

## UTILITATEA MĂSURĂRII FENO ÎN MONITORIZAREA COPIILOR CU ASTM BRONȘIC

Cristina Popescu, Mihai Craiu

*Clinica II Pediatrie IOMC „Prof. Dr. Alfred Rusescu”, București*

### REZUMAT

**Scopuri și obiective.** Astmul bronșic este cea mai frecventă boală cronică la copii. În peste 50% din cazurile pediatrice, inflamația căilor aeriene este eozinofilică. În monitorizarea astmului, cel mai important aspect este prevenirea exacerbărilor printr-o bună comunicare medic-pacient-familie și o complianță ridicată a acestora din urmă la tratament. Foarte importantă este și evaluarea corectă a calității vieții copilului cu astm. Studiul de față și-a propus verificarea corelației între nivelul de control al astmului și nivelul de inflamație eozinofilică de la nivelul căilor aeriene la copiii aflați în tratament cu corticosteroizi inhalatorii (CSI).

**Material și metodă.** Am evaluat un număr de 24 pacienți care s-au prezentat la compartimentul de primiri urgențe al spitalului IOMC „Alfred Rusescu” București în cursul a zece săptămâni din anotimpul rece. Evaluarea a constat în efectuarea scorului Asthma Control Test (ACT), măsurarea fracției de Oxid Nitric din aerul expirat (FeNO) și probe funcționale respiratorii.

**Rezultate și discuții.** Valoarea scorului ACT în funcție de măsurarea FENO arată o corelație liniară și negativă cu  $r = -0.6286$  ( $p < 0,01$ ).

**Concluzii.** Măsurarea FeNO este o metodă simplă, rapidă și neinvazivă. Valoarea FeNO este corelată cu scorul ACT, în mod liniar și negativ. Crearea unor algoritmi simpli ar putea îmbunătăți controlul și monitorizarea evoluției și ar permite personalizarea terapiei la copilul cu astm.

**Cuvinte cheie:** scor ACT, FeNO, monitorizare, copil

### INTRODUCERE

Oxidul nitric (NO) rezultă din L-arginină prin clivarea acesteia de 3 enzime NOS (nitric oxide synthases): iNOS (inducible), eNOS (endothelial), nNOS (neuronal) (1). Ultimele două sunt stimulate de creșterea calciului intracelular, iar iNOS este stimulată de citokinele care participă la procesul inflamator (2).

Datorită creșterii cantității de oxid nitric expirat (eNO) în inflamația căilor aeriene, eNO a primit denumirea de „inflamometru” (3). Tractul respirator inferior contribuie substanțial la cantitatea de eNO, lucru demonstrat de probele prelevate prin bronhoscopie optică la pacienții astmatici (4).

Administrarea de enzime NOS sau de gluco-corticoizi inhalatori scad cantitatea de eNO (13).

FeNO poate fi crescut la pacienții cu astm. Aceasta reflectă inflamația mediată de eozinofile la nivel periferic și central în căile aeriene și anticipează un răspuns bun la corticoizii sistemici și inhalatori (14). În fibroza chistică și în dischinezia ciliară primară, FeNO este scăzut (15).

### SCOPURI ȘI OBIECTIVE

Astmul bronșic este cea mai frecventă boală cronică la copii, iar în aproximativ 50% din cazuri, inflamația căilor aeriene este eozinofilică, lucru dovedit de studii ce și-au propus studiul grupurilor de pacienți cu astm non-eozinofilic (5,6). În monitorizarea astmului importantă este prevenirea exacerbărilor printr-o bună comunicare medic-pacient-familie, o complianță bună a acestora din urmă la tratament și o evaluare corectă a calității vieții pacientului cu astm. Studiul de față și-a propus verificarea corelației între nivelul de control al astmului și nivelul de inflamație eozinofilică de la nivelul căilor aeriene la copil, știut fiind că această corelație există la adult (21,23,24), iar date recente evocă posibila existență a acestei corelații și la copil (20, 25), cu o mai mare sensibilitate și specificitate a ACT față de FeNO în identificarea cazurilor insuficient controlate (26). Există preocupări pentru introducerea acestor modalități de evaluare neinvazivă și la alte categorii de pacienți astmatici cu risc înalt, cum ar fi femeile însărcinate (29). Interesul

