

## L'ossido nitrico esalato

Vittorio Romagnoli, Gaia Martelli, Alice Falcioni, Alessandro Volpini

SOD Pediatria, Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione "G. Salesi", A.O.U. delle Marche

**Corrispondenza:** Vittorio Romagnoli **e-mail:** vittorio.romagnoli@ospedaliriuniti.marche.it

L'ossido nitrico (NO) è un radicale libero con un ruolo essenziale in diverse funzioni fisiologiche quali broncodilatazione, vasodilatazione, neurotrasmissione ed immunomodulazione. La produzione di NO deriva dall'ossidazione dell'L-arginina mediante l'attività enzimatica delle ossido-nitrico-sintetasi, di cui due costitutive (endoteliale e neuronale), ed una inducibile (iNOs), quest'ultima localizzata nell'epitelio delle vie aeree, nelle cellule endoteliali del muscolo liscio, nei neutrofilo e nei macrofagi. La iNOs può essere stimolata da numerosi fattori quali tossine, allergeni ed infezioni, e la sua attività è legata all'azione di mediatori e cellule infiammatorie, in particolare cellule eosinofile.

La concentrazione frazionale di NO nell'aria espirata (FeNO, ossido nitrico esalato) è influenzata da diversi processi patologici e la sua misurazione ha destato notevole interesse scientifico nelle ultime decadi con conseguenti molteplici potenziali applicazioni cliniche. L'European Respiratory Society (ERS) e l'American Thoracic Society (ATS) hanno pubblicato *statements* congiunti sulla standardizzazione dei metodi di misurazione del FeNO in età pediatrica, di cui il più recente nel 2005 (ATS/ERS Recommendations, Am. J Respir. Crit. Care Med. 2005;171:912–930), descrivendo le metodiche più appropriate per le diverse fasce di età in base al diverso grado di collaborazione del paziente. La misurazione del FeNO, essendo flusso-dipendente, richiede un flusso espiratorio costante, idealmente 50 ml/s, ed una pressione espiratoria costante, di almeno 5 cmH<sub>2</sub>O, per chiudere il palato molle ed evitare la contaminazione da parte dell'aria proveniente dalla cavità nasale, molto più ricca di NO. Delle metodiche descritte da ERS/ATS, riportate in Tabella 1, che possono essere sia "on-line" (con misurazione *real time* e risultato immediato) che "off-line" (con campionamento del gas espirato in sacche di materiale non reattivo per successiva analisi in laboratorio), le più utilizzate sono tre: (1) la metodica del respiro singolo che prevede, dopo un'inspirazione a capacità polmonare totale (TLC), una espirazione a flusso costante di almeno 4 secondi, con un plateau di almeno 2 secondi, per bambini di età < 12 anni, od una espirazione a flusso costante di almeno 6 secondi, con un plateau di almeno 3 secondi, per bambini di età > 12 anni; (2) la metodica in respiro spontaneo a flusso controllato in cui il bambino respira regolarmente e ad una frequenza normale in un boccaglio collegato ad una valvola con dei resistori, manuali od automatici, che mantengono il flusso espiratorio intorno ai 50 ml/s; (3) le metodiche a flusso non controllato, respiro singolo o *tidal breathing*, in cui il gas espirato viene raccolto tramite una maschera facciale (orale od oro-nasale) con manovre semplici e non invasive che però, essendo senza controllo del flusso, forniscono dati variabili in base alle variazioni del flusso espiratorio.

Un riscontro di elevati valori di FeNO si associa tipicamente ad atopica, in particolar modo se associata ad eosinofilia tissutale o ematica, suggerendo stato di infiammazione eosinofila in atto. Numerosi sono però i fattori in grado di influenzare la misura del FeNO, quali l'età, il genere, l'etnia, la presenza di infezioni respiratorie, l'esposizione al fumo di sigaretta e/o ad altri inquinanti ambientali, l'ingestione di alimenti ricchi di nitrati. Le misurazioni del FeNO richiedono inoltre condizioni di riposo, poiché l'attività fisica o la precedente esecuzione di test di funzionalità respiratoria, possono alterare significativamente le misure.

