

Approccio innovativo al bambino con asma

Diego Peroni

Universita' di Ferrara

- L'oscillometria
- L'ossido nitrico esalato



diego.peroni@unife.it

La S.V. è invitata

Venerdì 11 Marzo 2016
Aula Magna Arcispedale S. Anna - Cona, Ferrara
14.30 - 19.30

**ASPETTI INNOVATIVI
ANESTESIOLOGICI, CHIRURGICI E
ONCOLOGICI NEL BAMBINO**

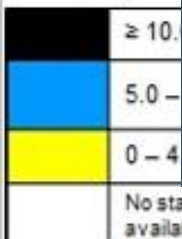
INFOLINE
Segreteria Organizzativa: MCR Cso Isonzo 53, 44121 Ferrara - Tel: 0532.242418 - E-mail: info@mcrferrara.org
Segreteria Scientifica: UO di Anestesia e Rianimazione Ospedaliera, Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara

Richiedi crediti ECM

L'ASMA PEDIATRICO NEL MONDO

- ❑ 300 MILIONI DI PERSONE COLPITE IN TUTTO IL MONDO (WHO)
- ❑ È LA **MALATTIA RESPIRATORIA CRONICA PIÙ FREQUENTE IN ASSOLUTO NEI BAMBINI**
- ❑ IN ITALIA NE SOFFRE **1 BAMBINO SU 10** (SIMRI)
- ❑ **PRIMI SINTOMI** COMPAIONO IN UN'ETÀ PRECOCISSIMA, CON IL PICCO DI INCIDENZA **INTORNO AI 3 ANNI**
- ❑ ESTREMA VARIABILITÀ EZIOLOGICA, SINTOMATOLOGICA E DI RISPOSTA ALLA TERAPIA NEI VARI SOGGETTI

PER TUTTI QUESTI MOTIVI È **FONDAMENTALE UN INQUADRAMENTO RAPIDO, MIRATO E PRECISO DELLA PATOLOGIA**



LA DIAGNOSI DI ASMA NEL BAMBINO

❑ ANAMNESI ACCURATA

- Sintomi raccontati dal bambino
- Episodi riferiti dai genitori



POSSONO ESSERE
VAGHI O IMPRECISI

❑ OBIETTIVITÀ AUSCULTATORIA



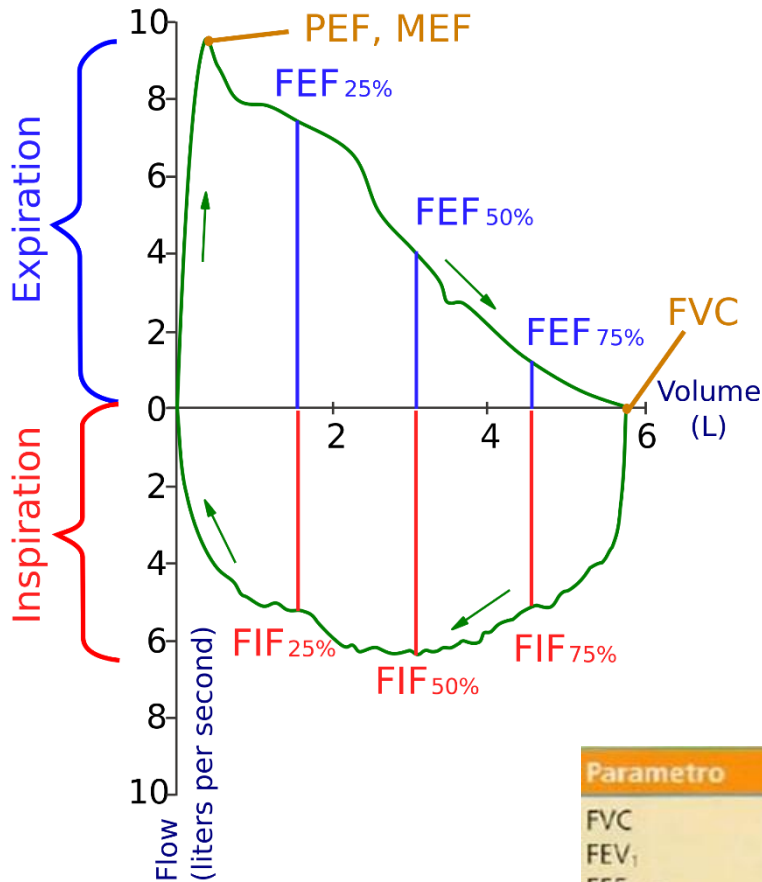
MOLTO SPESSO
PUÒ MANCARE

❑ PROVE DI FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA

- Situazione basale
- Risposta al broncodilatatore

VALUTAZIONE INDICI DI INFIAMMAZIONE BRONCHIALE

LA SPIROMETRIA



- ❑ GOLD STANDARD per la valutazione della funzionalità respiratoria
- ❑ Standardizzata e accettata da tutte le più importanti linee guida mondiali
- ❑ Misura i volumi ed i flussi aerei
- ❑ Parametri valutati nella diagnostica dell'asma:
 - FVC
 - FEV₁/FVC ←
 - PEF ←
 - ΔFEV₁ ←
 - ΔMMEF₇₅₋₂₅ ←

| Parametro | Valore normale (% del predetto) |
|--|--|
| FVC | >80% |
| FEV ₁ | >80% |
| FEF ₂₅₋₇₅ | >70% |
| FEV ₁ /FVC | >83-85% (bambino) |
| Test di broncodilatazione risposta positiva se: | FEV ₁ + 12% FEF ₂₅₋₇₅ + 45% (non utilizzabile come parametro singolo) |