**TABELUL 1. Modificările NO în funcție de diverși factori (16)**

NO crescut	NO scăzut
<b>Farmacologic</b> Papaverină, Nitroprusiat de Na, L-arginină, IEC	Oximetazolină, inhibitori NO
<b>Fiziologic și procedural</b> Ingestie de arginină, alimente bogate în nitrați	Spirometrii repetate, După expir forțat (trecător), exercițiu fizic, menstruație, inducerea de spută, după tratamente de scădere a temperaturii corporale
<b>Legat de mediu, ocupațional</b> Poluare (NO, ozon)	Vapori de apă, CO <sub>2</sub> , oxid nitros
<b>Riscuri profesionale</b> Flor, praf, ozon, dioxid de clor, latex, expunerea la formaldehidă, câmpul electromagnetic generat de telefonul mobil	Inspir O <sub>2</sub> 100%, altitudine moderată
<b>Obiceiuri</b>	Fumat, consum de alcool
<b>Infecții</b>	IACRS

**TABELUL 2. Interpretarea valorilor FeNO (17)**

FeNO scăzut < 25 ppb (< 20 ppb la copii) înseamnă că nu este inflamație sau inflamația este noneozinofilică	FeNO crescut > 50 ppb (> 35 ppb la copii) sau creșteri FeNO (creștere > 40% față de nivelurile stabile anterioare) semnifică inflamație necontrolată
<p><b>Diagnostic</b> La un pacient simptomatic (tuse cronică și/sau wheezing și dispnee &gt; 6 săptămâni) care se prezintă la medic pentru prima dată, pacientul cel mai probabil nu va beneficia de tratamentul cu corticoizi inhalatori. Posibile etiologii:</p> <p><b>Alte cauze pulmonare/de căi aeriene:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rinosinuzită</li> <li>- Astm noneozinofilic</li> <li>- Sd de disfuncție a căilor aeriene reactive</li> <li>- BPOC</li> <li>- Bronșiectazii</li> <li>- Fibroză chistică, diskinezie ciliară primară</li> <li>- Sd de hiperresponsivitate bronhială postvirală extinsă</li> <li>- Disfuncție de corzi vocale</li> </ul> <p><b>Cauze nonpulmonare/căi aeriene:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anxietate-hiperventilație</li> <li>- Boală de reflux gastroesofagian</li> <li>- Boală cardiacă/Hipertensiune pulmonară/ embolism</li> </ul> <p><b>Cofactori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fumat</li> <li>- Obezitate</li> </ul> <p><b>Monitorizare:</b> La un pacient simptomatic cu diagnostic stabilit de astm, posibile etiologii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Astm noneozinofilic (probabil fără răspuns la corticoizi)</li> </ul> <p><b>Diagnostic alternativ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disfuncție de corzi vocale</li> <li>- Anxietate- hiperventilație</li> <li>- Bronșiectazii</li> <li>- Boală cardiacă</li> <li>- Rinosinuzită</li> <li>- Boală de reflux gastroesofagian</li> </ul> <p>La un pacient asimptomatic cu un diagnostic stabilit de astm:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Semnifică doze adecvate și o bună aderență la terapia antiinflamatoare</li> <li>- Doza de corticoid inhalator ar putea fi scăzută de către medic, cu o repetare a măsurării FeNO după 4 săptămâni</li> </ul>	<p><b>Diagnostic</b> La un pacient simptomatic (tuse cronică și/sau wheezing și dispnee &gt; 6 săptămâni) care se prezintă la medic pentru prima dată. Posibile etiologii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Astm atopic</li> <li>- Bronșită eozinofilică</li> <li>- BPOC cu fenotip inflamator mixt</li> </ul> <p>Este foarte probabil ca pacientul să beneficieze de terapia cu corticoizi.</p> <p><b>Monitorizare</b> La un pacient simptomatic cu diagnostic stabilit de astm, posibile etiologii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Expunere crescută și persistentă la alergeni</li> <li>- Dificultate în inhalarea corticoizilor inhalatori prin:</li> <li>- Aderență scăzută la tratament</li> <li>- Tehnica de inhalare neadecvată</li> <li>- Depunerea medicamentului proximal, fără tratarea inflamației de la nivelul căilor aeriene distale</li> <li>- Doză neadecvată de corticoizi inhalatori: probabil să răspundă la creșterea dozei de corticoid inhalator sau la prednison</li> <li>- Rar: astm rezistent la steroizi</li> <li>- Rar: sd Churg Strauss, eozinofilia pulmonară</li> </ul> <p>La un pacient asimptomatic:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nu se modifică doza de corticoid, dar se reevaluează fiecare pacient în funcție de FeNO</li> <li>- Este probabil ca la retragerea corticoizilor inhalatori din tratament să apară o recădere</li> <li>- Ar putea fi indicată o creștere a corticoizilor inhalatori, deoarece cantitatea mare de FeNO poate fi un factor pentru o exacerbare în viitorul apropiat</li> <li>- FeNO ridicat poate fi normal la un procent din populație</li> </ul>
<p>BPOC = bronhopneumopatia obstructivă cronică Interpretarea FeNO este corelată cu anamneza, examenul clinic și evaluarea funcției pulmonare</p>	

