

CORELAȚIA DINTRE VALOAREA FENO ȘI SEVERITATEA ASTMULUI BRONȘIC

Eugenia Buzoianu^{1,2}, Mariana Moiceanu², Doina Anca Pleșca^{1,2}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

²Clinica de Pediatrie și Neurologie Pediatrică,

Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu“, București

REZUMAT

Obiectiv. Studiul de față își propune evaluarea corelației dintre valoare FeNO și severitatea astmului bronșic.

Material și metodă. A fost inițiat un studiu prospectiv care a inclus 48 de copii cu vârsta cuprinsă între 5-18 ani diagnosticați cu astm bronșic. Pacienții au fost evaluați și monitorizați în Clinica de Pediatrie din Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu“ în perioada mai 2012 – noiembrie 2013. În prima etapă, o dată cu stabilirea diagnosticului de astm bronșic, s-a stabilit și forma de severitate, utilizând criteriile din ghidul GINA 2008, și s-a determinat valoarea FeNO înainte de inițierea oricărei terapii de control. Pentru formele persistente s-a inițiat terapia de control adaptată astfel încât să se obțină starea de astm bronșic controlat. În etapa următoare, după publicarea ultimei versiuni a ghidului GINA 2014, s-a efectuat o a doua clasificare a astmului pe grade de severitate, ținând cont de step-ul de tratament necesar pentru a menține starea de astm controlat, conform recomandărilor din acest nou ghid. În final s-a evaluat corelația dintre valoarea FeNO și severitatea formelor de astm, atât după clasificarea din ghidul GINA 2008, cât și dintre valoarea FeNO și severitatea formelor de astm după clasificarea din ghidul GINA 2014.

Rezultate. Dintre cei 48 de copii incluși în studiu, 29 au avut valoarea FeNO normală, iar 19 crescută. Pe baza criteriilor ghidului GINA 2008 pacienții au fost încadrați în următoarele forme de severitate: 6 pacienți cu astm intermitent, 27 pacienți cu astm ușor persistent, 14 pacienți cu astm moderat persistent și 1 pacient cu astm sever persistent. Pe baza criteriilor din ultimul ghid GINA publicat în 2014, în formă de astm ușor au fost încadrați 25 de pacienți, în formă de astm moderat 22 de pacienți, iar în formă de astm sever 1 pacient.

Evaluarea statistică a corelației dintre forma de astm bronșic conform criteriilor aparținând ghidului GINA din 2008 și valoarea FeNO a furnizat o valoare $p = 0,278$, iar corelația dintre valoarea FeNO și clasificarea regăsită în ghidul GINA 2014 a fost de $p = 0,0468$.

Concluzii. Valoarea FeNO nu se corelează cu severitatea astmului bronșic stabilită pe baza clasificării din ghidul GINA 2008, dar se corelează cu severitatea astmului stabilită pe baza clasificării din ghidul GINA din 2014.

Cuvinte cheie: astm bronșic, severitate, FeNO, formă astm bronșic

INTRODUCERE

Astmul bronșic este o afecțiune inflamatorie cronică a căilor respiratorii, care reprezintă o cauză majoră de morbiditate și mortalitate, având o incidență în creștere în întreaga lume (6).

Astmul bronșic este o boală heterogenă, care se prezintă sub forma unor variate fenotipuri clinice cu răspuns variabil la tratament.

Caracteristicile fiziopatologice ale astmului bronșic sunt reprezentate de inflamația cronică a mucoasei bronșice și hiperreactivitatea bronșică, mani-

festata prin bronhoconstricție ca răspuns la diverși triggeri (12).

Ambele stau la baza limitării variabile a fluxului de aer exprimată clinic prin wheezing, scurtarea respirației, senzație de constricție toracică și tuse (6).

Limitarea fluxului de aer poate avea caracter intermitent și/sau persistent și poate să varieze în timp, ca frecvență și intensitate, în funcție de expunerea la triggeri specifici și de răspunsul la tratament (4). Toate aceste elemente contribuie la conturarea treptelor de severitate a astmului.

Adresa de corespondență:

Eugenia Buzoianu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, Str. Dionisie Lupu nr. 37, București

E-mail: eugeniabuzoianu@yahoo.com

Managementul astmului bronșic se bazează pe stabilirea corectă a diagnosticului pozitiv, identificarea și controlul trigger-ilor, adaptarea individualizată a unei scheme terapeutice care vizează atât acutizările, cât și terapia de control și monitorizarea periodică.