Criteria di validità ATS/ERS 2005

| | |
|---------------|---|
| Accettabilità | <p>Per essere accettabile ogni manovra di espirazione forzata deve rispettare i seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none">• Buon inizio<ul style="list-style-type: none">- partenza esplosiva- <u>volume estrapolato < 150 ml e/o < 5% di FVC</u>• Svuotamento completo<ul style="list-style-type: none">- <u>durata > 6 sec.</u> e/o plateau finale nella curva V/t o impossibilità del soggetto a proseguire l'espirazione• Assenza di artefatti quali:<ul style="list-style-type: none">- inspirazione non massimale- tosse nel primo secondo- chiusura della glottide- interruzione precoce- sforzo submassimale o variabile- perdite del sistema- ostruzione del boccaglio |
| Ripetibilità | <ul style="list-style-type: none">• Dopo aver ottenuto <u>3 prove accettabili</u>, applicare i seguenti criteri:<ul style="list-style-type: none">- differenza fra i due migliori valori di FVC ≤ 150 mL- differenza fra i due migliori valori di FEV₁ ≤ 150 mL• Se entrambi i criteri sono rispettati l'esame spirometrico può essere terminato• In caso contrario, eseguire altre prove fino a quando:<ul style="list-style-type: none">- sono rispettati entrambi i criteri con le nuove manovre espiratorie- viene raggiunto un totale di 8 manovre espiratorie- il soggetto non è più in grado di proseguire |

I LIMITI DELLA SPIROMETRIA

❑ Rigidi Cut-off e criteri di accettabilità/riproducibilità e **difficoltà nell'eseguire il test per i bambini inesperti o più piccoli**

❑ **Molto spesso i bambini con asma presentano valori di ΔFEV_1 nella norma**

❑ L'effetto broncocostrittore dell'inspirazione profonda post-broncodilatatore può limitare la dimensione della broncodilatazione stimata dal FEV_1

- *Boccaccino A, et al. Allergy Asthma Proc 2007*

❑ Gli indici di flusso spirometrici riflettono **solo approssimativamente la presenza di infiammazione** delle vie aeree

- *Ren Cl. Chest 2003*

❑ Gli indici spirometrici non contribuiscono significativamente (non riflettono) sullo stato di salute o sulla dispnea

- *Takeda T, et al. Respiration 2010*

❑ I valori sono influenzati dall'ostruzione delle grandi vie aeree e non sempre correlano con **l'infiammazione delle piccole vie**

- *Chest 2006/2011*

L'OSCILLOMETRIA

altoparlante

- ❑ Nata nel 1956 ad opera di DuBois come FOT (Tecnica ad oscillazioni forzate)
- ❑ Perfezionata nel corso degli anni e perfezionata nel 1998

Generatore di impulsi spettro 5-35Hz

R20

R5

Respiratory Impedance

Extra thoracic

Central

Small

Pulmonary chamber

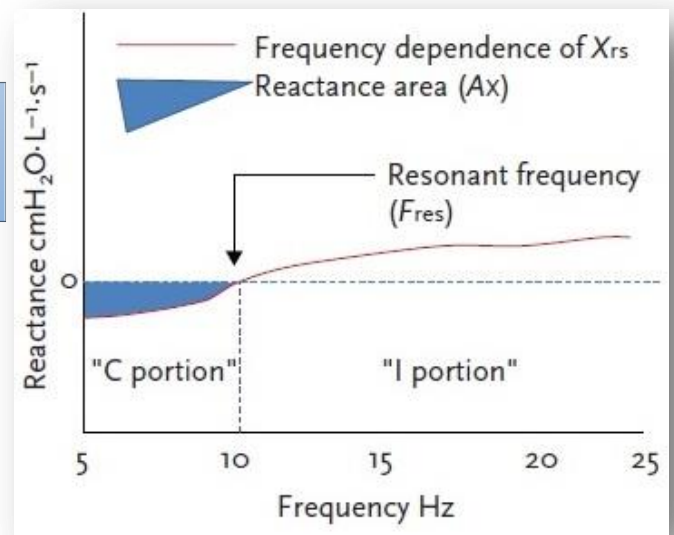
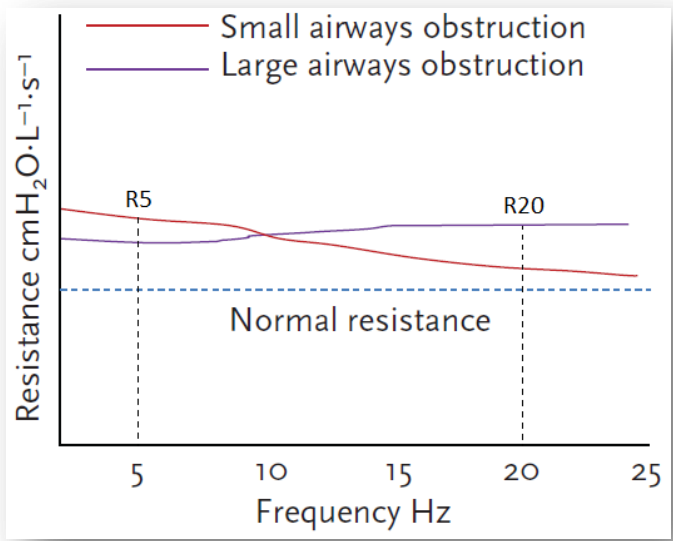
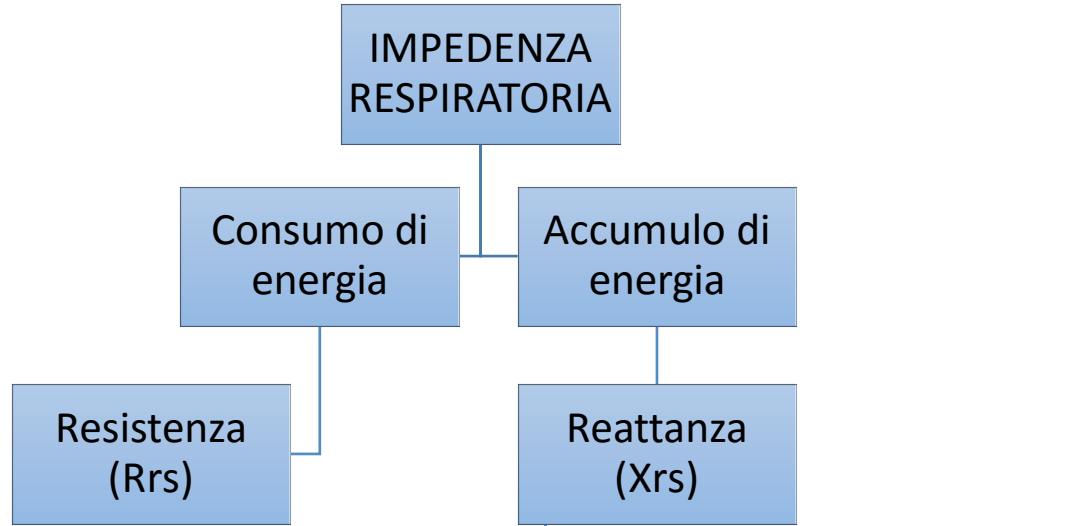
Large airways

