

**74° Congresso Nazionale SIMLII
Società Italiana di Medicina del Lavoro
ed Igiene Industriale**

**2011 - Dall'Unità d'Italia
al Villaggio Globale**

***La Medicina del Lavoro di fronte
alla globalizzazione delle conoscenze,
delle regole, del mercato***

Torino, 16-19 novembre 2011

Editors:

Pietro Apostoli, Pier Giorgio Piolatto

POSTER

Il dato da noi riscontrato di modifiche della FEF 25-75 è un dato controverso che merita ulteriori approfondimenti. Il manuale Merk, afferma che l'alterazione del FEF 25-75 costituisce un indice iniziale di ostruzione delle vie aeree con iniziale interessamento delle piccole vie. Marseggia (3), individua nelle modifiche di tale valore un marker precoce di piccole compromissioni delle vie aeree.

Di contro Le linee guida ATS-ERS, raccomandano di non utilizzare tali valori per diagnosticare patologie di tali vie(4). Alla luce di quanto asserito, appare evidente, che il fenomeno da noi osservato, debba necessariamente essere ulteriormente indagato per valutare la reale importanza.

In conclusione pertanto possiamo affermare che, nei lavoratori del settore dei laterizi, l'esame spirometrico, ripetuto negli anni, non mostra una importante compromissione della funzionalità respiratoria e sembra dimostrare come le attività del settore dei laterizi non producano rischi evidenti per la capacità polmonare dei lavoratori.

Meritevole di ulteriore approfondimento, è la modifica statisticamente significativa del dato FEF 25-75.

BIBLIOGRAFIA

- Pesarin F. Multivariate permutation tests: with application in biostatistic. John Wiley & sons LTD 2001.
- Roscelli F, Innocenti A, Quercia A. Vademecum di spirometria per la Sorveglianza sanitaria dei lavoratori - Azienda Usl Viterbo 2011.
- Marseggia G, Basilicata P, Miraglia N, Napoletano F, Triassi M, De Sterlich C, Acampora A, Carbone U. Risk evaluation of contact with pesticides in Naples municipal gardeners. *Giornale Italiano Medicina del Lavoro ed Ergonomia* 2007; 29 (3) 730-1.
- Linee guida European Respiratory Society 2009.

PN 07

STUDIO DELL'INFIAMMAZIONE DELLE VIE AEREE IN VIGILI DEL FUOCO OPERATORI SUBACQUEI

A. Martini¹, D. Sbardella², L. Bertini², S. Capanna¹, M. Spalletta², M.C. D'Ovidio¹

¹ INAIL - Dipartimento di Medicina del Lavoro - ex ISPESL - Monte Porzio Catone, Roma

² Ufficio Sanitario del Dipartimento dei Vigili del Fuoco, del Soccorso Pubblico e della Difesa Civile del Ministero dell'Interno, Roma

Corrispondenza: Agnese Martini, INAIL - Dipartimento di Medicina del Lavoro - ex ISPESL, Via Fontana Candida, 1 - 00040 Monte Porzio Catone (ROMA), Tel: +39 06 94181271, Fax: +39 06 94181271, E-mail: agnese.martini@ispesl.it, a.martini@inail.it

RIASSUNTO. Le patologie ostruttive delle vie aeree superiori ed inferiori rappresentano un grave problema sanitario mondiale. Molte patologie dell'apparato respiratorio si caratterizzano per la presenza di un grado variabile di flogosi e stress ossidativo, processi coinvolti sia nell'insorgenza che nella progressione delle patologie polmonari (ad es. BPCO, asma, interstiziopatie polmonari). Negli ultimi anni, molte sono state le ricerche focalizzate sullo studio di metodologie non invasive per la ricerca di nuovi indicatori nella diagnosi precoce di patologie respiratorie. Obiettivo specifico del nostro studio è stata la valutazione dell'infiammazione delle vie aeree, tramite metodologie innovative non invasive (misurazione di FeNO), a confronto con le metodologie tradizionali (spirometria). Lo studio è stato condotto tra novembre 2009 e febbraio 2010. Sono stati reclutati 74 operatori subacquei volontari del Corpo Nazionale dei Vigili del Fuoco. Tutti i soggetti, dopo la somministrazione guidata di un questionario clinico-anamnestico, sono stati sottoposti al protocollo d'indagine: test spirometrico di funzionalità respiratoria e misurazione di ossido nitrico esalato (FeNO).