**TABELUL 3. Criterii generale în interpretarea FeNO (17)**

Linii generale în interpretarea FENO. Simptomele se referă la tuse și/sau wheezing și/sau dispnee			
	FENO < 25 ppb (< 20 ppb la copii)	FENO 25-50 ppb (20-35 ppb la copii)	FENO > 50 ppb (> 35 ppb la copii)
<b>DIAGNOSTIC</b>			
Simptome prezente în ultimele 6 săptămâni	- Inflamație eozinofilică a căilor aeriene improbabilă - Diagnostic alternativ - Improbabil să beneficieze de corticosteroid inhalator	- Fii prudent - Evaluează în context clinic - Monitorizează modificarea FENO în timp	- Inflamație eozinofilică a căilor aeriene prezentă - Probabil va beneficia de corticosteroid inhalator
Monitorizare (la pacienții diagnosticați cu astm)			
Simptome prezente	- Posibil diagnostice alternative - Improbabil să beneficieze de creșterea corticosteroid inhalator	- Persistența expunerii la alergeni - Doză neadekvată de corticosteroid inhalator - Aderența scăzută la tratament - Rezistența la corticoizi	- Persistența expunerii la alergeni - Aderența scăzută la tratament sau tehnica inhalatorie necorespunzătoare - Risc de exacerbare - Rezistența la corticoizi
Simptome absente	- Doză de corticosteroid inhalator adecvată - Aderență bună la tratament - Scăderea dozei de corticoid	- Doză de corticosteroid inhalator adecvată - Aderență bună la tratament - Monitorizează schimbările FENO în timp	- Scăderea dozei de corticosteroid inhalator poate duce la recădere - Aderența scăzută la tratament sau tehnica inhalatorie necorespunzătoare

recent pentru aceasta zona de cercetare este ilustrat în cele 687 de publicații privind FeNO la copil listate în PubMed din 2010 până în prezent (32). Rolul acestuia în evaluarea non-invazivă a inflamației eozinofilice a determinat autoritățile competente – National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – să includă FeNO în Ghidurile de Practică din Marea Britanie în 2014 (30).