Peripheral airways

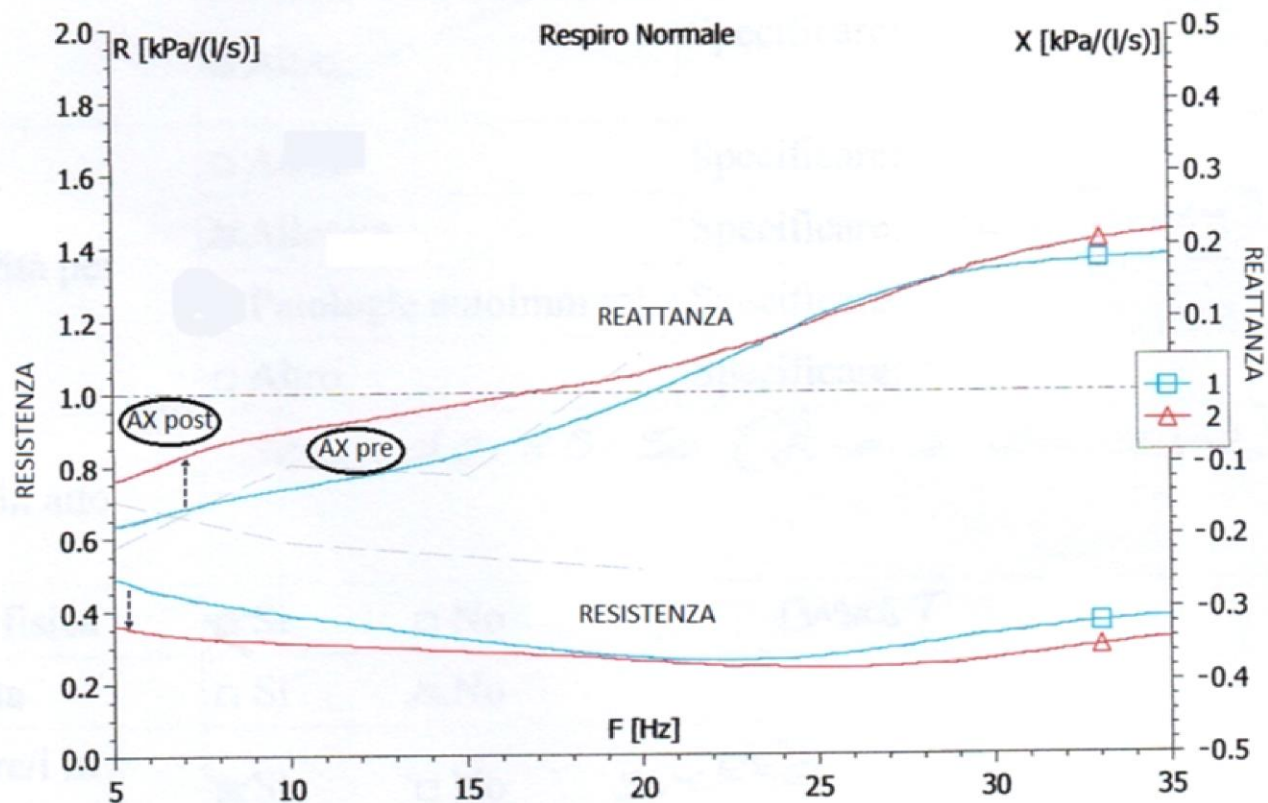
Sfrutta onde sonore in un range di frequenze prestabilite (5-35Hz), generate da un altoparlante, e trasmesse nei polmoni durante la respirazione a volume corrente, per valutare l'**IMPEDENZA RESPIRATORIA**

pneumotacografo





| | | | | | |
|--------------------|----------------|-------|-------|-------|-------|
| R at 5 Hz | [cmH2O/ (L/s)] | 7.18 | 5.02 | 3.69 | -26.5 |
| R at 10 Hz | [cmH2O/ (L/s)] | 5.99 | 3.95 | 3.18 | -19.4 |
| R at 20 Hz | [cmH2O/ (L/s)] | 5.20 | 2.73 | 2.63 | -3.4 |
| X at 5 Hz | [cmH2O/ (L/s)] | -2.17 | -1.86 | -1.22 | -34.3 |
| Resonant frequency | [1/s] | | 20.30 | 16.87 | -16.9 |
| AX | [cmH2O/L] | | 15.88 | 5.86 | -63.1 |
| Delta R5-R20 | [%] | | 45.72 | 28.71 | -37.2 |
| Diff R5-R20 | [cmH2O/ (L/s)] | | 2.30 | 1.06 | -53.8 |



