

Spirometria e FeNO: concetti base per l'esecuzione e l'interpretazione in età pediatrica

Spirometry and FeNO testing and interpretation in children

Maria Elisa Di Cicco¹, Serena Gracci¹, Sofia D'Elisio¹, Diego Peroni¹, Pasquale Comberati¹

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

Parole chiave: funzionalità respiratoria, spirometria, ossido nitrico, asma, infiammazione eosinofila

Key words: respiratory function, spirometry, nitric oxide, asthma, eosinophilic inflammation

Riassunto

Le prove di funzionalità respiratoria, prima tra tutte la spirometria, rappresentano uno strumento essenziale sia nella diagnosi delle patologie respiratorie, che nel loro follow-up. Con l'assistenza di personale qualificato la maggior parte dei bambini a partire dai 5-6 anni riesce ad eseguire una spirometria che rispetti criteri standardizzati di accettabilità e riproducibilità. La risultante curva flusso-volume consente di distinguere disfunzioni ventilatorie di tipo ostruttivo, restrittivo o misto e di valutarne la reversibilità dopo somministrazione di salbutamolo. La spirometria fa parte integrante del percorso diagnostico-terapeutico dell'asma, ma non ha un'elevata correlazione con severità e controllo dei sintomi e non è sempre sufficientemente sensibile nell'individuare la limitazione variabile del flusso aereo. Per superare questi limiti, negli ambulatori di pneumologia pediatrica accanto alla spirometria si stanno quindi diffondendo nuovi strumenti e nuove metodiche, tra cui la valutazione non invasiva di markers di infiammazione, come la misurazione della frazione esalata di ossido nitrico (FeNO). Esso rappresenta un marker di infiammazione di Tipo-2 delle vie aeree e, in associazione alla spirometria, sembra avere un ruolo nel supportare la diagnosi di asma, nella valutazione del rischio di riacutizzazione e nella gestione terapeutica, ma anche nella valutazione del rischio di sviluppare asma nei bambini con wheezing prescolare. Poiché i livelli di FeNO possono essere influenzati da molti fattori esogeni ed endogeni, tale misurazione deve essere interpretata alla luce dei dati clinici e strumentali e non basandosi solo sulle soglie dei cut-off indicati dalle linee guida internazionali. Questo articolo valuta il contributo dell'esame spirometrico e della misurazione del FeNO nella gestione ambulatoriale dei bambini con asma bronchiale, fornendo aspetti pratici per l'esecuzione e l'interpretazione di questi test diagnostici, al fine di ottimizzare la gestione terapeutica di questi pazienti.

Abstract

Spirometry represents a pivotal tool in the diagnosis and the follow-up of respiratory diseases, both in adults and in children. When assisted by qualified personnel, most children aged 5-6 years can perform spirometry and produce flow-volume curves meeting standardized acceptability and reproducibility criteria, which allow clinicians to distinguish obstructive, restrictive or mixed ventilatory dysfunctions and evaluate their reversibility after proper bronchodilation. Spirometry is an important test for the diagnosis and management of children with asthma, although it does not have a strong correlation with severity and control of asthma, and is not always enough sensitive in identifying the typical variable airflow limitation. To overcome these limitations, other complementary tests are being used in outpatient clinical settings, such as the non-invasive measurement of the exhaled nitric oxide fraction (FeNO), which is a marker of Type-2 inflammation of the airways. In association with spirometry, this test has a role in supporting the diagnosis of asthma, in assessing the risk of exacerbation and in severe asthma management, but could also be useful in defining the risk of developing asthma in preschool wheezers. Since FeNO levels can be influenced by many exogenous and endogenous factors, its interpretation must take into account other clinical and instrumental data other than the cut-off thresholds indicated by the international guidelines. This article evaluates the contribution of spirometry and FeNO measurement in the outpatient management of children with asthma, providing practical aspects for the execution and interpretation of these diagnostic tests, to optimize the management of these patients.

Autore corrispondente:

Dr.ssa Maria Elisa Di Cicco

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

Ospedale Santa Chiara, Via Roma 67, 56126 Pisa

e-mail: melisa.dicicco@gmail.com.it

INTRODUZIONE

Le prove di funzionalità respiratoria sono uno strumento fondamentale nell'inquadramento diagnostico del bambino con patologia respiratoria e nel relativo *follow-up*. La spirometria, nata nell'800 con i primi strumenti a campana rovesciata in acqua inventati dal chirurgo inglese John Hutchinson, è ormai da tempo utilizzata di routine negli ambulatori di pneumologia pediatrica. Si tratta di un esame semplice, praticabile solitamente a partire dai 5-6 anni [1,2], poco costoso e non invasivo, che permette in pochi minuti di identificare e distinguere le patologie respiratorie con deficit ventilatorio di tipo ostruttivo da quelle con deficit di tipo restrittivo. L'asma bronchiale è sicuramente la patologia pediatrica in cui la spirometria trova il suo maggior impiego e le ultime linee guida *Global Initiative for Asthma* (GINA) [3] sottolineano l'importanza di questo esame per quantificare l'ostruzione bronchiale e valutarne la reversibilità, sia nel contesto della diagnosi che per il monitoraggio della malattia. La spirometria può essere eseguita anche nell'ambulatorio del pediatra di libera scelta, a condizione che il medico abbia ricevuto un'adeguata formazione riguardo l'esecuzione e l'interpretazione dell'esame [4]. La spirometria, come ogni test strumentale, ha alcuni limiti. Infatti, soprattutto in età pediatrica, i parametri spirometrici non correlano sempre in maniera adeguata alla gravità e al controllo dell'asma [5], oltre a poter essere inficiati dalla tecnica di esecuzione dell'esame. Pertanto, negli ultimi anni sono state introdotte altre metodiche che consentono di valutare in modo più approfondito la funzionalità respiratoria, quali la mi-

surazione dei volumi statici polmonari, la capacità di diffusione dei gas, la tecnica delle oscillazioni forzate, l'oscillometria ad impulsi, la tecnica del multiple breath washout, e la misurazione dei markers di infiammazione delle vie aeree. Tra queste, il test attualmente più utilizzato, in considerazione della praticità a livello ambulatoriale, è la misurazione della concentrazione frazionale dell'ossido nitrico nell'aria espirata (FeNO). Il livello di FeNO è un marker dell'infiammazione di Tipo-2 delle vie aeree, che correla positivamente con: l'infiammazione eosinofila delle vie aeree; i livelli sierici di proteina cationica degli eosinofili; i livelli delle IgE plasmatiche; il numero di *skin-prick test* positivi per aeroallergeni; la probabilità di risposta a steroidi orali e inalatori; l'iperreattività bronchiale; la funzione polmonare e i sintomi di asma, sia negli adulti che nei bambini [6,7]. La misurazione del FeNO in associazione alla spirometria sembra avere un ruolo nel supportare la diagnosi di asma, nella valutazione del rischio di riacutizzazione e nella gestione terapeutica, sebbene le evidenze ad oggi disponibili risultino contrastanti, anche a causa dei diversi fattori endogeni ed esogeni che possono influenzare tale misurazione.