## MATERIAL ȘI METODĂ

Am selectat pacienții conform următoarelor criterii de includere:

- Diagnostic de Astm bronșic \* (cod ICD 10 din 2014 – J45)
- Pacient cu astm persistent ușor, moderat sau sever.
- Vârsta 0-18 ani la momentul prezentării la spital.

Au fost excluși din studiu patru pacienți care, deși la o vârstă destul de mare (6-8 ani) nu au putut efectua corect testul pentru FeNO (după explicațiile corecte și exemplificare).

Deși valorile nu au fost incluse în studiu, am exemplificat corelația bună între scorul ACT și FeNO la un adult tânăr de gen F care s-a prezentat la camera de garda cu exacerbarea astmului bronșic din copilărie, neavând niciun tratament de fond la momentul prezentării.

Pentru măsurarea FeNO, am folosit dispozitivul NObreath® ENO Tester, care conține:

- interfață sub formă de monitor digital;
- filtru antibacterian cu valvă unidirecțională;

- piese de unică folosință pentru suflat, care conțin 2 filtre care păstrează aerul expirat uscat pentru acuratețea testului.

Aparatul măsoară cantitatea NO expirat, măsurat în ppb (parts per billion) cu ajutorul unui senzor electrochimic.

Pacientul respiră liniștit aproximativ 5 minute.

Piesa de unică folosință este atașată la Nobreath flow (componenta cu valvă unidirecțională) și apoi totul este atașat monitorului. După selectarea pe interfața digitală a testului pentru copii, pacientul inspiră și apoi introduce piesa de unică folosință în gură strângând bine piesa cu buzele și începe să expire la semnalul sonor. Aparatul trebuie ținut în poziție verticală în timpul un timp indicat de aparat. Bila metalică din Nobreath flow trebuie susținută de presiunea expirului într-o anumită poziție în interiorul unui tub.



**FIGURA 1. Măsurarea FeNO la copil**

Piesa de unică folosință poate fi folosită de un pacient de maximum 3 ori. FeNO final este dat de valoare cea mai mare dintre cele 3 măsurători.

Metoda de colectare a datelor a urmărit aceste caracteristici ale lotului:

- Date de examen clinic, efectuarea scorului ACT
- Teste de laborator uzuale (monitorizare)
- Măsurarea FeNO
- Efectuarea de probe funcționale respiratorii

### Scorul ACT (Asthma Control Test) (18)

Este un chestionar compus din 5 întrebări (cu răspuns unic), folosit pentru a măsura controlul astmului bronșic. Chestionarul măsoară elementele controlului astmului așa cum sunt definite de NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute): severitatea, controlul și răspunsul la tratament.

1. În ultimele 4 săptămâni, cât de des astmul te-a împiedicat să faci ceea ce ți-ai dorit la școală/serVICIU/acasă?

1) Tot timpul 2) Majoritatea timpului 3) Uneori 4) Rareori 5) Niciodată

2. În cursul ultimelor 4 săptămâni, de câte ori ai simțit că nu poți respira bine?

1) > 1 dată/zi 2) 1 dată/zi 3) 3-6 ori/săptămână 4) 1-2 ori/săptămână 5) Niciodată

3. În cursul ultimelor 4 săptămâni, de câte ori simptomele de astm (wheezingul, tusea, senzația că nu respiri bine, că ai o presiune toracică sau durerea) te-au trezit în timpul nopții sau dimineața devreme?

1) De 4 ori sau >/săptămână 2) 2-3 nopți/săptămână 3) 1 dată/săptămână 4) 1-2 ori în ultimele 4 săptămâni 5) Niciodată

4. În cursul ultimelor 4 săptămâni, de câte ori ai folosit Ventolin?