STUDIO SPERIMENTALE

Confrontare le due metodiche nella valutazione dei bambini affetti da asma bronchiale

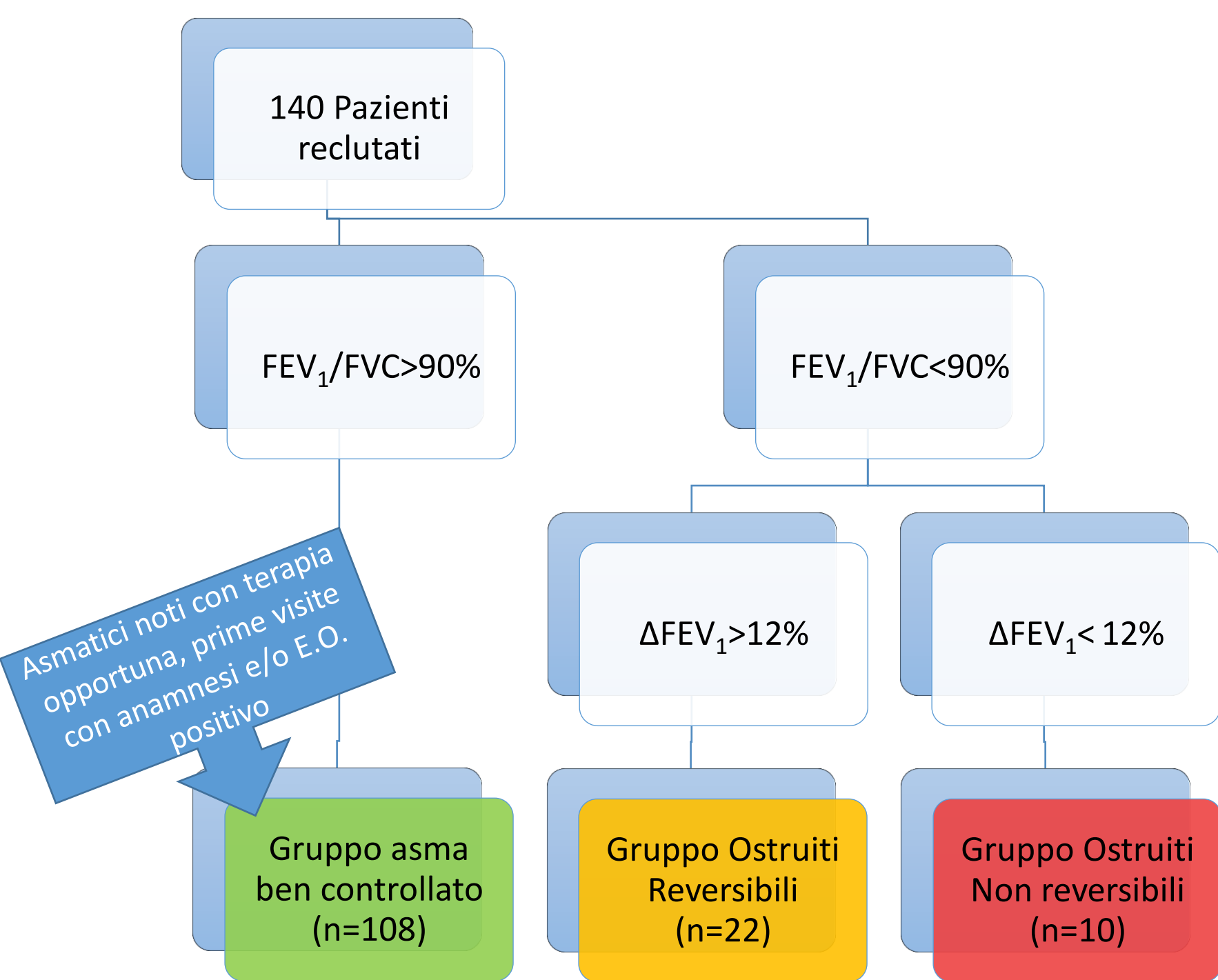
- L'oscillometria è effettivamente una metodica valida per lo studio del bambino asmatico?
- L'indagine delle piccole vie aeree è paragonabile/migliore rispetto a quella spirometrica?
- L'oscillometria può essere usata come metodica alternativa alla spirometria nella valutazione del paziente asmatico o come «conferma» della stessa?

140 bambini, ASMATICI NOTI O CON ANAMNESI E/O E.O. POSITIVO PER ASMA, seguiti dall'ambulatorio allergologico pediatrico dell'Arcispedale S. Anna di Ferrara

SVOLGIMENTO PROVE

1. **OSCILLOMETRIA**: 30-40 sec di respirazione a volume corrente.
Eseguita prima per prevenire l'effetto sfavorevole dell'inspirazione profonda sui parametri IOS.
2. **SPIROMETRIA A FLUSSI LENTI**: per calcolare la capacità vitale non forzata (CV). Nei pazienti con deficit ostruttivo CVF può essere inferiore a CV per una compressione dinamica delle vie aeree terminali, causata dalla manovra forzata, e una loro precoce chiusura durante l'espiazione (*air trapping*).
3. **SPIROMETRIA FORZATA (CLASSICA)**

SOMMINISTRAZIONE DI 200-400 μg DI SALBUTAMOLO E RIPETIZIONE, DOPO 15-20 MIN, DELLE TRE MISURAZIONI NELLO STESSO ORDINE.