I nostri risultati mostrano che né l'età anagrafica né l'indice di massa corporea influiscono sui valori di FeNO esalato mentre ci sono differenze significative legate all'abitudine al fumo in particolare all'interno del gruppo degli ex fumatori ($p < 0,05$). I risultati mostrano una relazione tra la positività al FeNO (superamento del valore soglia di 35ppb) e i risultati del test spirometrico e del questionario clinico anamnestico. L'uso

della metodica non invasiva si inserisce nella ricerca attiva di malattie dell'apparato respiratorio, con necessità per i soggetti risultati positivi al test (valore aumentato di FeNO) di ulteriori e approfondite indagini clinico-strutturali e di laboratorio finalizzate ad escludere controindicazioni broncopneumologiche alla mansione specifica.

Parole chiave: infiammazione delle vie aeree, test di funzionalità respiratoria, ossido nitrico esalato.

INTRODUZIONE

Le patologie dell'apparato respiratorio sono tra le principali cause di mortalità e morbilità nel mondo e la loro incidenza è in continuo aumento. Molte patologie dell'apparato respiratorio si caratterizzano per la presenza di un grado variabile di flogosi e stress ossidativo, processi che appaiono coinvolti sia nell'insorgenza che nella progressione di patologie polmonari come la BPCO, l'asma, le interstiziopatie polmonari e il tumore polmonare. L'infiammazione può essere valutata in modo diretto (tecniche invasive come la broncoscopia o semi-invasive come lo studio dell'espettorato indotto, entrambe peraltro di complessa e costosa esecuzione) o in modo indiretto, utilizzando diversi marcatori infiammatori presenti nell'aria espirata e nel condensato (1-3). Tra questi il più recente ed utilizzato è l'ossido nitrico (FeNO) nell'aria espirata. La sua applicazione clinica, quale marcatore biochimico di infiammazione cronica, è stata ampiamente validata da numerosi studi clinici sia a livello diagnostico che di follow-up. Lo studio dell'infiammazione può essere utilizzato per la diagnosi precoce e anche in fase pre-sintomatica, consentendo l'individuazione dei soggetti suscettibili e la messa in atto di misure preventive e protettive (4).

Obiettivo specifico del nostro studio è stata la valutazione dell'infiammazione delle vie aeree, tramite metodologie innovative non invasive (misurazione di FeNO), a confronto con le metodologie tradizionali (esame spirometrico).

MATERIALI E METODI

La popolazione oggetto di studio è stata scelta all'interno del nucleo speciale degli operatori subacquei del Corpo Nazionale dei Vigili del Fuoco. La prima fase del progetto ha portato all'elaborazione e alla somministrazione di un questionario clinico-anamnestico per la diagnosi precoce di malattia respiratoria. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a: a) test di funzionalità respiratoria (spirometria semplice) e b) misurazione del FeNO attraverso analizzatore NIOX MINO eseguiti durante la verifica, da parte dell'Ufficio Sanitario Vigili del Fuoco dell'isoneità psico-fisica degli operatori subacquei. Attualmente non c'è un singolo valore soglia di FeNO considerato accettabile; in generale, un valore di FeNO > 35ppb è suggestivo di atopia e infiammazione persistente delle vie aeree (5).

RISULTATI

Lo studio è stato condotto tra novembre 2009 e febbraio 2010. Sono stati reclutati 74 operatori subacquei volontari con le caratteristiche demografiche riassunte nella Tabella I. Nella stessa tabella sono anche descritte le variabili quantitative prese in considerazione: indice di massa corporea o BMI (*Body Mass Index*) e misurazione dell'ossido nitrico nell'aria esalata (FeNO).

Le frequenze delle variabili esaminate (BMI, abitudine al fumo, sintomi di allergia, FeNO > 35ppb ed esame spirometrico) sono riassunte nella Tabella II.