Lo scopo di questo articolo è quello di valutare il contributo della spirometria e della misurazione del FeNO nella gestione ambulatoriale dei bambini con asma bronchiale, fornendo aspetti pratici per l'esecuzione e la corretta interpretazione e applicazione di questi test diagnostici.

LA SPIROMETRIA

La preparazione e la manovra di esecuzione della spirometria

I criteri per la standardizzazione dell'esecuzione e dell'interpretazione della spirometria sono stati definiti circa 15 anni fa da una task force congiunta dell'*American Thoracic Society* (ATS) e dell'*European Respiratory Society* (ERS), che li hanno rivisti ed aggiornati nel 2019 [8]. Prima di eseguire l'esame è necessario controllare e registrare quotidianamente le condizioni ambientali (temperatura, umidità e pressione atmosferica) e calibrare lo strumento con una pompa-siringa a volume noto (solitamente 3 L) [9]. Di fondamentale importanza, per ridurre il rischio di trasmissione di infezioni, è il rispetto delle norme igieniche quali il lavaggio delle mani, l'utilizzo di guanti, di boccagli con filtro e stringinaso monouso, la disinfezione degli strumenti [8,9]. Una volta verificata l'assenza di controindicazioni al test e valutata l'eventuale assunzione di farmaci inalatori (Tabella 1), si inseriscono i parametri antropometrici (età, sesso, peso, altezza ed etnia) per il calcolo dei valori teorici di riferimento [10] nel software dello spirometro e, dopo aver istruito il paziente, è possibile iniziare la prova. Durante l'esecuzione il paziente dovrà respirare attraverso un boccaglio monouso, avendo cura di stringere bene le labbra attorno ad esso e di non inserire la lingua al suo interno.

La manovra prevede 4 fasi: inspirazione massimale, espirazione forzata, prosecuzione dell'espirazione e inspirazione massimale finale [8]. Queste fasi devono essere spiegate prima del test in maniera dettagliata, ma semplice, a misura di bambino, ed è consigliabile che l'operatore ne dia dimostrazione. Durante l'esecuzione dovrà poi guidare il paziente, incentivarlo con entusiasmo, facendo il tifo per lui, utilizzando anche il linguaggio del corpo, ed osservare attentamente sia l'esecuzione stessa di ogni manovra, che le curve volume-tempo e flusso-volume, individuando i più comuni errori per istruire poi il paziente in modo da correggerli.

Nella pratica viene chiesto al bambino di eseguire alcuni atti respiratori a

Presenza di controindicazioni	Adeguate preparazione al test	Assunzione di farmaci inalatori
Pneumotorace	Non indossare vestiti molto stretti che limitino l'espansione toracoaddominale	È auspicabile eseguire la spirometria in condizioni basali (evitare i SABA nelle 4 ore prima e i LABA nelle 12 ore prima del test)
Emottisi		
Dolore toracico o addominale	Astenzione dall'esercizio fisico intenso nei 30 minuti precedenti il test	
Recenti interventi chirurgici a torace, addome, occhio		
Aneurismi cerebrali, toracici o addominali	Non consumare un pasto abbondante nelle 2 ore prima né bere alcolici nelle 4 ore precedenti	
Patologie cardiache acute recenti (IMA, etc.)		
Embolia polmonare	Non fumare almeno 1 ora prima del test	
Patologie acute (vomito, etc.)		

Tabella 1 - Elementi da valutare prima di eseguire la spirometria.

Volume Corrente (VC) e, dopo alcuni respiri, di inspirare profondamente e rapidamente fino al raggiungimento della Capacità Polmonare Totale (CPT). Senza esitazione, dovrà quindi eseguire una rapida espirazione forzata, continuando ad espirare fino ad un plateau corrispondente al Volume Residuo (VR), per almeno 3 secondi sotto ai 10 anni e per almeno 6 secondi oltre tale età. Questa fase può essere spiegata paragonandola a un'esplosione, invitando il bambino a continuare a soffiare anche l'ultimo filo d'aria. Un trucco molto utile per far capire al bambino il tipo di sforzo respiratorio necessario, è quello di provare far soffiare contro un foglio, cercando di farlo sollevare. Molti software mettono inoltre a disposizione degli incentivatori visivi che sono di grande aiuto per stimolare uno sforzo massimale nella fase di espirazione forzata, soprattutto nei bambini più piccoli [1,11]. Raggiunto quindi il VR, viene quindi chiesto al bambino di inspirare rapidamente fino alla CPT. La manovra viene ripetuta più volte, con un minimo di 3 e un massimo teorico di 8 prove, in modo da ottenere misurazioni attendibili e riproducibili, come spiegato in seguito.

L'esame viene generalmente completato con il test di broncodilatazione farmacologica, che valuta le variazioni dei flussi espiratori in risposta alla somministrazione di un broncodilatatore. Vengono quindi somministrati al paziente 400 µg di salbutamolo (utilizzando lo spray predosato con un distanziatore) e, dopo 15 minuti, viene ripetuto l'esame spirometrico.