1) 3 ori sau >/zi 2) 1-2 ori/zi 3) 2-3 ori/săptămână 4) 1 dată/săptămână sau mai puțin 5) Deloc

5. Cum evaluezi controlul astmului în ultimele 4 săptămâni?

1) Necontrolat 2) Puțin controlat 3) Oarecum controlat 4) Bine controlat 5) Complet controlat

Scorul final se calculează adăugând punctajul de la fiecare întrebare (cifra dinaintea fiecărui răspuns) și se interpretează astfel:

<= 5 – astm necontrolat

5-19 – astm slab controlat

>= 19 – astm bine controlat

25 – astm perfect controlat

Testul este corelat cu probele funcționale respiratorii și are o siguranță de retestare (test retest reliability) de 0,77.

## REZULTATE

Pacienții care au întrunit criteriile de includere și s-au prezentat la camera de gardă în aceste două

luni și jumătate au fost majoritatea băieți cu vârste între 6 și 17 ani și o fată. Persoana adultă a fost de genul feminin. Conform American Academy of Allergy Asthma&Immunology și CDC, copiii de gen masculin au o incidență mai ridicată a simptomelor de tip astma-like, raportul pe sexe inversându-se după adolescență (19).

Distribuția pacienților în funcție de gen

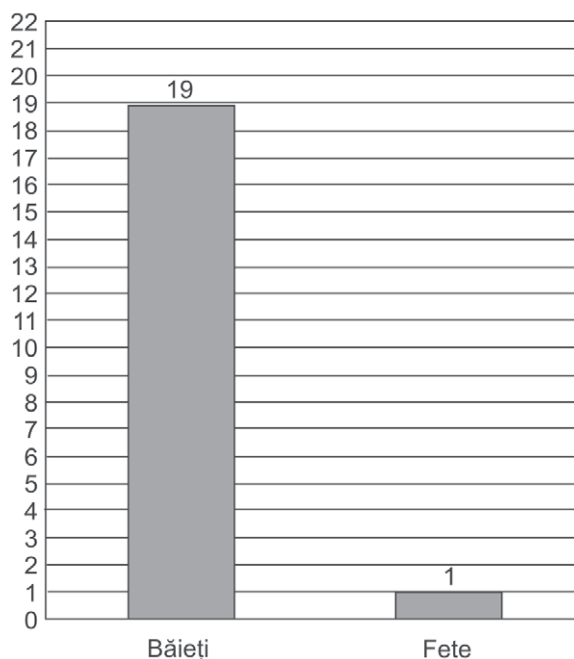


FIGURA 2. Distribuția pacienților în funcție de gen

Din cei 20 pacienți înrolați, unul are scorul ACT 17, ceea ce arată că astmul este slab controlat. Din anamneză a reieșit faptul că pacientul nu își lua tratamentul în mod corespunzător. Nu i s-a modificat schema de tratament, dar s-a reluat instruirea privind modul de administrare al tratamentului, cu pacientul și cu familia.

5 pacienți au scor ACT 20 și 21, la primul pacient cu scorul ACT de 21 nivelul de FeNO fiind mult

Corelația între scorul ACT și FENO

$$Y = (-4.9061)X + 123.2829$$

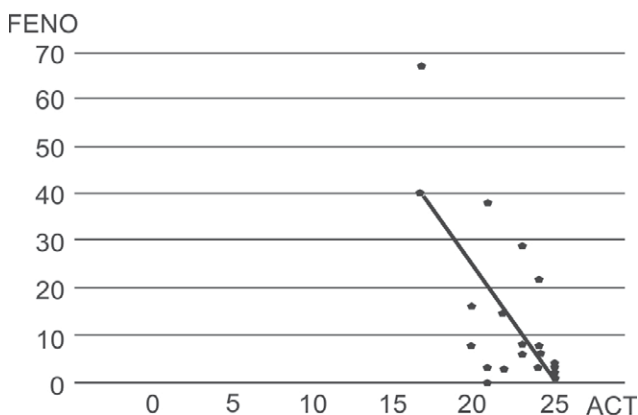


FIGURA 3. Corelația între scorul ACT și FeNO (Epi Info 7)