L'analisi statistica dei dati ha mostrato: a) differenze significative in merito al valore di FeNO all'interno del gruppo dei fumatori ($p = 0,007$); b) assenza di differenze significative nel gruppo BMI indicando che l'indice di massa corporea non influisce sui valori di FeNO ($p = 0,405$). Per evidenziare invece differenze significative nei valori di ossido nitrico esalato legate alla positività alla spirometria o alla presenza di sintomi allergici sono stati effettuati due test di Mann-Whitney e, in entrambi i

Tabella I. Descrizione del campione

	Minimo	Massimo	Media	DS
Età anagrafica	30	61	43.15	6.731
BMI	21	35	25.86	2.550
FeNO	9	75	23.76	12.921
Anzianità lavorativa nel CNVF	6	37	16.86	8.065
Anzianità lavorativa come sommozzatore	3	34	12.35	8.444

Tabella II. BMI, abitudine al fumo, sintomi allergici, FeNO>35ppb ed esame spirometrico

VARIABLE	FREQUENZA (n)	PERCENTUALE (%)
BMI(*)	18,5-24,9 normale	25
	25-29,9 sovrappeso	44
	>=30 obeso	5
	Totale	74
ABITUDINE AL FUMO	NO	47
	SI	13
	EX	14
	Totale	74
SINTOMI ALLERGICI	NO	70
	SI	4
	Totale	74
SPIROMETRIA POSITIVA	NO	67
	SI	7
	Totale	74
FeNO >35ppb	NO	64
	SI	10
	Totale	74

(*) Fonte: WHO, 1995, 2000, 2004

del gruppo dei fumatori (p 0,007); b) assenza di differenze significative nel gruppo BMI

casi, sono presenti risultati significativi (rispettivamente $p=0,001$ and $p=0,017$). Si può quindi dire che i valori di FeNO sono significativamente diversi tra i positivi/negativi alla spirometria e tra chi riferisce sintomi allergici e chi non li riferisce. In una seconda fase di analisi i soggetti sono stati quindi suddivisi in due gruppi a seconda del superamento o meno del valore soglia del FeNO, indicato nella letteratura (valori >35ppb) (le frequenze sono mostrate nella Tabella II). Le frequenze così ottenute sono state incrociate con le variabili "sintomi allergici" (no/si) e "spirometria" (negativa/positiva). Il test del Chi-Quadrato risulta significativo in entrambi i casi (rispettivamente $p=0,007$ e $p=0,048$); vi è quindi una relazione tra la positività al FeNO (superamento del valore soglia di 35ppb) e le due variabili considerate. Sono state infine incrociate le variabili "sintomi allergici" e "spirometria" e, anche in questo caso, il test del Chi Quadrato è risultato significativo con una relazione quindi anche tra queste due variabili.

DISCUSSIONE

I risultati di questo studio confermano che le misurazioni di FeNO offrono un utile informazione diagnostica che risulta correlata all'utilizzo di metodologie di indagine delle vie aeree tradizionali, quali la spirometria, e che si affianca e supporta i dati ottenuti da un'attenta indagine anamnestica. L'ossido nitrico esalato risulta normalmente diminuito a causa dell'esposizione al fumo: dai dati di letteratura è infatti possibile notare la riduzione cronica dei livelli della concentrazione dell'ossido di nitrico nell'aria esalata nei fumatori e gli effetti acuti del tabagismo (6,7). Malgrado la diminuzione di FeNO dovuta al fumo, i fumatori con asma hanno un aumento di FeNO (8,9). I nostri risultati mostrano che ci sono differenze significative legate all'abitudine al fumo in particolare all'interno del gruppo degli ex fumatori ($p<0,05$). In base alle nostre conoscenze, FeNO non è stato indagato in studi longitudinali, cioè in studi in cui i pazienti sono stati seguiti dopo la cessazione all'abitudine al fumo. Sulla base di precedenti indagini che hanno dimostrato che FeNO diminuisce nei fumatori (8,10), si può ipotizzare che FeNO aumenti solo dopo la cessazione dell'abitudine al fumo. (11) Studi epidemiologici hanno dimostrato che l'obesità/adiposità è strettamente associata con l'asma in termini di sviluppo, gravità e controllo della malattia. Tuttavia, non sono ben conosciuti gli effetti dell'obesità/adiposità sull'infiammazione delle vie aeree, in soggetti sani. Nel nostro studio abbiamo verificato che non vi erano, all'interno della popolazione studiata, differenze tra la variabile indice di massa corporea e valori dell'ossido nitrico esalato. In accordo con la letteratura, l'indice di massa corporea non sembra influire sui valori di FeNO (12,13). Questi risultati suggeriscono che in soggetti sani l'obesità/adiposità non ha effetto significativo sull'infiammazione eosinofila delle vie aeree. Altro elemento importante evidenziato dai nostri risultati è la relazione significativa tra la positività al FeNO e la positività all'indagine anamnestica e alle prove di funzionalità respiratorie. Tosse cronica, respiro sibilante e dispnea sono sintomi frequenti nella medicina di base e ricorrenti nella medicina del lavoro. Spesso costituiscono il punto di partenza per la diagnosi di asma, ma i sintomi non sono spe-