La curva flusso volume: accettabilità e riproducibilità

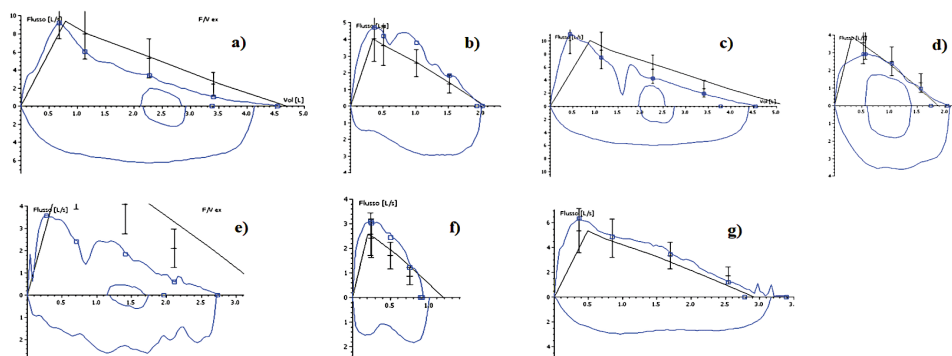
Le raccomandazioni ATS/ERS 2019 stabiliscono la validità di un esame spirometrico basandosi sul rispetto di requisiti di accettabilità e di riproducibilità: devono essere ottenute almeno tre curve senza difetti tecnici di esecuzione (definite curve accettabili) e selezionate due curve con valori di Capacità Vitale Forzata (FVC) e Volume Espiratorio Forzato nel primo secondo (FEV₁) coerenti tra loro (risultati definiti riproducibili) [8].

Per essere considerata accettabile, la manovra di espirazione forzata deve rispettare i seguenti criteri:

- Inizio deciso: Volume di Estrapolazione Retrograda (volume di gas che è già stato espirato dal volume polmonare massimo al tempo 0 dell'espirazione) <5% di FVC e/o < 150 mL;
- Espirazione completa: raggiungimento di un plateau espiratorio, tempo espiratorio ≥ 15 secondi o FVC ripetibile o maggiore del massimo osservato in precedenza;

- Assenza di artefatti: inizio lento, tosse, chiusura della glottide, interruzione precoce dell'espiazione, insufficiente sforzo espiratorio, ostruzione del boccaglio (es. con la lingua), perdite di aria dal naso, dal boccaglio o dallo spirometro (Figura 1);
- Assenza di segni di errata impostazione del flusso zero.

Figura 1 - Esempi di artefatti/errori nell'esecuzione della spirometria - a): inizio incerto dell'espiazione forzata, b) sforzo espiratorio ripetuto, c) malposizionamento della lingua durante l'espiazione forzata, d) sforzo espiratorio insufficiente, e) tosse durante l'espiazione forzata, f) interruzione precoce dell'espiazione forzata, g) extra-breaths nella fase finale dell'espiazione forzata.



Dopo aver ottenuto 3 prove accettabili, si selezionano le due spirometrie con i maggiori valori di FVC o di FEV_1 e si valuta la presenza dei seguenti “criteri di riproducibilità”:

- la differenza tra i due valori maggiori di FVC deve essere < 150 mL (nei bambini ≤ 6 anni: < 100 mL o 10% del valore più alto)
- la differenza tra i due valori maggiori di FEV_1 deve essere < 150 mL (nei bambini ≤ 6 anni: < 100 mL o 10% del valore più alto).

Se entrambi i criteri sono rispettati l'esame spirometrico può essere terminato; in caso contrario, si eseguono altre prove fino a quando sono rispettati entrambi i criteri o viene raggiunto un massimo di 8 manovre espiratorie o il soggetto non è più in grado di proseguire.

Interpretazione della spirometria in età pediatrica

La spirometria consente di valutare i volumi polmonari dinamici, ovvero i volumi di gas che possono essere mobilizzati con manovre inspiratorie ed espiratorie. I principali parametri da considerare per l'interpretazione della spirometria sono la FVC, il FEV_1 e il rapporto FEV_1/FVC [12]. La FVC è il massimo volume di aria espirato a partire da un'inspirazione massimale fino al VR. Il FEV_1 è un parametro sforzo-dipendente che corrisponde al volume di aria espirato nel primo secondo di espiazione forzata e rappresenta un indice globale del grado di ostruzione bronchiale. Il rapporto FEV_1/FVC , detto Indice di Tiffenau, è il parametro più sensibile per la valutazione dell'ostruzione delle vie aeree e risulta correlato con la gravità dell'asma.

Oltre a questi, altri parametri spirometrici da considerare sono il Flusso Espiratorio Forzato tra il 25 e 75% della FVC ($FEF_{25-75\%}$ o MEF) e il Picco di Flusso Espiratorio (PEF). Il $FEF_{25-75\%}$ consente una valutazione delle vie aeree più piccole, riducendosi precocemente nell'asma bronchiale; tuttavia la sua elevata variabilità intrinseca ne riduce l'utilità clinica come parametro isolato [13]. Il PEF è il flusso massimo che viene raggiunto nei primi 100-200 millisecondi di espiazione ed è un indice dello sforzo espiratorio e riflette il calibro delle grandi vie aeree.

Per tutti questi parametri tradizionalmente viene considerato come limite inferiore della norma (LLN) l'80% del predetto (70% del predetto per il $FEF_{25-75\%}$), calcolato sulla base di età, altezza, peso ed etnia. Tuttavia, in età pediatrica, il concetto di “valori predetti” è limitato, in quanto suscettibile alle variazioni

dovute alla fisiologica crescita e sviluppo degli organi, potendo pertanto sottostimare la presenza di ostruzione bronchiale. La maggior parte dei bambini asmatici presenta, infatti, un FEV₁ normale o quasi normale (≥ 80% del predetto), indipendentemente dalla gravità della malattia [5]. Per uniformare e standardizzare l'interpretazione dell'esame spirometrico, nel 2012 una task force dell'ERS (la Global Lung Initiative) ha elaborato dei valori di riferimento per soggetti dai 3 ai 95 anni per numerose etnie, e ha introdotto l'utilizzo degli z-score al posto della "% del predetto" per indicare il LLN, che è stato fissato a -1.64 z-score, corrispondente al 5° centile di tutti i valori normali (ovvero il 95% dei soggetti sani avrà valori ≥ -1.64 z-score) [2].

Il referto dell'esame spirometrico dovrebbe mostrare, oltre alla curva flusso volume e alla curva volume-tempo, i valori predetti, i valori misurati dei vari parametri, sia come valori assoluti che come percentuali rispetto ai valori predetti, e gli z-score [14] (Figura 2).

