



### L'ossido nitrico nell'asma bronchiale: attualità e prospettive nella pratica ambulatoriale

**L**a scoperta che l'ossido nitrico (NO) non è solo un inquinante atmosferico presente nei gas di scarico veicolari e nel fumo di sigaretta ma anche un mediatore biologico ha portato a significativi progressi nella comprensione della fisiologia umana e di alcune patologie. Sono stati identificati in molti tessuti, tra cui i polmoni, tre enzimi NO sintasi (NOSs tipo I, II e III) che trasformano la L-arginina in L-citrullina ed NO.<sup>1</sup> La disponibilità dopo il 1990 di analizzatori a chemiluminescenza ha consentito di misurare nell'aria esalata concentrazioni di NO fino a parti per miliardo (ppb = part per billion)<sup>2</sup> scoprendo che i pazienti con asma hanno valori elevati di NO nell'aria esalata<sup>3</sup> che si riducono dopo trattamento con corticosteroidi.<sup>4</sup> L'ossido nitrico esalato è un sensibile indicatore di infiammazione delle vie aeree<sup>5</sup> per cui è stato proposto quale metodica non invasiva nella diagnosi di asma e nel monitoraggio della risposta terapeutica agli steroidi, in considerazione poi che la misurazione si può eseguire con facilità anche nei bambini o in pazienti con grave ostruzione delle vie aeree. L'osservazione che i valori di NO dipendono dalla velocità del flusso espiratorio (valori più elevati a flussi più bassi e viceversa)<sup>6</sup> ha portato infine alla necessità di standardizzare la metodica come riportato nelle più recenti linee guida congiunte proposte dall'American Thoracic Society (ATS) e dalla European Respiratory Society (ERS)<sup>7</sup> che raccomandano l'uso del termine FeNO "Fraction of exhaled NO" quando si voglia esprimere i livelli di NO nell'aria esalata.

Alcuni interrogativi richiedono ancora una risposta prima che l'ossido nitrico diventi un parametro da utilizzare nella pratica clinica nel monitoraggio e nel trattamento dell'asma bronchiale, soprattutto in considerazione che con i recenti progressi della tecnologia tale metodica potrà divenire facilmente accessibile permettendo al paziente con asma bronchiale di effettuare la misurazione del FeNO nell'ambulatorio

del proprio curante o addirittura possa ripeterlo più volte nel tempo a domicilio o in altri ambienti.<sup>8</sup>

Il recente studio pubblicato da Lim e Mottram nella sezione Topics in Practice Management nel fascicolo di CHEST del mese di maggio 2008<sup>9</sup> (la cui versione tradotta in italiano è inclusa nel presente fascicolo) si propone come una stimolante e aggiornata revisione delle letterature nella prospettiva dell'utilizzo del FeNO nella pratica ambulatoriale.

Numerosi studi hanno proposto valori di riferimento suggerendo un limite superiore di normalità in genere compreso tra 20 e 30 ppb<sup>10</sup> con un lieve ma significativo aumento nei maschi.<sup>11</sup> Oltre alla proposta di un valore soglia valido per la popolazione generale, di recente è stata proposta da Olin e coll.<sup>12</sup> una equazione che cerca di personalizzare il valore limite di FeNO tenendo conto di alcune variabili note quali l'età, l'altezza nei soggetti fumatori e non. Tale modello tuttavia è stato in grado di spiegare solo il 10% della variabilità dei valori di FeNO verosimilmente perché, come commentato in una nostra lettera pubblicata su CHEST,<sup>13</sup> nei criteri di selezione dei soggetti non si tiene conto in modo accurato di altri fattori confondenti di maggior effetto sui livelli di FeNO rispetto ai dati antropometrici, quali la rinite e l'esposizione ad allergeni nei soggetti atopici. Anche l'abitudine al fumo di tabacco,<sup>14</sup> che riduce sensibilmente i valori di FeNO, e le recenti infezioni delle vie aeree superiori, che incrementano i valori di FeNO<sup>15</sup> sono condizioni comuni in grado di modificare significativamente i valori di FeNO e di cui bisogna tener conto nella interpretazione del valore di FeNO.

