

DOZAREA OXIDULUI NITRIC ÎN ASTMUL PEDIATRIC – CERTITUDINI ȘI PERSPECTIVE

Radu Diaconu¹, Ligia Stănescu¹, Loredana Șelaru²

¹Disciplina Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie,
Spitalul Municipal „Filantropia“, Craiova

²Spitalul Municipal „Filantropia“, Craiova

REZUMAT

Dozarea oxidului nitric în aerul expirat este una din metodele folosite pentru cuantificarea inflamației bronșice. Relativ recent apărută în practica medicală, această metodă este neinvazivă și tot mai larg accesibilă, având astfel aplicabilitate și în pediatrie. După o scurtă trecere în revistă a datelor istorice relevante, autorii detaliază modalitatea tehnică de obținere a valorilor oxidului nitric și implicațiile practice în diagnosticul și monitorizarea terapiei din astmul bronșic.

Cuvinte cheie: oxid nitric, astm, copil

Astmul bronșic și patologia asociată fac parte din maladiile cu impact major asupra stării de sănătate a populației – inclusiv a celei de vârstă pediatrică (1). Fiziopatologia astmului se bazează pe cei doi „piloni“: hiperreactivitatea și inflamația bronșică, iar studiul acestora devine tot mai elaborat. Volumele și fluxurile pulmonare sunt cercetate prin metode devenite clasice, progresul depinzând în acest moment mai ales de achizițiile tehnologice punctuale. În acest context, studiul inflamației bronșice (în general a inflamației la nivelul arborelui respirator) a devenit extrem de tentant în ultimele decade.

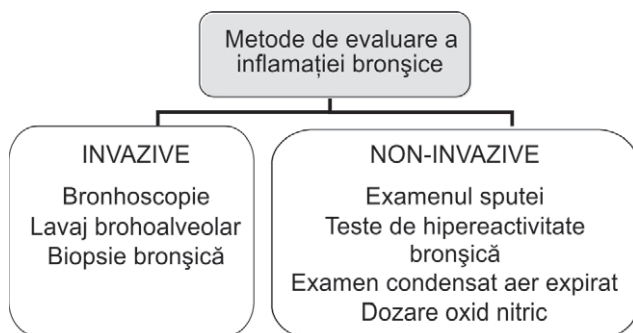


FIGURA 1. Metode de evaluare a inflamației bronșice

Modalitățile de evaluare ale inflamației sunt tot mai variate pe măsură ce o serie de molecule noi au fost descoperite ca având rol în inflamația arborelui respirator. Cea mai uzitată clasificare este bazată pe invazivitatea metodei folosite.

ISTORICUL OXIDULUI NITRIC ÎN AERUL EXPIRAT

Cronologia medicală a oxidului nitric în aerul expirat (FeNO) începe în ultimul deceniu al secolului trecut, la Institutul Karolinska din Stockholm, Suedia, acolo unde, în 1991, profesorul Gustafsson l-a identificat drept marker al inflamației în arborele traheo-bronșic (2). După 2 ani, prof. K. Alving a determinat concentrații crescute la pacienții astmatici, ceea ce a pus bazele aplicabilității clinice a acestui marker. În 1999 a fost patentat primul analizor al oxidului nitric expirat, concomitent cu primele ghiduri diagnostice, elaborate de către American Thoracic Society (ATS).

Cercetările au continuat până în 2005, când instituțiile de profil europene și americane (European Respiratory Society – ERS, respectiv American

Autor de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Radu Diaconu, Spitalul Municipal „Filantropia“, Str. Constantin Brancuși nr. 3, Craiova

E-mail: raduteodiaconu@yahoo.com

Thoracic Society – ATS) au elaborat un ghid comun, care reprezintă până în acest moment „biblia“ celor care de ocupă de determinarea oxidului nitric în aerul expirat (3). În 2008 Food and Drug Administration (FDA) a aprobat folosirea pe scară largă a primului dispozitiv portabil de măsurat oxidul nitric în aerul expirat.

În 2011 a fost elaborat un nou ghid clinic ATS în legătură cu utilitatea practică a determinării oxidului nitric, care stabilește utilitatea diagnostică și de monitorizare a terapiei și – mai mult – reasază practic modul de măsurare și valorile semnificative a FeNO (4).

Deși cele mai multe determinări au fost folosite în patologia adulților, din ce în ce mai mulți copii au fost incluși în studii cu semnificație statistică.

DATE TEHNICE

Determinarea FeNO s-a făcut inițial prin chemoluminescență, metodă considerată și în prezent „gold standard“, dar care necesită aparatură voluminoasă și scumpă. Apariția analizatoarelor portabile bazate pe senzori electrochimici (cel mai cunoscut fiind NIOX MINO, Aerocrine, Solna, Sweden) a crescut accesibilitatea metodei, mai ales că rezultatele au un grad bun de acuratețe (5,6). Spre deosebire de spirometre, analizatoarele portabile FeNO nu au nevoie de mentenanță, dar au o perioadă limitată de viață (3 ani la NIOX MINO), ceea ce necesită apoi o nouă investiție.