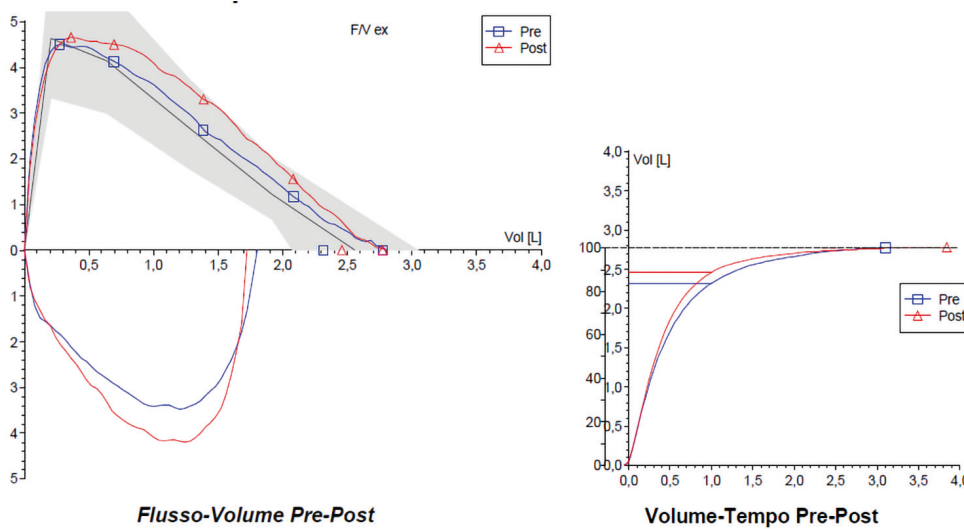


Figura 2 - Esempio di referto di spirometria normale con test di reversibilità bronchiale negativo, in cui sono incluse la rappresentazione grafica delle curve flusso-volume e volume tempo pre e post-broncodilatazione (la linea blu mostra la curva basale, quella rossa la curva ottenuta 15 minuti dopo la somministrazione di 400 µg di salbutamolo), i valori assoluti misurati dei diversi parametri, le relative percentuali rispetto al teorico e i valori di z-score (questi ultimi rappresentati anche graficamente).

	Teor	Pre	%Teor	Z Score	-3	-2	Z Score	3	Post	%Teor	-3	-2	Z Score	3	%Chg
FEV1 [L]	2.22	2.31	104	0.37		●			2.45	111		●			6
FVC [L]	2.56	2.77	109	0.74		●			2.77	108		●			-0
FEV1%FVC [%]	87.11	83.44	96	-0.60		●			88.59	102		●			6
FEV1%VC [%]	87.11	83.44	96	-0.60		●			88.59	102		●			6
VC MAX [L]	2.56	2.77	109	0.74		●			2.77	108		●			-0
MEF75 [L/s]	4.14	4.13	100	-0.03		●			4.50	109		●			9
MEF50 [L/s]	2.66	2.63	99	-0.06		●			3.30	124		●			25
MEF25 [L/s]	1.22	1.16	95	-0.15		●			1.56	127		●			34
MMEF [L/s]	2.66	2.38	89	-0.50		●			2.96	111		●			25
PEF [L/s]	4.63	4.50	97	-0.21		●			4.65	100		●			3
FE%FIF [%]		78.43							84.73						8

Una spirometria normale si caratterizza per una curva flusso-volume di forma grossolanamente triangolare, con FVC, FEV₁ e FEV₁/FVC nel range di normalità (Figura 2). La normalità della curva, tuttavia, non può escludere l'asma, soprattutto in età pediatrica: infatti, la maggior parte dei soggetti asmatici presenta una normale funzione polmonare al di fuori degli episodi di broncoostruzione.

Un *pattern ostruttivo*, come quello comunemente rilevabile nell'asma, si caratterizza, invece, per una curva con un picco di flusso ridotto e un aspetto concavo verso l'alto (Figura 3a): in questi casi FEV₁/FVC è inferiore al LLN e spesso, ma non sempre, si ha una riduzione del FEV₁. Inoltre, la FVC è normale nelle ostruzioni di grado lieve, mentre è ridotta nelle forme più avanzate. Il grado di ostruzione può essere classificato sulla base del FEV₁ utilizzando la % del predetto o lo z-score, come mostrato nella Tabella 2 [12].

Tabella 2 - Classificazione della gravità del deficit ventilatorio sulla base del valore di FEV₁.

Classificazione	% del predetto	z-score
Lieve	≥ 70	≥ -2
Moderato	60-69	da -2 a -2.5
Moderato-grave	50-59	da < -2.5 a -3
Grave	35-49	da < -3 a -4
Molto grave	<35	< -4

Un *pattern restrittivo* presenta una curva flusso-volume stretta, caratterizzata da una riduzione consensuale di FEV₁ e FVC (< LLN), con un rapporto FEV₁/FVC normale o lievemente aumentato (Figura 3b). Sebbene la spirometria possa essere suggestiva di una patologia restrittiva, la restrizione deve essere poi confermata da una misurazione dei volumi polmonari, mediante la pletismografia, che documenti una riduzione della CPT < 5° centile del valore predetto [12]. La disfunzione restrittiva può essere sottesa da una riduzione della compliance polmonare (es. patologia interstiziale, fibrosi cistica, masse intratoraciche, ecc) o della parete toracica (malattie neuromuscolari, cifoscoliosi, ecc.). In alcune patologie respiratorie croniche (fibrosi cistica, discinesia ciliare primaria, displasia broncopolmonare, broncopneumopatia cronica ostruttiva) possono coesistere aspetti ostruttivi e restrittivi, determinando una disfunzione ventilatoria di tipo misto in cui si associano la riduzione dell'Indice di Tiffenau e della CPT.

Infine, l'ostruzione delle vie aeree centrali si caratterizza per un appiattimento sia inspiratorio che espiratorio della curva flusso-volume, fissa o variabile a seconda della patologia che la causa, mentre l'ostruzione delle vie aeree extratoraciche è caratterizzata da una più accentuata riduzione del flusso in inspirazione forzata causata dal collasso delle vie aeree per la pressione negativa che si genera in questa fase.

Il test di broncodilatazione, che dovrebbe essere sempre eseguito a completamento diagnostico, soprattutto nel sospetto di asma bronchiale, è considerato positivo in caso di incremento di FEV₁ e/o FVC di almeno il 12% o 200 mL rispetto al valore basale (Figura 3a) [12].