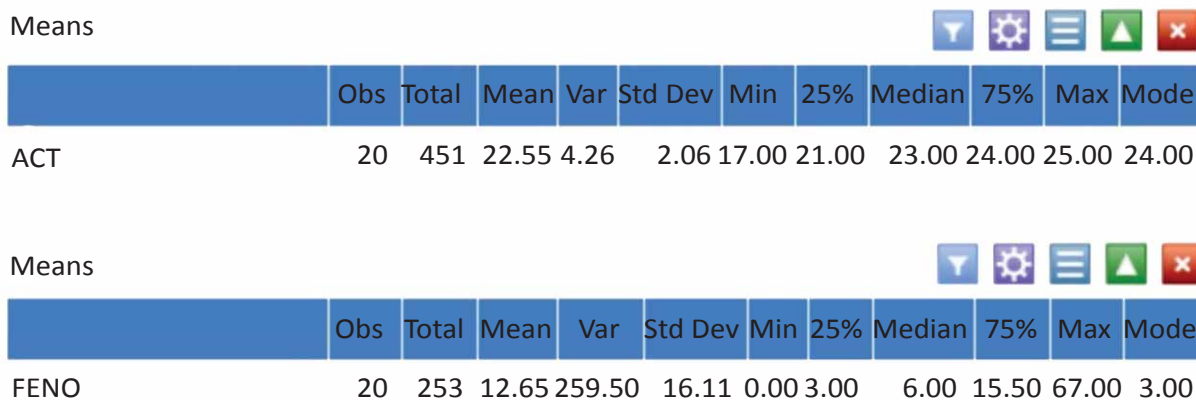


FIGURA 4. Valorile medii și deviațiile standard pentru FeNO și scorul ACT

mai mic decât ne-am așteptat (=3), ceilalți 4 având scorul ACT scăzut după o exacerbare a astmului sau o viroză respiratorie.

Ceilalți 14 pacienți au un scor între 22 și 25, semnificând un astm bine controlat.

Valoarea scorului ACT în funcție de măsurarea FeNO arată o corelație liniară și negativă cu  $r = -0,6286$ .

Am verificat dacă aceasta corelație are valoare statistică, calculând în acest sens (cu ajutorul pro-

gramelor Microsoft Office Excel 2007 și Epi Info 7) gradele de libertate (d.f. = degrees of freedom) cu formula  $d.f. = n-1$  ( $n =$  volumul eșantionului), aplicând testul  $t_a$ , a cărui valoare a fost 3,5193 și am preluat valoarea lui  $p$  din tabelele British Medical Journal (27), adică  $0,01 > p > 0,001$ , ceea ce susține corelația dintre scorul ACT și valoarea FeNO ca fiind semnificativă statistic.

	A	B	C	D
1	ACT	FENO	gen	
2	17	67	M	
3	22	3	F	
4	24	3	M	
5	22	15	M	
6	23	6	M	
7	20	16	M	
8	23	29	M	
9	24	22	M	
10	25	3	M	
11	24	6	M	
12	23	6	M	
13	24	8	M	
14	23	8	M	
15	21	3	M	
16	25	4	M	
17	24	6	M	
18	21	38	M	
19	21	0	M	după 5 zile de DEXAMETAZONĂ iv
20	25	2	M	
21	20	8	M	după 24 ore de Prednison oral (35mg)
22		-0.62863		coeficientul de corelație Pearson -r
23	2.0641	16.1091		deviația standard
24	0.461	3.597		eroarea standard a deviației
25	19			degrees of freedom
26	3.5193			test t
27	0.01>p>0.001			p
28				

FIGURA 5. Datele statistice în Excel

## DISCUȚII

Literatura recentă de specialitate a demonstrat faptul că FeNO este un marker clinic relevant în diverse aspecte ale astmului: este predictor al posibilității dezvoltării astmului în rinita persistentă sau la copiii cu manifestări respiratorii persistente, fiind util în monitorizarea pacienților tratați cu medicație biologică precum omalizumab etc. (12).