Il responso dell'oscillometria

- 34 pazienti con resistenze normali (oscillometria negativa):
 - 32 negativi anche alla spirometria (veri negativi confermati)
 - 2 ritenuti asmatici dalla spirometria (falsi negativi oscillometrici)

Pazienti la cui situazione di ostruzione è dimostrata da una spirometria positiva

| | | | | Asmatici vs Altri | | Totale |
|--------|-------------------------------|--------------|--|-------------------|---------|--------|
| | | | | Spiro - | Spiro + | |
| IOSPOS | Oscillometria Negativa | Conteggio | | 32 | 2 | 34 |
| | | % del totale | | 22,9% | 1,4% | 24,3% |
| | Oscillometria Positiva | Conteggio | | 86 | 20 | 106 |
| | | % del totale | | 61,4% | 14,3% | 75,7% |
| Totale | Conteggio | | | 118 | 22 | 140 |
| | % del totale | | | 84,3% | 15,7% | 100,0% |

- 86 pazienti, con spirometria negativa, ma con resistenze aumentate (oscillometria positiva)

FALSI NEGATIVI SPIROMETRICI??

Bambino asmatico, anche ben controllato, ha dei valori di resistenze aumentate?

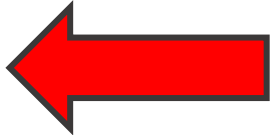
Pazienti con resistenze aumentate e/o broncoreversibilità oscillometrica

| Variabili | FEV ₁ /FVC_pre | (FEV ₁ /FVC_pre)/(FEV ₁ /FVC_teor) | ΔFEV ₁ | MMEF ₇₅₋₂₅ _pre | ΔMMEF ₇₅₋₂₅ |
|----------------|---|--|-------------------|----------------------------|------------------------|
| Età (anni) | -0,239** | -0,160# | 0,132 | 0,640** | -0,050 |
| BMI | 0,087 | 0,052 | 0,069 | 0,345** | 0,011 |
| R5Hz | <div style="background-color: #4F81BD; color: white; padding: 10px; text-align: center;"> <p>↑ DEL VOLUME (ΔFEV1)</p> <p>↓ RESISTENZE TOTALI (ΔR5)</p> <p>↓ GRADO DI OSTRUZIONE DELLE VIE AEREE (ΔAX)</p> </div> | | | | |
| R20Hz | | | | | |
| X5Hz | | | | | |
| RF_pre | | | | | |
| AX_pre | | | | | |
| Delta R20_pre | 0,090 | 0,028 | 0,119 | -0,501 | -0,020 |
| X5Hz_post | -2,04* | -0,178* | 0,008 | 0,285** | 0,184* |
| RF_post | 0,114 | 0,047 | 0,202* | -0,614** | 0,057 |
| AX_post | <div style="background-color: #4F81BD; color: white; padding: 10px; text-align: center;"> <p>↑ DEL FLUSSO DELLE PICCOLE VIE (ΔMEFF75-25)</p> <p>↓ RESISTENZE TOTALI (ΔR5)</p> <p>↓ GRADO DI OSTRUZIONE DELLE VIE AEREE (ΔAX)</p> <p>↓ RESISTENZE DELLE PICCOLE VIE (ΔDIFFR5-R20)</p> </div> | | | | |
| Delta R20_post | | | | | |
| DiffR20_post | | | | | |
| ΔR5H | | | | | |
| ΔR20H | | | | | |
| ΔX5H | | | | | |
| ΔRF | | | | | |
| ΔAX | | | | | |
| ΔDelt | | | | | |
| ΔDiffR5-R20 | -0,157 | 0,136 | -0,166* | -0,002 | -0,220** |

Correlazione tra parametri spirometrici ed oscillometrici

** Ottima correlazione
 * Buona correlazione
 # correlazione borderline

CONCLUSIONI

- ❑ L'OSCILLOMETRIA SI CONFERMA ESSERE UN ESAME SEMPLICE E VELOCE PER I BAMBINI PIÙ PICCOLI (<6 aa) E PER TUTTI QUELLI NON PRATICI DELL'ESAME SPIROMETRICO
- ❑ TROVATA UN'IMPORTANTE CORRELAZIONE INVERSA TRA IL PIÙ IMPORTANTE PARAMETRO SPIROMETRICO DI BRONCOREVERSIBILITÀ (ΔFEV_1) ED I PRINCIPALI PARAMETRI OSCILLOMETRICI ($\Delta R5$ E ΔAX)
- ❑ **IMPORTANTE CORRELAZIONE TRA $\Delta MMEF_{75-25}$ E $\Delta DIFFR5-R20$** 
- ❑ DIFFERENZE STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVE TRA IL GRUPPO DEI PAZIENTI OSTRUITI CON GLI ALTRI DUE GRUPPI
- ❑ INDIVIDUAZIONE DI **POSSIBILI «FALSI NEGATIVI» SPIROMETRICI**



VIETATA LA VENDITA - DMAGGIO PER I SIGNORI MEDICI
Non soggetto all'emissione del documento di trasporto ai sensi del DPR 14/08/96 n. 472
NON CONTIENE FARMACI - Contiene n° 20 abbassalingua