Oltre che nell'inquadramento diagnostico delle patologie respiratorie, la spirometria è un esame fondamentale anche nel loro *follow-up*. Nell'asma, in particolare, una persistente riduzione del FEV₁ riflette un aumentato rischio di riacutizzazione e uno scarso controllo della patologia, mentre un test di broncodilatazione persistentemente positivo in corso di terapia di fondo indica un insufficiente controllo dell'infiammazione bronchiale, facendo supporre una scarsa compliance, una tecnica inalatoria impropria, la necessità di farmaci aggiuntivi o un'esposizione ad allergeni [3].

LA FRAZIONALE DELL'OSSIDO NITRICO NELL'ARIA ESPIRATA (FeNO)

Come eseguire la misurazione del FeNO in età pediatrica

L'ossido nitrico (NO) è un gas radicale libero che deriva dall'ossidazione dell'L-arginina a L-citrullina da parte dell'enzima ossido nitrico sintetasi (NOS), coinvolto in molti processi fisiologici, tra cui broncodilatazione, vasodilatazione, neurotrasmissione, angiogenesi, rilassamento della muscolatura liscia e risposta immunitaria. L'isoforma inducibile della NOS (iNOS), espressa a livello delle vie aeree, aumenta il rilascio di NO quando stimolata da citochine proinfiammatorie [15].

Il FeNO può essere misurato tramite una procedura non invasiva, che può essere facilmente eseguita a partire dai 5-6 anni di età, mediante analizzatori a chemiluminescenza o con dispositivi elettrochimici.

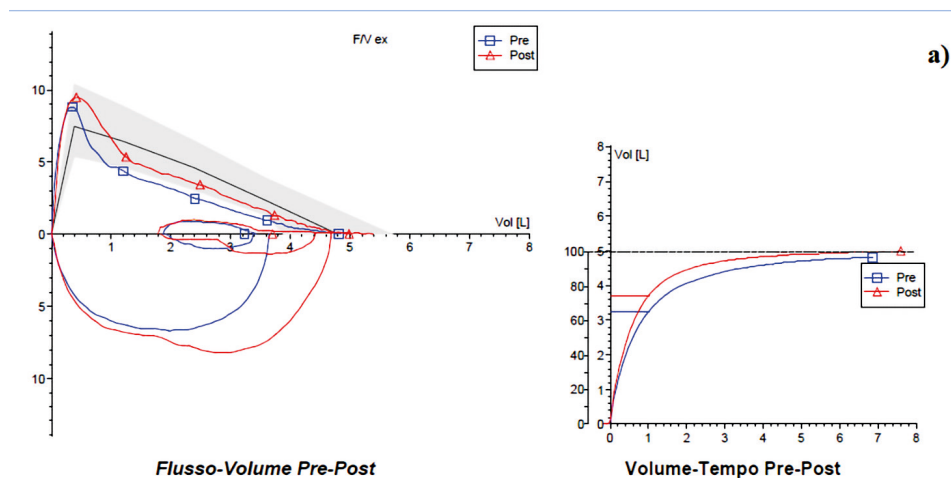
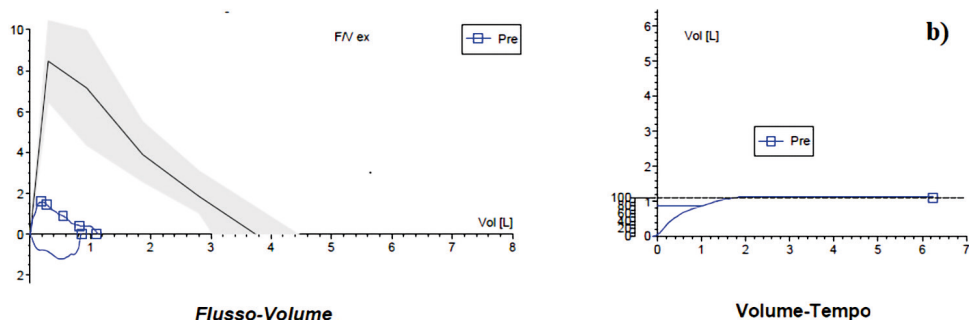


Figura 3 - Esempi di spirometrie patologiche: a) pattern ventilatorio di tipo ostruttivo in un adolescente con asma bronchiale (si noti la riduzione del FEV1, dell'indice di Tiffeneau e del MMEF al basale, con test di broncodilatazione positivo), b) pattern ventilatorio di tipo restrittivo in un adolescente con malattia di Duchenne (in questo caso tutti i parametri ventilatori risultano ridotti, mentre l'indice di Tiffeneau risulta normale).

	Teor	Pre	%Teor	Z Score	-3	-2	Z Score	2	3	Post	%Teor	-3	-2	Z Score	2	3	Z Score	%Chg
FEV1 [L]	4.12	3.24	79	-1.78	●	●	●	●	●	3.70	90	●	●	●	●	●	●	14
FVC [L]	4.79	4.81	101	0.04	●	●	●	●	●	4.98	104	●	●	●	●	●	●	4
FEV1%FVC [%]	86.54	67.32	78	-2.53	●	●	●	●	●	74.23	86	●	●	●	●	●	●	10
FEV1%VC [%]	86.54	67.29	78	-2.54	●	●	●	●	●	74.23	86	●	●	●	●	●	●	10
VC MAX [L]	4.79	4.81	101	0.05	●	●	●	●	●	4.98	104	●	●	●	●	●	●	3
MEF75 [L/s]	6.42	4.37	68	-2.30	●	●	●	●	●	5.35	83	●	●	●	●	●	●	22
MEF50 [L/s]	4.58	2.47	54	-2.35	●	●	●	●	●	3.40	74	●	●	●	●	●	●	38
MEF25 [L/s]	2.32	0.96	41	-2.39	●	●	●	●	●	1.30	56	●	●	●	●	●	●	36
MMEF [L/s]	4.58	2.12	46	-2.83	●	●	●	●	●	2.87	63	●	●	●	●	●	●	35
PEF [L/s]	7.46	8.85	119	0.95	●	●	●	●	●	9.46	127	●	●	●	●	●	●	7