Managementul adecvat al astmului bronșic presupune inclusiv o corectă evaluarea a severității astmului la fiecare pacient.

Până nu demult clasificarea astmului bronșic pe trepte de severitate se făcea luând în considerare doar simptomele diurne și nocturne, gradul de afectare a activității zilnice, necesarul de medicație de tip reliever (bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune), valorile FEV1 (volum expirator forțat în o secundă) și/sau PEF (fluxul expirator de vârf) (5).

În timp, s-a constatat că există o discordanță între dificultatea de a obține starea de astm bronșic controlat prin tratament și gradul de severitate a astmului estimat doar pe baza criteriilor clinice și funcționale respiratorii. Astfel, s-a conturat necesitatea adoptării unei noi clasificări a astmului pe trepte de severitate, care să includă responsivitatea la tratamentul de control (6).

Este dificil de prezis pattern-ul de răspuns terapeutic al fiecărui pacient înainte de inițierea și evaluarea efectivă a răspunsului la tratament. Numeroase studii au încercat să identifice factori predictivi ai răspunsului la tratament și, deci, ai severității astmului (7,10).

Atopia este unul dintre acești factori predictivi, fiind prezentă în peste 50% dintre cazurile de astm la copil. De altfel asocierea dintre atopie și astmul sever este bine cunoscută (3,4,12).

FeNO (fracția de oxid nitric exhalat) este un biomarker noninvaziv de inflamație bronșică de tip eozinofilic, specifică astmului bronșic, care se corelează strâns cu atopia (8,9,11,13).

Din aceste motive obiectivul studiului de față a fost evaluarea corelației dintre valoarea FeNO și severitatea astmului bronșic și în ce măsură FeNO reprezintă un factor predictiv al severității astmului.

MATERIAL ȘI METODĂ

A fost inițiat un studiu prospectiv care a inclus 48 de copii cu vârsta cuprinsă între 5-18 ani diagnosticați cu astm bronșic. Pacienții au fost evaluați și monitorizați în Clinica de Pediatrie din Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu”, în perioada mai 2012 – noiembrie 2013.

Criteriile de includere în studiu au fost:

1. vârsta cuprinsă între 5-18 ani;
2. diagnostic de astm bronșic stabilit pe baza criteriilor anamnestic-clinice specifice și confirmat cu

ajutorul spirometriei, prin documentarea unui grad de reversibilitate al FEV1 de cel puțin 12% după administrare salbutamol inhalator;

3. absența oricărui tratament de tip controller în momentul includerii în studiu.

Criteriu de excludere: existența concomitentă a altor comorbidități.

În prima etapa a studiului, odată cu stabilirea diagnosticului de astm bronșic, pentru fiecare pacient s-a stabilit forma de severitate în funcție de simptomatologia diurnă și nocturnă, de numărul de exacerbări, de gradul de afectare a activităților zilnice, de necesarul de medicație de tip „reliever” (bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune), de valorile FEV1 și/sau PEF, conform ghidului GINA din 2008 (Global Initiative for Asthma, 2008), așa cum apare în Tabelul 1.

TABELUL 1. Forme de severitate a astmului bronșic conform ghidului GINA din 2008

SEVERITATE	CARACTERISTICI
INTERMITENT	Simptome < 1/săpt. Exacerbări scurte Simptome nocturne < 2/lună FEV1 sau PEF ≥ 80% din prezis Variabilitate FEV1 sau PEF < 20%
UȘOR PERSISTENT	Simptome > 1/săpt, dar < 1/zi Exacerbările pot afecta activitatea sau somnul Simptome nocturne > 2/lună FEV1 sau PEF ≥ 80% din prezis Variabilitate < 20-30%
MODERAT PERSISTENT	Simptome zilnice Exacerbările pot afecta activitatea sau somnul Simptome nocturne >1/săptămână Utilizare zilnică de SABA FEV1 sau PEF 60-80% din prezis Variabilitate > 30%
SEVER PERSISTENT	Simptome zilnice Exacerbări frecvente Simptome nocturne frecvente Limitarea activității fizice FEV1 sau PEF ≤ 60% din prezis Variabilitate > 30%

Concomitent, pentru fiecare pacient s-a determinat valoarea FeNO utilizând NIOX-MINO cu piesă bucală, un analizor de chemoluminescență aprobat pentru dozarea oxidului nitric exhalat (2,5,6). Valorile normale pentru vârsta pediatrică variază între 5-25 ppb.