cifici. Inizialmente un approccio empirico viene spesso adottato per gestire tali sintomi e solo successivamente risulta necessario il ricorso a test oggettivi, che chiariscono e supportano la diagnosi. L'utilizzo della spirometria anche se risulta senza dubbio importante nella diagnosi di pazienti con BPCO, questo test convenzionale non è sempre facilmente utilizzabile. In uno studio condotto negli Stati Uniti, anche se il 66% dei medici di medicina generale possedeva un proprio spirometro, solo il 50% dei pazienti con asma "sospetta" aveva eseguito una spirometria. La motivazione riferita più comunemente era la percezione che i risultati non avrebbero avuto un grosso impatto sulla gestione clinica del paziente. Al contrario, Hewitt in uno studio del 2008 condotto con lo scopo di valutare il ruolo del FeNO nel supporto alla diagnosi di sintomi respiratori aspecifici nell'ambito della medicina generale mostrano come l'importanza e la rilevanza delle misurazioni di FeNO percepita sia superiore al 94% (14). I risultati delle misurazioni di FeNO forniscono informazioni sulla presenza/assenza di infiammazione eosinofila delle vie aeree ma anche indicazioni utili per la gestione del trattamento specifico da utilizzare nel paziente. L'uso della metodica non invasiva si inserisce nella ricerca attiva di malattie dell'apparato respiratorio, con necessità per i soggetti risultati positivi al test (valore aumentato di FeNO) di ulteriori e approfondite indagini clinico-strumentali e di laboratorio finalizzate ad escludere controindicazioni broncopneumologiche alla mansione specifica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1693-1722.
- 2) Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:217-224.
- 3) Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled Biomarkers. *Chest* 2006;130:1541-1546.
- 4) ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the on-line and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:912-930.
- 5) Kaiser GL, Carl M. L'ossido nitrico esalato e le sue frazioni nella pratica della medicina respiratoria. *Chest* (Edizione Italiana) 2008; 2:33-42.
- 6) 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.
- 7) Horva'th I, Donnelly LE, Kiss A et al. Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1042-1046.
- 8) Ryttilä P, Rehn T, Ilumets H et al. Increased oxidative stress in asymptomatic current chronic smokers and GOLD stage 0 COPD. *Respir Res* 2006;7:69.
- 9) Balint B, Donnelly LE, Hanazawa T et al. Increased nitric oxide metabolites in exhaled breath condensate after exposure to tobacco smoke. *Thorax* 2001; 56:456-461.
- 10) Maziak W, Loukides S, Culpitt S et al. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:998-1002.
- 11) Louhelainen N, Ryttilä P, Haahtela T et al. Persistence of oxidant and protease burden in the airways after smoking cessation. *BMC Pulm Med* 2009;27:9-25.
- 12) Kim SH, Kim TH, Lee JS, Koo TY, Lee CB, Yoon HJ, Shin DH, Park SS, Sohn JW. Adiposity, adipokines, and exhaled nitric oxide in healthy adults without asthma. *J Asthma* 2011;48:177-82.
- 13) Kumor M, Przybyłowski T, Maskey-Warzechowska M, Hildebrand K, Fangrat A, Bielicki P, Górski K, Kościuch J, Kucińska J, Chazan R. Reproducibility of exhaled nitric oxide (FeNO) measurements in healthy subjects. *Pneumonol Alergol Pol* 2004;72:395-9.
- 14) Hewitt RS, Modrich CM, Medlicott T, Cowan JO, Taylor DR. Supporting the diagnosis of non-specific respiratory symptoms in primary care: the role of exhaled nitric oxide measurement and spirometry. *Prim Care Respir J* 2008;17:97-103.