	Teor	Best	Best/Teor	-3	-2	Z Score	2	3	Z Score
FEV1	3.28	0.86	26	●	●	●	●	●	-5.99
FVC	3.73	1.10	30	●	●	●	●	●	-6.27
VC MAX	3.73	1.10	30	●	●	●	●	●	-6.27
MEF75	7.16	1.45	20	●	●	●	●	●	-3.34
MEF50	3.89	0.88	23	●	●	●	●	●	-4.55
MEF25	1.84	0.41	22	●	●	●	●	●	-3.77
MMEF	3.89	0.74	19	●	●	●	●	●	-4.91
PEF	8.47	1.60	19	●	●	●	●	●	-5.68
FEV1%...	88.22	77.71	88	●	●	●	●	●	-1.45
FEV1%...	88.22	77.71	88	●	●	●	●	●	-1.45

Esistono linee guida e standard tecnici internazionali riguardo la misurazione [16,17] e l'interpretazione clinica [18] del FeNO a partire dall'età scolare, mentre non esistono ancora metodi standardizzati per l'età prescolare, anche se sono disponibili indicazioni sulle possibili tecniche e sui relativi valori di riferimento per questa fascia di età [19]. La tecnica standardizzata è rappresentata dal metodo *online* a respiro singolo, in cui il paziente, attraverso un boccaglio con filtro e indossando uno stringinaso, inspira fino alla CPT per poi espirare lentamente per 6-10 secondi, mantenendo un flusso costante di 50 mL/s, con il velo palatino sollevato grazie ad una contro-pressione positiva di 5-20 cmH₂O [7,20]. Anche in questo caso i software forniscono un incoraggiamento visivo che viene utilizzato soprattutto nell'infanzia per ottenere il flusso espiratorio necessario per ottenere la misurazione.

Interpretazione del FeNO in età pediatrica

Pur rappresentando un ottimo marker di infiammazione eosinofila delle vie aeree, i livelli di FeNO sono influenzati da molti fattori endogeni ed esogeni che non sono considerati dai valori di riferimento [10,21] (Tabella 3). Durante l'infanzia, il FeNO aumenta fisiologicamente con il crescere dell'età e dell'altezza, per raggiungere un picco in età adulta [22]. Anche la razza e l'etnia influenzano i livelli di FeNO, che risultano più elevati nei bambini sani ispanici e neri e in quelli asmatici afroamericani [23,24]. I livelli di FeNO possono anche ridursi in corso di broncoostruzione e dopo esposizione a fumo di tabacco [25], mentre possono aumentare in specifiche condizioni come rinite allergica, bronchite eosinofila, dermatite atopica e in adolescenti con storia di asma pregresso o iperreattività non asmatica delle vie aeree [12].

Tabella 3 - Fattori endogeni ed esogeni che influenzano i livelli di FeNO [21].

↑ FeNO	↓ FeNO
Rinite allergica	Fibrosi cistica
Dermatite atopica	Discinesia ciliare primaria
Asma allergico (scarso controllo e/o riacutizzazioni, scarsa aderenza al trattamento con CSI, scarsa tecnica inalatoria)	Broncoostruzione
Infezioni virali	Fumo attivo e passivo
Pregressa asma negli adolescenti	Corticosteroidi inalatori
Bronchite eosinofila	Corticosteroidi orali
Esposizione ad allergeni e aria inquinata	Antileucotrieni
Incremento ponderale	Prematurità
Sesso maschile	Spirometria (effetto transitorio)
Stagione e inquinamento ambientale	Esercizio fisico (effetto transitorio)
Fattori tecnici (elevato flusso espiratorio, NO ambientale, campionamento misto di NO orale e nasale)	Fattori tecnici (elevato flusso espiratorio)
Variazioni secondo il ciclo mestruale	Variazioni secondo il ciclo mestruale
Etnia	Etnia
Dieta (ricca in nitrati)	Dieta (caffaina, alcol)

Numerosi studi hanno cercato di stabilire l'effettiva utilità del FeNO nella diagnosi e nel monitoraggio dell'asma, in cui risulta aumentato a causa dell'aumento dell'attività e dell'espressione dell'iNOS nell'epitelio bronchiale, stimulate dalle citochine proinfiammatorie [26].

Il FeNO ha un'accuratezza diagnostica moderata nell'identificare l'asma in età pediatrica, che dipende dal *cut-off* scelto [27]. Considerando la presenza dei molti potenziali fattori di confondimento, il FeNO non può però essere utilizzato da solo nella diagnosi di asma [7], ma l'utilizzo combinato di FeNO e spirometria migliora notevolmente l'accuratezza diagnostica [28]. Inoltre la misurazione del FeNO può essere d'aiuto nell'identificare le forme di asma non-eosinofilo [29]. Le linee guida ATS del 2005 hanno stabilito dei *cut-off* per l'interpretazione del FeNO, espresso in parti per bilione (ppb), in modo da ottenere un indice di probabilità di infiammazione eosinofila delle vie aeree e di responsività alla terapia con corticosteroidi inalatori (CSI) [18]:

- <25 ppb (20 nei bambini di età <12 anni): infiammazione eosinofila

- delle vie aeree e risposta ai corticosteroidi improbabili;
- 25-50 ppb (20-35 nei bambini di età <12 anni): valori da considerare con cautela e da correlare al contesto clinico;
- > 50 ppb (35 nei bambini di età <12 anni): è probabile la presenza di infiammazione eosinofila delle vie aeree e di risposta ai corticosteroidi.

Le attuali linee guida GINA consigliano l'impiego del FeNO sempre in associazione alla spirometria e alla valutazione clinica, e soprattutto per supportare, ma non per escludere una diagnosi di asma [3].