NIOX®



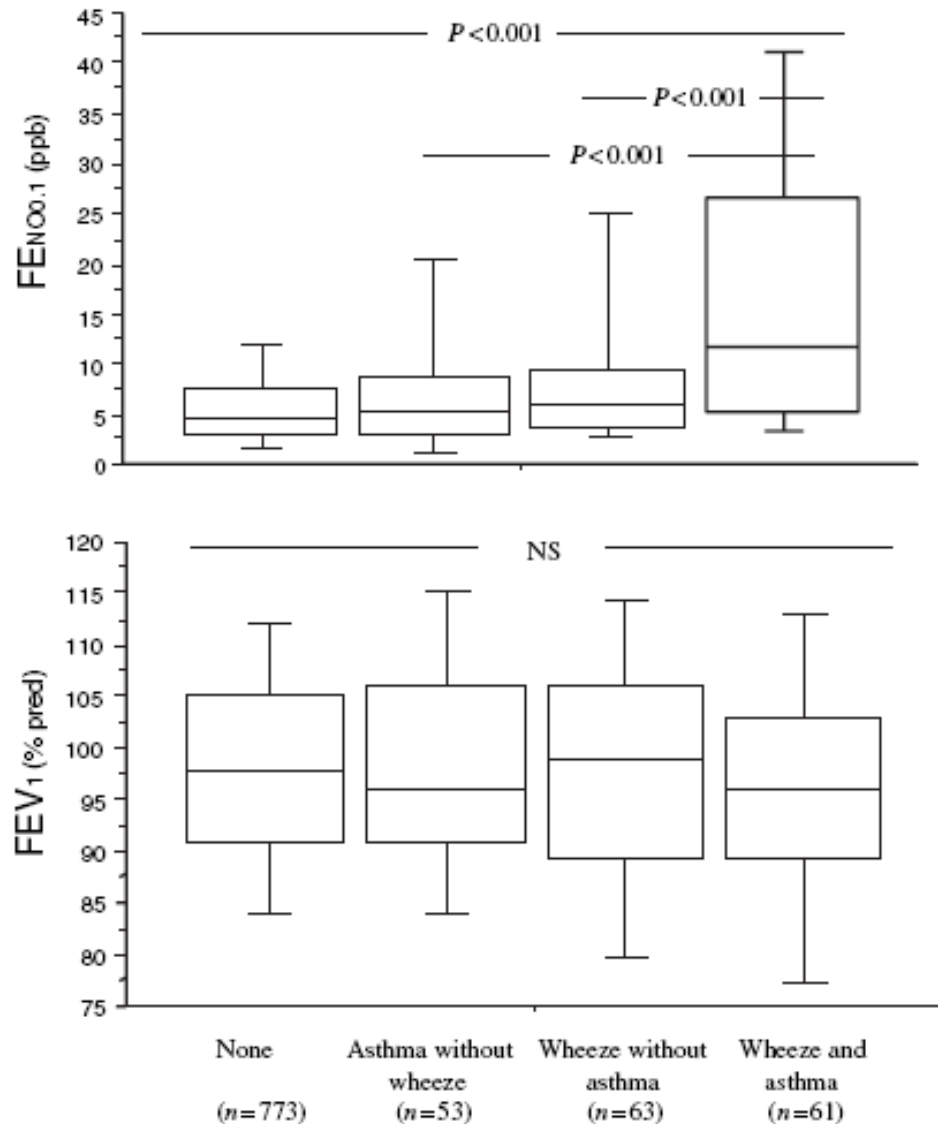
Amperage
0.00A-1.00A

Exhaled nitric oxide in a population-based study of asthma and allergy in schoolchildren

Nordvall: *Allergy* 2005; 60: 469

959 randomly selected
13-14-year-old school children

Exhaled NO measured according to ATS recommendations



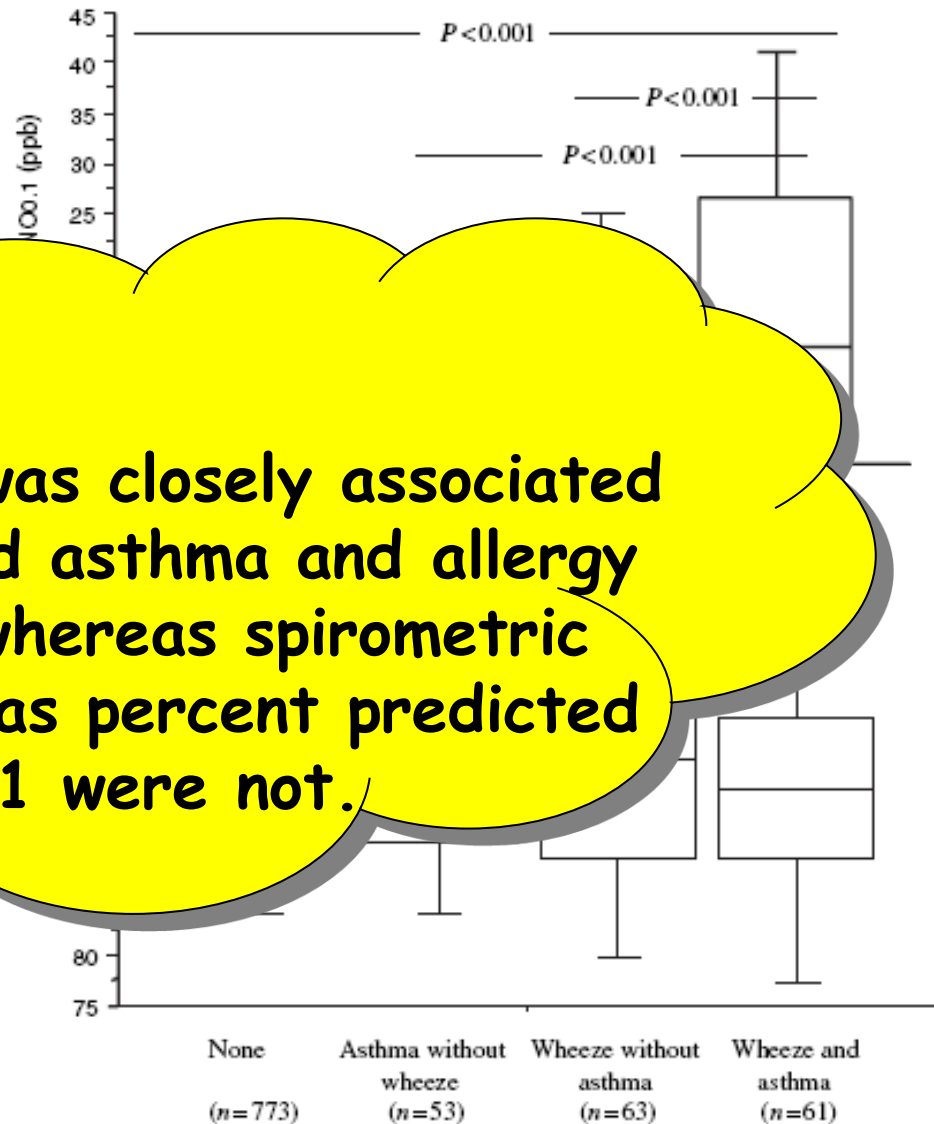
Exhaled nitric oxide in a population-based study of asthma and allergy in schoolchildren