Per quanto riguarda l'interferenza della terapia steroidea, diversi studi hanno documentato una marcata riduzione dei valori di FeNO dopo tale trattamento soprattutto in presenza di eosinofilia ematica<sup>16</sup> o nelle vie aeree.<sup>17</sup> L'aumento dei valori di FeNO non è esclusivo dell'asma riscontrandosi anche nei pazienti con rinite allergica (18) o con bronchite eosinofila<sup>19</sup> per cui solo la presenza di sintomi respiratori compatibili con l'asma bronchiale, assieme a elevati valori di FeNO, facilitano la diagnosi di asma. A complicare ulteriormente la situazione nell'asma bronchiale, valori di FeNO nei limiti di norma si possono riscontrare in asmatici non allergici di grado lieve.<sup>20</sup> Un altro limite nell'impiego del FeNO nella diagnosi e nel

monitoraggio della terapia per l'asma, non sufficientemente evidenziato nell'articolo di Lim e Mottram,<sup>9</sup> è che l'abitudine al fumo di tabacco è frequente anche nei soggetti asmatici. La sospensione dell'abitudine al fumo, oltre al beneficio sul controllo della malattia asmatica, comporterà anche la mancata interferenza sui livelli di FeNO garantendo che la misurazione del grado di infiammazione delle vie aeree sia sensibile e accurata.

L'influenza del fumo e della rinite allergica sui valori di FeNO è stata recentemente confermata in un ampio studio svolto durante la stagione pollinica in cui veniva utilizzato come screening il FeNO misurato mediante uno strumento portatile.<sup>21</sup> I soggetti asmatici avevano livelli di FeNO non dissimili da quelli dei soggetti con rinite allergica considerati in toto, mentre era presente una differenza significativa quando venivano confrontati i soggetti asmatici e rinitici non fumatori. Questo conferma la necessità di tener conto, nell'interpretazione dei livelli di FeNO, della presenza di importanti fattori confondenti. In considerazione, inoltre, che rinite ed asma, almeno nelle forme allergiche, sono spesso coesistenti,<sup>22</sup> sono necessari ulteriori studi anche prospettici che, integrando altre metodiche quali ad esempio lo studio della reattività bronchiale o l'analisi del condensato dell'aria esalata, possano consentire di individuare i soggetti con rinite allergica a maggior rischio di sviluppo di asma bronchiale.

Lim e Mottram<sup>9</sup> sottolineano invece come dati confortanti che, posta diagnosi di asma bronchiale, la misurazione del FeNO sembra essere molto utile nel predire la risposta alla terapia con steroidi, nel differenziare l'asma dalla COPD e nei casi di asma associata a tosse cronica od escludere forme di asma da sforzo fisico. Anche alcuni aspetti pratici nella gestione del paziente asmatico possono essere chiariti con l'uso del FeNO, sia nel raggiungimento, nel mantenimento del controllo dell'asma e nella riduzione alla dose minima efficace di steroidi in base alla risposta individuale. La mancata adesione alla terapia antinfiammatoria può essere infine svelata da inspiegabili incrementi del valore di FeNO, come pure che incrementi dei valori di FeNO possano predire esacerbazioni asmatiche alla sospensione della terapia. Limiti della metodica sono il fatto che i livelli di FeNO non differiscono in base al grado di severità dell'asma<sup>23</sup> né sono correlati con il valore di VEMS,<sup>24</sup> per cui l'esame spirometrico, assieme alla valutazione dei sintomi respiratori, rimane ancora un caposaldo nella classificazione e nel monitoraggio dell'asma.

Pur con i limiti e gli interrogativi ancora in atto, i progressi tecnologici e la standardizzazione delle procedure di analisi renderanno inevitabilmente a breve termine la misurazione del FeNO una indagine sem-

plice, a costi relativamente bassi e quindi anche ripetibili nel tempo, consentendo, se utilizzati assieme ad una raccolta standardizzata delle informazioni cliniche e anamnestiche, di migliorare le nostre capacità di valutazione nella diagnosi, nel monitoraggio, nello screening della malattia asmatica. L'inclusione del FeNO come parametro indicatore nei prossimi studi clinici nel controllo terapeutico dell'asma bronchiale potrebbe consentire una miglior comprensione del ruolo del FeNO nel monitoraggio della risposta alla terapia antinfiammatoria al fine di poter proporre linee guida in grado di rendere i livelli di FeNO utilizzabili nella pratica clinica ambulatoriale dell'asma bronchiale.