Il FeNO potrebbe essere di utilità anche nel monitoraggio dell'asma, considerando che i suoi livelli tendono ad aumentare prima della comparsa dei sintomi o se la terapia con CSI viene interrotta, mentre diminuiscono rapidamente quando vengono somministrati corticosteroidi orali o CSI [24,30]. Tuttavia, è ancora controverso se il FeNO rappresenti o meno un marker affidabile per monitorare l'infiammazione eosinofila delle vie aeree, predire le riacutizzazioni e guidare il trattamento dell'asma. È stato riportato che ridurre la dose di CSI nei soggetti con asma lieve-moderato controllato e valori di FeNO ≥ 50 ppb, aumenta il rischio di riacutizzazioni asmatiche [31]. Una gestione dell'asma basata sul FeNO si è dimostrata in grado di ridurre la probabilità di riacutizzazioni, ma non di influire sul controllo dell'asma [32] e potrebbe portare ad utilizzare dosi più elevate di CSI nella terapia di mantenimento [33]. Dati recenti suggeriscono l'impiego del FeNO in supporto e non in sostituzione alle indicazioni delle linee guida GINA per la gestione della terapia di mantenimento basata sul controllo dei sintomi [34]. Infine, il FeNO potrebbe essere utilizzato come indice di scarsa aderenza alla terapia con CSI, che rappresenta una delle principali cause di scarso controllo dell'asma nei bambini e negli adolescenti [35].

In sintesi, i dati disponibili non sono ancora sufficienti per supportare un trattamento di routine dell'asma guidato dal FeNO in tutti i pazienti, ma questa misurazione può essere utilizzata come supporto nella gestione dell'asma, soprattutto nei pazienti sintomatici nonostante l'utilizzo di CSI [36] e in combinazione con altri marker, come gli eosinofili nel sangue e la funzione polmonare [37,38].

Il FeNO nell'asma grave

Negli ultimi anni, la possibilità di utilizzare nuovi farmaci biologici costituiti da anticorpi monoclonali (mAb) ha notevolmente cambiato la gestione dell'asma grave di Tipo-2, ovvero con predominanza di infiammazione eosinofila [39]. In età pediatrica, in questi casi, sono attualmente disponibili 3 farmaci biologici, ovvero l'omalizumab (mAb anti-IgE; indicato per asma grave allergico) e il mepolizumab (mAb anti-IL5; indicato per asma grave eosinofilo) a partire dai 6 anni, e il dupilumab (mAb anti-IL4/IL13; indicato per asma grave eosinofilo) a partire dai 12 anni. Questi farmaci hanno diversi target biologici ed è estremamente importante identificare biomarker affidabili per la scelta del trattamento più appropriato [40]. Il FeNO, essendo un marker di infiammazione di Tipo-2, si è mostrato un buon predittore di risposta all'omalizumab [41] e al dupilumab [42], ma non al mepolizumab [43]. Le recenti linee guida ERS/ATS sull'uso dei farmaci biologici suggeriscono un *cut-off* di eosinofili ematici $\geq 260/\mu\text{L}$ e di FeNO ≥ 19.5 ppb per identificare i soggetti con asma allergico grave (≥ 12 anni) che più probabilmente risponderanno ad una terapia con omalizumab [39], mentre per l'eleggibilità

alla terapia con dupilumab viene raccomandato un *cut-off* di eosinofili ematici $\geq 150/\mu\text{L}$ e un FeNO ≥ 25 ppb [44].

Il FeNO nel wheezing prescolare

Sebbene non esistano ancora metodi standardizzati per la misurazione del FeNO in età prescolare, sono disponibili tecniche e valori di riferimento anche per questa fascia di età [19]. Nei bambini con wheezing in età prescolare, il FeNO sembra essere un indicatore di maggior rischio di sviluppo di asma in età scolare [45]. È stato dimostrato come i livelli di FeNO siano più elevati nei bambini con *wheezing* ricorrente rispetto a quelli sani e nel *wheezing* persistente rispetto al *wheezing* virale transitorio [46, 47].

Seppur limitate, le evidenze disponibili suggeriscono, quindi, che nei bambini in età prescolare con sintomi respiratori ricorrenti il FeNO potrebbe aiutare, insieme alla clinica, a valutare il rischio futuro di sviluppare asma.

CONCLUSIONI

La spirometria è ancora oggi lo strumento principale che, in associazione alla valutazione clinica dei sintomi, guida l'inquadramento diagnostico e la gestione delle principali patologie respiratorie nel bambino in età scolare. La misurazione del FeNO, invece, rappresenta un marker di infiammazione di Tipo-2 che potrebbe essere utile nel predire il rischio di sviluppare asma nei bambini con *wheezing* prescolare, nel supportare la diagnosi di asma in età scolare e l'inizio di una terapia con CSI, nel monitorare l'aderenza al trattamento con ICS, nel predire le riacutizzazioni, e nei casi di asma grave nel facilitare la selezione della terapia con farmaci biologici. Tuttavia, a causa dell'eterogeneità degli studi ad oggi disponibili e dei numerosi fattori che ne influenzano la concentrazione nell'esalato, l'impiego routinario del FeNO continua a essere dibattuto.

Lista abbreviazioni:

ATS: American Thoracic Society

CPT: Capacità Polmonare Totale

CSI: Corticosteroidi Inalatori

ERS: European Respiratory Society

FEF_{25-75%}: Flusso Espiratorio Forzato tra il 25 e 75 % della FVC

FeNO: Frazione esalata di ossido nitrico

FEV₁: Volume Espiratorio Forzato nel primo secondo

FVC: Capacità Vitale Forzata

GINA: Global Initiative for Asthma

LLN: Limite inferiore della norma

NOS: Ossido Nitrico Sintetasi

PEF: Picco di Flusso Espiratorio

Ppb: parti per bilione

VC: Volume Corrente (VC)