Le potenziali applicazioni cliniche della misurazione del FeNO sono descritte nelle linee guida ATS (Dweik RA., et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011;184:602–615) e possono essere riassunte in: inquadramento eziologico dei sintomi respiratori; identificazione del fenotipo eosinofilo dell'asma; stima della probabilità di risposta a farmaci anti-infiammatori, in particolare agli steroidi inalatori; monitoraggio e follow-up dell'asma persistente; indicazione all'eventuale necessità di *step-up*, *step-down* o sospensione della terapia anti-infiammatoria; valutazione dell'aderenza ai farmaci anti-infiammatori; valutazione dell'influenza dello stato infiammatorio nello scarso controllo di un asma gravato da comorbidità. Uno schema generale per l'interpretazione dei valori di FeNO in diversi contesti clinici è suggerito nelle linee guida ATS pubblicate nel 2011, e riportato in Tabella 2. In aggiunta, le recenti linee guida ERS per la diagnosi di asma nei bambini di età compresa tra 5 e 16 anni pubblicate nel 2021, raccomandano la misurazione del FeNO come parte del *work-up* diagnostico in bambini con sospetta asma, suggerendo un valore di FeNO  $\geq 25$  ppb di supporto alla diagnosi in un bambino con sintomi di asma, ed un valore di FeNO  $< 25$  ppb non in grado di escludere la diagnosi di asma.

Un ruolo peculiare riveste la misurazione dell'ossido nitrico nasale, metodologicamente realizzabile applicando una sonda alla narice del paziente e chiedendo, in base alla collaborazione del paziente stesso, di inalare alla TLC e soffiare con flusso costante, di inalare alla TLC e trattenere il respiro, oppure di respirare tranquillamente a bocca ben aperta. La misurazione dell'ossido nitrico nasale può risultare aumentata nelle sinusiti, ridotta in alcuni deficit immunologici o nella fibrosi cistica, ed un valore < 77 nl/min si è visto avere sensibilità del 97.6 % e specificità del 96.0% per la diagnosi di discinesia ciliare primaria (DCP), con studi recenti che suggeriscono un cut-off di 107.8 nl/min per la diagnosi di DCP con ultrastruttura normale (Raidt J., *et al.* Ann. Am. Thorac. Soc. 2022; 19(8): 1275-1284).

**Tab. 1:** Metodi per la misurazione dell'ossido nitrico esalato (FeNO) nei bambini

Età anni	Respiro singolo <i>on-line</i>	Respiro singolo flusso controllato <i>off-line</i>	Respiro spontaneo flusso controllato <i>on-line</i>	Flusso non controllato (respiro singolo o tidal breathing) <i>on-line o off-line</i>	Respiro singolo con espirazione forzata <i>on-line *</i>
5 - 16	✓	✓			
2 - 5			✓	✓	
< 2				✓	✓

✓ : metodi usati nelle corrispondenti fasce di età; \* : tecnica dalla compressione toraco-addominale rapida, richiesta la sedazione

Tradotto e modificato da Baraldi E., *et al.* Eur. Respir. J. 2002;20:223–237.

**Tab. 2:** Schema generale per l'interpretazione dei valori di FeNO

	FeNO < 20 ppb (< 25 ppb in adulti)	FeNO 20 – 35 ppb (25 – 50 ppb in adulti)	FeNO > 35 ppb (< 50 ppb in adulti)
<i>Diagnosi</i>			
<i>Sintomi* presenti nelle precedenti 6 settimane</i>	infiammazione eosinofila improbabile risposta a terapia con ICS* improbabile considerare diagnosi alternative ad asma	interpretare risultati con cautela considerare contesto clinico controllare valori FeNO nel tempo	infiammazione eosinofila probabile buona risposta a terapia con ICS probabile
<i>Follow-up (in pazienti con asma diagnosticato)</i>			
<i>Paziente sintomatico</i>	possibili diagnosi alternative ad asma risposta ad incremento terapia con ICS improbabile	persistente esposizione ad allergeni dose ICS non adeguata scarsa aderenza steroido-resistenza	persistente esposizione ad allergeni scarse aderenza o tecnica di inalazione dose ICS non adeguata rischio esacerbazioni steroido-resistenza
<i>Paziente asintomatico</i>	dose ICS adeguata buona aderenza possibile riduzione dose ICS	adeguare dose ICS buona aderenza controllare valori FeNO nel tempo	riduzione dose o sospensione ICS potrebbe indurre esacerbazione scarse aderenza o tecnica di inalazione

\*Sintomi: tosse, wheeze, dispnea; \*ICS: steroidi inalatori.

Tradotto e modificato da Dweik R.A., *et al.* Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011;184:602–615.