Nordvall: Allergy 2005; 60: 469

959 randomly selected 13-14-year-old school children

Exhaled NO was measured according to ATS recommendations

Exhaled NO was closely associated with reported asthma and allergy symptoms whereas spirometric indices such as percent predicted FEV1 were not.



Exhaled nitric oxide distinguishes between subgroups of preschool children with respiratory symptoms

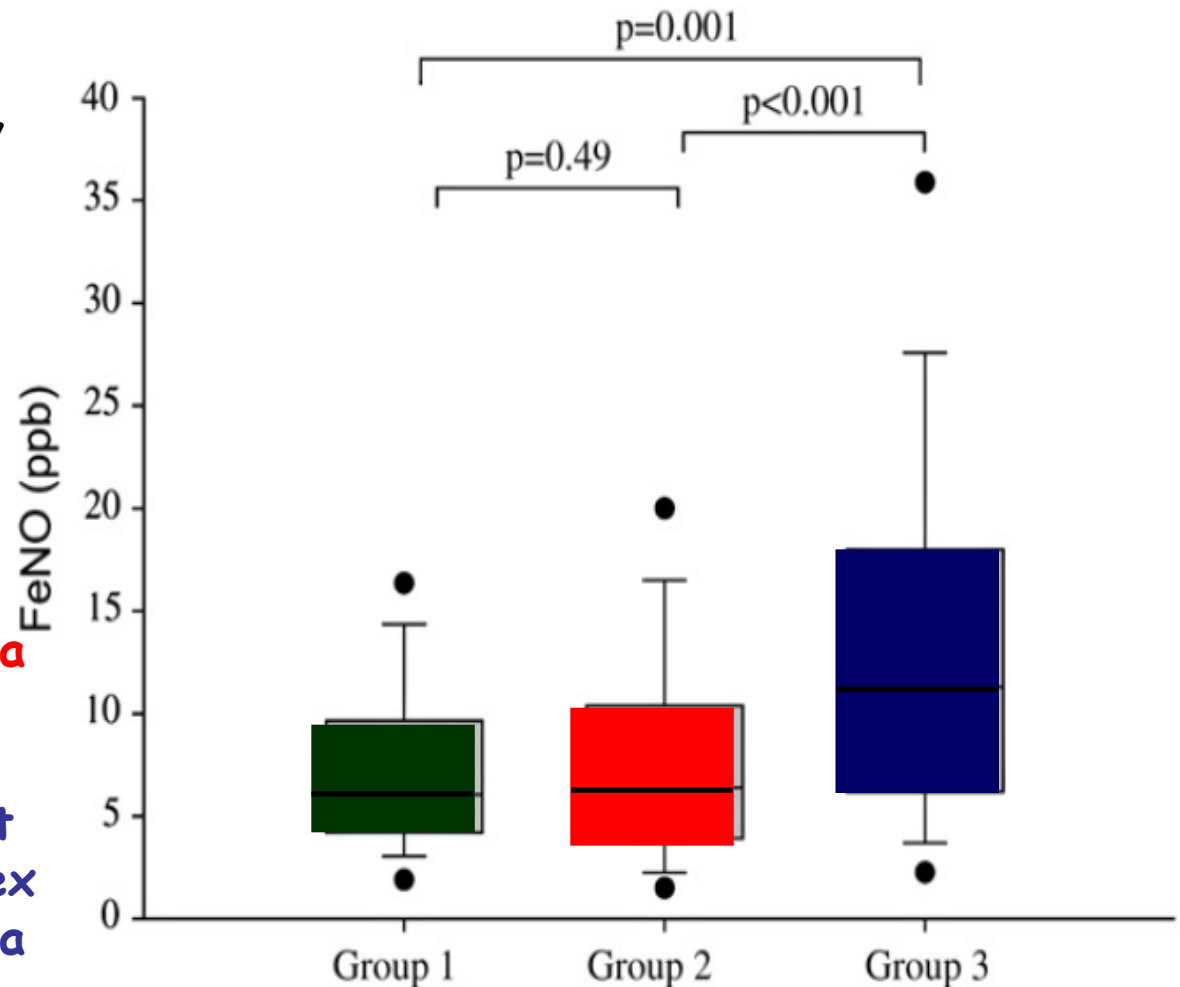
Moeller: JACI 2008;121:705

391 children
age 3-47 mo.
nonwheezy and wheezy
respiratory symptoms.