Ulterior, pentru fiecare pacient inclus în studiu s-a întocmit un plan de acțiune pentru astm, care a cuprins prescripții și recomandări individualizate legate de controlul trigger-ilor și utilizarea de medicație de tip reliever (step 1 tratament, adică SABA, bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune, salbutamol inhalator la nevoie). În plus, în cazul pacienților cu forme persistente de astm, s-a inițiat

terapie de tip „controller“ pornind de la step 2 de tratament (5).

În funcție de forma de astm intermitentă sau persistentă s-a stabilit un calendar al evaluărilor clinice și funcționale respiratorii, astfel:

- pentru pacienții cu astm intermitent o evaluare la o lună, la 3 luni, la 6 luni, la un an de la diagnostic sau la nevoie;
- pentru pacienții cu astm persistent o evaluare la o lună, la 3 luni și la 6 luni de la diagnostic și inițierea terapiei de control.

La 3-6 luni de la inițierea terapiei de tip „controller“ s-a efectuat evaluarea stării de control al astmului bronșic. Ținând cont de istoricul manifestărilor clinice din ultima lună, de valoarea FEV1 și de consumul de medicație de tip „reliever“, s-a stabilit gradul de control al astmului bronșic pentru fiecare pacient individual, notând dacă pacientul în momentul respectiv era controlat, parțial controlat sau necontrolat (5).

În cazurile în care astmul bronșic era parțial controlat sau necontrolat, s-au aplicat intervențiile adecvate (controlul triggeri-ilor, step-up controller) și s-a continuat calendarul de evaluări până la obținerea stării de astm bronșic controlat.

În etapa următoare, odată cu publicarea ghidului GINA din 2014, s-a efectuat o nouă clasificare a astmului bronșic pe grade de severitate, pentru fiecare pacient individual, ținând cont de step-ul de tratament necesar pentru a menține astmul bronșic controlat, conform criteriilor din acest nou ghid, așa cum este ilustrat în Tabelul 2.

TABELUL 2. Forme de severitate a astmului bronșic conform ghidului GINA din 2014

Severitate	Caracteristici
Ușor	Necesită step 1 sau 2 pentru control
Moderat	Necesită step 3 pentru control
Sever	Necesită step 4 sau 5 pentru control

În final, a fost evaluată corelația dintre valoarea FeNO și severitatea astmului bronșic stabilită conform criteriilor din ghidul GINA din 2008, pe de o parte, și severitatea astmului bronșic stabilită conform criteriilor din ghidul GINA din 2014, pe de altă parte.

REZULTATE

În lotul studiat, 29 pacienți au avut valoarea FeNO normală (< 25 ppb), iar 19 au avut valoarea FeNO crescută (\geq 25 ppb). Potrivit criteriilor regăsite în ghidul GINA din 2008, de stabilire a formei de severitate a astmului bronșic, 6 pacienți s-au

încadrat în categoria de astm intermitent, 27 pacienți în astm ușor persistent, 14 pacienți în astm moderat persistent și un pacient în astm sever persistent.

Repartizarea pacienților în funcție de categoria de severitate a astmului bronșic conform criteriilor din ghidul GINA din 2008, precum și în funcție de valoarea FeNO, este ilustrată în Tabelul 3.

TABELUL 3. Distribuția pacienților în funcție de forma de severitate a astmului conform ghidului GINA 2008 și în funcție de valoarea FeNO

Formă astm GINA 2008	FeNO < 25 ppb	FeNO \geq 25 ppb	TOTAL
Intermitent	3	3	6
Ușor persistent	19	8	27
Moderat persistent	6	8	14
Sever persistent	1	0	1
TOTAL	29	19	48

Aplicând funcția statistică Chi-Square Test pentru a evalua corelația dintre valoarea FeNO și severitatea astmului bronșic cu cele 4 categorii ale sale, conform ghidului GINA din 2008, așa cum sunt reprezentate în tabelul de mai sus, am obținut valoarea $p = 0,278$ (nesemnificativ statistic).

Potrivit criteriilor din ghidul GINA din 2014 de stabilire a formei de severitate a astmului bronșic, în funcție de step-ul de tratament necesar pentru a obține starea de astm bronșic controlat, 25 de pacienți s-au încadrat în categoria de astm bronșic ușor, 22 în astm bronșic moderat și 1 în astm bronșic sever.

Repartizarea pacienților în funcție de categoria de severitate a astmului bronșic, conform criteriilor din ghidul GINA din 2014, precum și în funcție de valoarea FeNO, este ilustrată în Tabelul 4.