Mario Olivieri, MD, FCCP  
Verona

Il Prof. Mario Olivieri è Responsabile del Servizio di Medicina del Lavoro presso l'Ospedale Policlinico "G. Rossi", Azienda Ospedaliera, Verona.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and veins is nitric oxide. *Proc Nat Acad Sci USA* 1987; 84:9265-9269
- 2 Gustaffson LE, Leone AM, Persson MG, et al. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 181:852-857
- 3 Alving K, Weitzberg E, Lundberg J. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6:1368-1370
- 4 Silkoff PE, McClean P, Spino M, et al. Dose-response relationship and reproducibility of the fall in exhaled nitric oxide after inhaled beclomethasone dipropionate therapy in asthma patients. *Chest* 2001; 119:1322-1328
- 5 Smith Ad, Cowan JO, Filsell S, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:473-478
- 6 Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS, et al. Marked flow-dependence of exhaled nitric oxide using a new technique to exclude nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:260-267
- 7 ATS/ERS recommendationd for standardized procedures for the online and offline measurements of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:912-930
- 8 Menzies D, Nair A, Lipworth BJ. Portable exhaled nitric oxide measurement: comparison with the "gold standard" technique. *Chest* 2007;131:410-414.
- 9 Lim KG, Mottram C. The use of fraction of exhaled nitric oxide in pulmonary practice. *Chest* 2008; 133:1232-1242
- 10 Buchwald F, Baraldi E, Carraro S, et al. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:1130-1136
- 11 Olivieri M, Talamini G, Corradi M, et al. Reference values for exhaled nitric oxide (REVENO) study. *Respir Res* 2006; 7:94
- 12 Olin AC, Bake B, Toren K. Fraction of exhaled nitric oxide al 50 mL/s: reference values for adult lifelong never-smokers. *Chest* 2007; 131:1852-1856

- 13 Olivieri M, Malerba M, Talamini G, et al. Reference values for exhaled nitric oxide in the general population. *Chest* 2008; 133:831-832
- 14 Kharitonov SA, Robbins RA, Yates D, et al. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:609-612
- 15 Kharitonov SA, Yates D, Barnes PJ, et al. Increased nitric oxide in exhaled air of human subjects with upper respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1995; 8:295-297
- 16 Strunk R, Szeffler S, Philips BR, et al. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:883-892
- 17 Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, et al. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998; 53:91-95
- 18 Heffler E, Guida G, Marsico P, et al. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma in rhinitic patients with asthmatic symptoms. *Respir Med*; 100:1981-1987
- 19 Brightling CE, Symon FA, Birring SS, et al. Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. *Thorax* 2003; 58:528-532
- 20 Silvestri M, Sabatini F, Spallarossa D, et al. Exhaled nitric oxide levels in non-allergic and allergic mono- or polysensitized children with asthma. *Thorax* 2001; 56:857-862
- 21 Kostikas K, Papaioannou AI, Tanou K, et al. Portable exhaled nitric oxide as a screening tool for asthma in young adults during pollen season. *Chest* 2008; 133:906-913
- 22 Bugiani M, Carosso E, Migliore E, et al. Allergic rhinitis and asthma comorbidity in a survey of young adults in Italy. *Allergy* 2005; 60:165-170
- 23 Moore W, Bleecker, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe >asthma research program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:405-413
- 24 Spergel J, Fogg M, Bokszzczanin-Knosala A. Correlation of exhaled nitric oxide, spirometry and asthma symptoms. *J Asthma* 2005; 42:879-883.

## **ACCP / Capitolo Italiano / Congresso Nazionale**

**22 - 24 gennaio 2009**

**Paestum (SA)**

**Centro Congressi Hotel Ariston**



**Tel. 081 401201 - Fax 081 404036 - [info@gpcongress.com](mailto:info@gpcongress.com) - [www.gpcongress.com](http://www.gpcongress.com)**