Metoda se bazează pe inspirul profund maximal, urmat imediat de expir continuu, cu atingerea unui platou de 50 ml/sec timp de minim 6-10 secunde, pentru că nivelul FeNO este dependent de fluxul expirator. Valorile sunt exprimate la nivel molecular, în ppb (*parts per billion*). Ghidul ATS/ERS (3) stabilește necesitatea a două măsurători, urmate eventual de a treia dacă valorile sunt diferite cu peste 10%. Ca și în cazul spirometriei, vârsta mică (sub 5 ani) împiedică o complianță corespunzătoare, iar valorile obținute astfel trebuie interpretate cu precauție, deși s-au publicat recent valori normale pentru copiii de 1-5 ani (7).

FACTORII CE INFLUENȚEAZĂ VALORILE FENO

O serie de factori modifică valorile oxidului nitric în aerul expirat, ceea ce constituie unul din motivele pentru care această metodă nu are încă un loc bine stabilit în managementul astmului.

TABELUL 1. Factori ce influențează nivelul FeNO (8)

Cresc FeNO	Diminuează FeNO	Efect neclar
Vârsta	Fumatul activ	Fumatul pasiv
Sexul masculin	Spirometria	Exercițiul fizic
Înălțimea	Testele de bronhoprovocare	Cromonele
Atopia	Corticosteriozii	Metilxantinele
Astmul	Antagoniștii de leucotriene	
Nitrații (ex. alimentari)	Medicația Anti-IgE	

Există alte cercetări care contestă datele de mai sus; astfel, vârsta și sexul par să nu influențeze nivelul FeNO, cel puțin la copii (9), iar infecțiile de căi respiratorii pot modifica în ambele sensuri valorile obținute (3) etc. Relația cu astmul și/sau atopia este, de asemenea, controversată: sunt autori care leagă valorile mari ale FeNO mai ales de atopia, independent de prezența astmului (10,11), alții considerând că numai astmul atopic este cel care duce la creșterea oxidului nitric în aerul expirat (12). Chiar și fumatul ar putea să influențeze nivelurile oxidului nitric numai în astmul atopic, dar nu și în alte forme de astm (13).

UTILITATEA PRACTICĂ A FENO

Deși sunt deja publicate valori „normale“ pentru FeNO atât la adulți (14), cât și la copii (7,15), existența atâtor factori ce pot influența măsurătorile face ca raportarea la aceste valori să fie relativă. Din acest motiv, ultimul ghid ATS (4) propune următoarele principii:

1. Valorile sub 25 ppb (sub 20 ppb la copiii sub 12 ani) – inflamația eozinofilică și răspunsul terapeutic la administrarea de corticoizi sunt improbabile.
2. Valorile peste 50 ppb (peste 35 ppb la copii) – arată cu un grad mare de certitudine inflamație de tip eozinofilic și răspuns bun la administrarea de corticoizi.
3. Valorile între 25-50 ppb (20-35 ppb la copii) trebuie interpretate în context clinic.
4. Creșterea FeNO cu 20% și cu peste 25 ppb (20 ppb la copii) este considerată semnificativă, dar există o mare variabilitate individuală.
5. În cazul tratamentului antiinflamator, o reducere de peste 20% a FeNO, apărută de obicei la 2-6 săptămâni, este considerată dovada eficienței terapiei.

LOCUL FENO ÎN GHIDUL GINA

Ghidul GINA (Global INitiative for Asthma) a fost revizuit de curând (16), având secțiuni speciale dedicate oxidului nitric. Autorii sunt reținuți în a

recomanda dozarea FeNO pentru monitorizarea terapiei antiinflamatorii din cauza datelor contradictorii, dar și din lipsa studiilor longitudinale cu greutate statistică. Strict pediatric, utilitatea FeNO este deocamdată limitată în predicția riscului de astm la preșcolarii cu tuse și wheezing recurente, autorii ghidului accentuând faptul că această metodă nu este încă îndeajuns de răspândită.

CONCLUZII

Dacă inițial dozarea oxidului nitric în aerul expirat părea o alternativă și o completare fericită a investigațiilor necesare pentru managementul pato-

logiei astmatice, în acest moment opinia generală este mult mai reținută. Direcțiile de dezvoltare se bazează pe corelația diagnostică cu inflamația de tip eozinofilic și pe legătura cu tratamentul de întreținere de tip corticoid. Numărul mare de factori care interacționează, variabilitatea individuală mare, lipsa unui standard precis și universal valabil au dus la controverse legate atât de diagnostic, cât și de monitorizarea tratamentului. Cu toate acestea, preocuparea științifică pentru această moleculă nu s-a epuizat, numărul de articole publicate, inclusiv cele care se referă la patologia pediatrică, fiind în creștere în ultimii ani.