Group 1: recurrent cough
but no history of wheeze

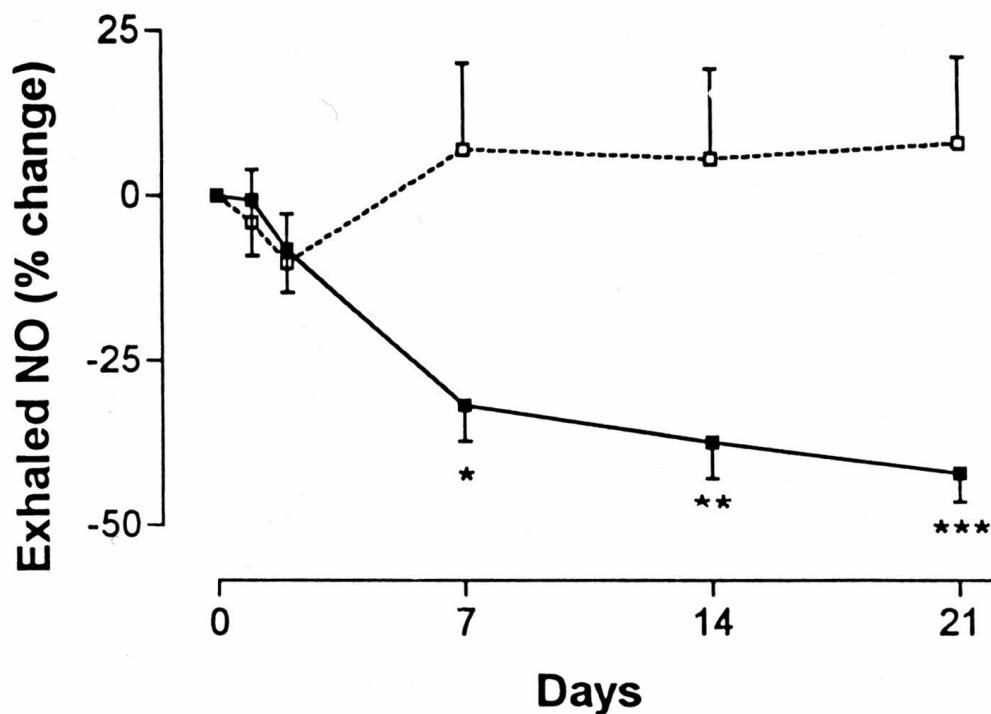
Group 2: early recurrent
wheeze and a loose index
for the prediction of asthma
at school age

Group 3: frequent recurrent
wheeze and a stringent index
for the prediction of asthma
at school age



Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients.

Kharitonov: AJRCCM 1996;153:454



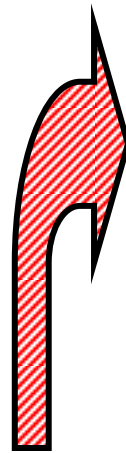
ICS decrease NO
in exhaled air of
mild asthmatic
patients

CHILDHOOD ASTHMA CONTROL TEST IN ASTHMATIC CHILDREN WITH DYSFUNCTIONAL BREATHING

Peroni JACI , 121; 266, 2008.

✓ 8 -year-old boy
with mild-to-
moderate
persistent asthma.

✓ Fluticasone
propionate
(100 µg twice daily).



1. Worsening
asthma
symptoms.

2. Albuterol several
times a day.

3. cACT = 5



50/100 µg of
salmeterol/fluticasone
twice daily and 5 mg of
montelukast once daily.

CHILDHOOD ASTHMA CONTROL TEST IN ASTHMATIC CHILDREN WITH DYSFUNCTIONAL BREATHING

Peroni JACI 121; 266, 2008.

- ✓ 11-year-old girl with mild-to-moderate asthma.
- ✓ Fluticasone propionate (100 µg twice daily).



1. Asthma deterioration with exercise-induced symptoms and the need for several daily doses of albuterol.



2. cACT = 15
50/100 µg of salmeterol/fluticasone twice daily and 5 mg of montelukast once daily.

CHILDHOOD ASTHMA CONTROL TEST IN ASTHMATIC CHILDREN WITH DYSFUNCTIONAL BREATHING

Peroni JACI 121; 266, 2008.

- A. Both patients were unresponsive to additional therapy.
- B. In both patients lung function was normal with minimal reversibility.
- C. FeNO was 14 ppb in the boy and 16 ppb in the girl.

CHILDHOOD ASTHMA CONTROL TEST IN ASTHMATIC CHILDREN WITH DYSFUNCTIONAL BREATHING

Peroni JACI 121; 266, 2008.

Clinical characteristics of both patients:

- ✓ Frequent sighing
 - ✓ Disturbing fight back with friends and teachers
 - ✓ Dysfunctional breathing during exercise
 - ✓ Nijmegen questionnaire score
- { 25 in the boy
23 in the girl

CHILDHOOD ASTHMA CONTROL TEST IN ASTHMATIC CHILDREN WITH DYSFUNCTIONAL BREATHING

Peroni JACI 121; 266, 2008.

Clinical characteristics of both patients:

- ✓ From a hyperventilation provocation test reproduced the patients' major complaints.
 - ✓ ... with friends
 - ✓ ... during
 - ✓ ...
exe
 - ✓ Nijmegen questionnaire score
- 25 in the boy
23 in the girl

QUESTIONARIO NIJMEGEN

| SINTOMI | MAI | RARAMENT E | A VOLTE | SPESSO | MOLTO SPESSO |
|---|-----|---------------|---------|--------|-----------------|
| Dolore toracico | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Sensazione di tensione | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Visione offuscata | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Vertigini | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Stato confusionale o perdita di contatto con la realtà | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Respirazione veloce o profonda | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Sensazione di respiro corto | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Sensazione di tensione diffusa a livello del torace | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Sensazione di gonfiore allo stomaco | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Sensazione di prurito alle mani | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Sensazione di intorpidimento delle dita delle mani | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Sensazione di incapacità a respirare o a fare un respiro profondo | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Sensazione di tensione intorno alla bocca | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Mani o piedi freddi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Palpitazioni | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Ansia | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

EDITORIALS



Choosing Asthma Step-up Care

Erika von Mutius, M.D., and Jeffrey M. Drazen, M.D.

Practitioner must stay closely tuned to the patient's condition.

For the patient whose asthma is hard to control, there is simply no substitute for attentive individual follow-up

“the secret of the care of the patient is in caring for the patient.” Peabody, JAMA 1927