VR: Volume Residuo

BIBLIOGRAFIA

- 1 Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007; 175(12): 1304-45.
- 2 Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *The European respiratory journal* 2012; 40(6): 1324-43.
- 3 Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention 2020. Available at: www.ginasthma.org. Accessed 3 November 2020. The latest updated GINA asthma guidelines, released in July 2020.
- 4 Enright PL. Should we keep pushing for a spirometer in every doctor's office? *Respiratory care* 2012; 57(1): 146-51; discussion 51-3.
- 5 Comberiati P, Spahn JD, Paull K, et al. Lung mechanical properties distinguish children with asthma with normal and diminished lung function. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2020; 50(4): 453-62.
- 6 Mahr TA, Malka J, Spahn JD. Inflammometry in pediatric asthma: a review of fractional exhaled nitric oxide in clinical practice. *Allergy and asthma proceedings* 2013; 34(3): 210-9.
- 7 Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine* 2015; 3(4): 290-300.
- 8 Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2019; 200(8): e70-e88.
- 9 Wanger J MC. ATS pulmonary function laboratory management and procedure manual, 3rd ed. *New York: American Thoracic Society* 2016.
- 10 Quanjer PH, Hall GL, Stanojevic S, et al. Age- and height-based prediction bias in spirometry reference equations. *The European respiratory journal* 2012; 40(1): 190-7.
- 11 Kozłowska WJ, Aurora P. Spirometry in the pre-school age group. *Paediatric respiratory reviews* 2005; 6(4): 267-72.
- 12 Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *The European respiratory journal* 2005; 26(5): 948-68.
- 13 Quanjer PH, Weiner DJ, Pretto JJ, et al. Measurement of FEF25-75% and FEF75% does not contribute to clinical decision making. *The European respiratory journal* 2014; 43(4): 1051-8.
- 14 Culver BH, Graham BL, Coates AL, et al. Recommendations for a Standardized Pulmonary Function Report. An Official American Thoracic Society Technical Statement. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2017; 196(11): 1463-72.
- 15 Munakata M. Exhaled nitric oxide (FeNO) as a non-invasive marker of airway inflammation. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology* 2012; 61(3): 365-72.
- 16 American Thoracic S, European Respiratory S. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005; 171(8): 912-30.
- 17 Horvath I, Barnes PJ, Loukides S, et al. A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease. *The European respiratory journal* 2017; 49(4).
- 18 Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011; 184(5): 602-15.
- 19 Van der Heijden HH, Brouwer ML, Hoekstra F, et al. Reference values of exhaled nitric oxide in healthy children 1-5 years using off-line tidal breathing. *Pediatric pulmonology* 2014; 49(3): 291-5.
- 20 Spahn JD, Malka J, Szeffler SJ. Current application of exhaled nitric oxide in clinical practice. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2016; 138(5): 1296-8.
- 21 Di Cicco M, Peroni DG, Ragazzo V, et al. Application of exhaled nitric oxide (FeNO) in pediatric asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021; 21(2):151-158.

- 22 Jacinto T, Malinovschi A, Janson C, et al. Evolution of exhaled nitric oxide levels throughout development and aging of healthy humans. *Journal of breath research* 2015; 9(3): 036005.
- 23 Wang D, Wang Y, Liang H, et al. Race and ethnicity have significant influence on fractional exhaled nitric oxide. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2018; 120(3): 272-7 e1.
- 24 Comberiat P, Peroni D, Malka-Rais J, et al. Fractional exhaled nitric oxide response to oral corticosteroids in children with mild-to-moderate asthma: Influence of race. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2020; 125(4): 440-6 e1.
- 25 Bobrowska-Korzeniowska M, Stelmach I, Brzozowska A, et al. The effect of passive smoking on exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Nitric oxide : biology and chemistry* 2019; 86: 48-53.
- 26 Roos AB, Mori M, Gronneberg R, et al. Elevated exhaled nitric oxide in allergen-provoked asthma is associated with airway epithelial iNOS. *PloS one* 2014; 9(2): e90018.
- 27 Tang S, Xie Y, Yuan C, et al. Fractional Exhaled Nitric Oxide for the Diagnosis of Childhood Asthma: a Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2019; 56(2): 129-38.
- 28 Eom SY, Lee JK, Lee YJ, et al. Combining spirometry and fractional exhaled nitric oxide improves diagnostic accuracy for childhood asthma. *The clinical respiratory journal* 2020; 14(1): 21-8.
- 29 Moeller A, Carlsen KH, Sly PD, et al. Monitoring asthma in childhood: lung function, bronchial responsiveness and inflammation. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 2015; 24(136): 204-15.
- 30 van Rensen EL, Straathof KC, Veselic-Charvat MA, et al. Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputum eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. *Thorax* 1999; 54(5): 403-8.
- 31 Wang K, Verbakel JY, Oke J, et al. Using fractional exhaled nitric oxide to guide step-down treatment decisions in patients with asthma: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *The European respiratory journal* 2020; 55(5).
- 32 Petsky HL, Cates CJ, Kew KM, et al. Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils): a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2018; 73(12): 1110-9.
- 33 Wang X, Tan X, Li Q. Effectiveness of fractional exhaled nitric oxide for asthma management in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric pulmonology* 2020; 55(8): 1936-45.
- 34 Dinh-Thi-Dieu H, Vo-Thi-Kim A, Tran-Van H, et al. Study of the beneficial role of exhaled nitric oxide in combination with GINA guidelines for titration of inhaled corticosteroids in children with asthma. *Journal of breath research* 2020; 14(2): 026014.
- 35 Marckmann M, Hermansen MN, Hansen KS, et al. Assessment of adherence to asthma controllers in children and adolescents. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2020; 31(8): 930-7.
- 36 NICE guideline. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. Published date: 29 November 2017 Last updated: 12 February 2020. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80>. Accessed 3 November 2020. 2017.
- 37 Pifferi M, Bush A, Pioggia G, et al. Monitoring asthma control in children with allergies by soft computing of lung function and exhaled nitric oxide. *Chest* 2011; 139(2): 319-27.
- 38 Konradsen JR, Skantz E, Nordlund B, et al. Predicting asthma morbidity in children using proposed markers of Th2-type inflammation. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2015; 26(8): 772-9.
- 39 Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *The European respiratory journal* 2020; 55(1).
- 40 Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper. *Allergy* 2019; 74(10): 1835-51.
- 41 Szeftler SJ, Casale TB, Haselkorn T, et al. Treatment Benefit with Omalizumab in Children by Indicators of Asthma Severity. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2020; 8(8): 2673-80 e3.

- 42 Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *The New England journal of medicine* 2013; 368(26): 2455-66.
- 43 Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9842): 651-9.
- 44 Difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients - Diagnosis and Management. GINA 2019; Available at: <https://ginasthma.org/severeasthma/>. Accessed on November 3, 2020.
- 45 Pijnenburg MW. The Role of FeNO in Predicting Asthma. *Frontiers in pediatrics* 2019; 7: 41.
- 46 Sayao LB, de Britto MC, Burity E, et al. Exhaled nitric oxide as a diagnostic tool for wheezing in preschool children: A diagnostic accuracy study. *Respiratory medicine* 2016; 113: 15-21.
- 47 Oh MA, Shim JY, Jung YH, et al. Fraction of exhaled nitric oxide and wheezing phenotypes in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48: 563-70.