TABELUL 4. Distribuția pacienților în funcție de forma de severitate a astmului conform ghidului GINA din 2014 și în funcție de valoarea FeNO

Formă astm GINA 2014	FeNO < 25 ppb	FeNO \geq 25 ppb	TOTAL
Ușor	19	6	25
Moderat	10	12	22
Sever	0	1	1
TOTAL	29	19	48

Aplicând funcția statistică Chi-Square Test pentru a evalua corelația dintre valoarea FeNO și severitatea astmului bronșic cu cele 3 categorii ale sale, conform ghidului GINA din 2014, așa cum sunt reprezentate în tabelul de mai sus, am obținut valoarea $p = 0,0468$ (semnificativ statistic).

Corelația dintre formele de severitate a astmului bronșic, așa cum rezultă din cele două clasificări,

GINA 2008 și GINA 2014, este reprezentată în Tabelul 5.

TABELUL 5. Distribuția pacienților în funcție de forma de severitate a astmului conform ghidului GINA 2008 și ghidului GINA 2014

Formă astm GINA 2008/GINA 2014	Ușor	Moderat	Sever	TOTAL
Intermitent	6	0	0	6
Ușor persistent	15	12	0	27
Moderat persistent	4	9	1	14
Sever persistent	0	1	0	1
TOTAL	25	22	1	48

Aplicând funcția statistică Chi-Square Test pentru a evalua corelația dintre formele de severitatea a astmului, stabilite conform ghidului GINA din 2008, și formele de severitate a astmului, stabilite conform ghidului GINA din 2014, am obținut valoarea $p = 0,0719$ (nesemnificativ statistic).

DISCUȚII

Clasificarea astmului bronșic pe grade de severitate conform ghidului GINA din 2008 se face pornind de la contabilizarea simptomelor nocturne și diurne, a exacerbărilor, evaluarea gradului de afectare a activităților zilnice, a necesarului de medicație de tip „reliever” și a valorilor FEV1 și PEF.

Este deja demonstrat că peste jumătate dintre cazurile de astm la copil au fenotip atopice și dintre cazurile de astm atopice se recrutează și cele mai severe forme de astm bronșic. FeNO este un marker al inflamației de tip eozinofilic caracteristică astmului atopice. Cu toate acestea, în studiul de față valoarea FeNO nu s-a corelat cu severitatea astmului bronșic stabilită conform ghidului GINA 2008 ($p = 0,278$, nesemnificativ statistic).

Atunci când, în clasificarea astmului bronșic pe grade de severitate, se ține cont de răspunsul la tratament, așa cum se întâmplă dacă adoptăm clasificarea astmului bronșic din ghidul GINA din 2014, rezultă o corelație semnificativă statistic ($p = 0,0468$) între severitatea astmului bronșic și valoarea FeNO.

Altfel spus, o valoare crescută a FeNO se asociază cu o severitate mai mare a astmului bronșic.

Acest rezultat vine în continuarea recomandărilor actuale de utilizare a valorilor FeNO pentru a estima responsivitatea la corticosteroizi, administrați ca terapie de tip controller (2).

Validitatea acestui rezultat este confirmată suplimentar de definiția actuală a astmului bronșic sever, așa cum a fost stabilită prin consensul între European Respiratory Society și American Thoracic Society, care ține cont de răspunsul la tratamentul de tip controller (1) și postulează faptul că astmul sever este astmul dificil de tratat. Acest aspect subliniază suplimentar legătura strânsă dintre severitatea astmului și modul de răspuns la tratament.

O valoare crescută a FeNO prezice un răspuns dificil la tratament și, deci, o formă severă de astm.

Pentru a confirma suplimentar acest rezultat, corelația dintre categoriile de severitate a astmului bronșic, așa cum sunt stabilite utilizând separate cele două clasificări, nu este semnificativă statistic ($p = 0,0719$).

CONCLUZII

1. Nu există corelație între severitatea astmului bronșic stabilită doar pe baza criteriilor clinice și a parametrilor funcționali respiratori și severitatea astmului bronșic stabilită în funcție de treapta de tratament necesară pentru a asigura starea de astm bronșic controlat.

2. Nu există corelație între valoarea FeNO și severitatea astmului bronșic stabilită doar pe baza criteriilor clinice și a parametrilor funcționali respiratori.

3. Valoarea FeNO se corelează cu severitatea astmului bronșic stabilită în funcție de treapta de tratament necesară pentru a asigura starea de astm bronșic controlat.

4. Valoarea crescută a FeNO prezice existența unei forme severe de astm, adică a unei forme de astm care necesită o treaptă superioară de tratament pentru a fi controlat.