal T, Harnan S, Essat M, et al. *A systematic review of fractional exhaled nitric oxide in the routine management of childhood asthma.* *Pediatr Pulmonol* 2016; 51: 316-328.
- (17) Lu M, Wu B, Che D, et al. *FeNO and asthma treatment in children: a systematic review and meta-analysis.* *Medicine* 2015; 94: e.347
- (18) Brugière O, Thabut G, Mal H, et al. *Exhaled NO may predict the decline in lung function in bronchiolitis obliterans syndrome.* *Eur Respir J* 2005; 25: 813-819.
- (19) Kelekçi S, Sen V, Yolbas I, et al. *FeNO levels in children with asthma and other diseases of the lung.* *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 3078-3082.
- (20) Barreto M, Bonafoni S, Barberi S. et al. *Does a Parent-Reported History of Pneumonia Increase the Likelihood of Respiratory Symptoms Needing Therapy in Asthmatic Children and Adolescents?* *J Asthma* 2011; 48: 714-720.
- (21) Malinovschi A, Ludviksdottir D, Tufvesson E. et al. *Application of nitric oxide measurements in clinical conditions beyond asthma.* *Eur Clin Respir J* 2015; 2: 28517.
- (22) Manna A, Montella S, Maniscalco M, et al. *Clinical application of nasal nitric oxide measurement in pediatric airway diseases.* *Pediatr Pulmonol* 2015; 50: 85-99.
- (23) Baraldi E, Bonetto G, Zacchello F. et al. *Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation.* *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 68-72.