Evaluarea FeNO pare să aibă un rol important în evaluarea pacienților pediatrici cu suspiciune de astm și în managementul pacienților pediatrici cu astm dovedit (9). Este util și în evaluarea unuia dintre cele mai frecvente simptome cronice/recurente pentru care copiii se prezintă la spital: tusea cronică (10,31).

Deși unii autori consideră important ca măsurarea FeNO să fie făcută atât înainte de efectuarea probelor funcționale, cât și după acestea (11), în studiul prezent FeNO s-a măsurat înainte de efectuarea spirometriei, moment în care niciun pacient nu a fost cu bronhospasm sever.

Rezultatele studiului au fost corelate cu cele ale studiilor pe eșantioane mari de pacienți, precum:

1. Un studiu efectuat în Mexic pe un lot de 161 de copii cu vârsta între 6-18 ani a arătat că FeNO < 20 ppb e asociat cu scor ACT semnificativ mai mare față de FeNO > 20 ppb, care e asociat cu scor ACT scăzut și FEV1% scăzut (20).

2. Un alt studiu efectuat în Spania arată o corelație bună între scorul ACT și valoarea FeNO, dar subliniază faptul că au existat cazuri cu scor ACT bun și FeNO crescut (> 35 ppb), ce sugerează o inflamație subclinică și o posibilă exacerbare în viitorul apropiat (21).

3. Două studii la nivelul populației pediatrice atestă importanța măsurării FENO și corelația dintre acesta și nivelul de control al astmului (7,8).

Pe de altă parte, dr. Margherita Neri a concluzionat faptul că între scorul ACT și valoarea FeNO nu este nicio corelație, într-un studiu efectuat în Italia (22).

Adultul tânăr de gen feminin, 26 ani, care s-a prezentat la camera de gardă pentru dispnee și tuse productivă de aproximativ 3 zile (accentuată noaptea), neavând niciun tratament de fond de la vârsta de 10 ani (datorită remiterii parțiale a simptomelor) a avut scorul ACT = 20 și FeNO = 24 ppb, PEF 290 L/min (75% prezis) bronhospasm reversibil la bronhodilatator (după 3 pufuri de Ventolin, PEF 390 L/min = 101% prezis). După 4 săptămâni de tratament corect scorul ACT a crescut la 24 și probele funcționale respiratorii s-au normalizat, PEF 390 L/min (101% prezis).

Limita studiului o constituie numărul mic de pacienți, pentru a fi mai solidă corelația existând recomandarea de a fi incluși în studiu între 50 și 100 de pacienți (28).

## CONCLUZII

1. Măsurarea FeNO este o metodă simplă, rapidă și neinvazivă, ușor acceptată de copii.

2. Valoarea FeNO este corelată cu scorul ACT, în mod liniar și negativ ( $r = -0,6286$ ), semnificativ statistic.

3. FeNO ar putea fi utilizat la diagnosticul și monitorizarea copilului cu astm în diferite aspecte relevante: la evaluarea diagnosticului la copilul cu diagnostic incert, cum ar fi cel cu wheezing recurent sau cel cu tuse cronică, în evaluarea complianței la indicațiile terapeutice etc.

4. Pacienții cu scor ACT scăzut (< 19) având FeNO normal vor beneficia de altă strategie terapeutică decât creșterea în continuare a dozei de steroizi inhalatorii. Aceștia probabil au inflamație non-eozinofilică și nu vor avea un răspuns favorabil la această abordare.

5. Crearea unor algoritmi simpli care să includă FeNO și ACT ar putea îmbunătăți diagnosticul, ar optimiza terapia și ar permite o mai bună monitorizare a astmului la copil.