

INDICELE DE CLEARANCE PULMONAR – PARAMETRU DE EVALUARE A FUNCȚIEI PULMONARE LA COPIII CU FIBROZĂ CHISTICĂ

**Drd. Dr. Mihaela Dediu¹, Șef Lucr. Dr. Ioana Mihaiela Ciucă¹,
Prof. Dr. Voicu Tudorache², Prof. Dr. Liviu Laurențiu Pop¹**

¹*Departamentul Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”,
Timișoara*

²*Departamentul Pneumologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”,
Timișoara*

REZUMAT

FC este o boală polimorfă a cărei evoluție este marcată de patologia pulmonară. Obstrucția distală, demonstrație anatomopatologică, poate fi evidențiată prin spirometrie, care poate fi utilizată doar la anumite categorii de vârstă. Detectarea cât mai precoce a obstrucției, cu instituirea terapiei adecvate, este esențială pentru prelungirea speranței de viață a acestor pacienți. Un parametru promițător a fost descris relativ recent, indicele de clearance pulmonar, obținut prin tehnica spălărilor multiple. Multiple studii au demonstrat eficiența acestuia și corelația cu modificările morfologice pulmonare subliniind faptul că ICP este un parametru fezabil și specific pentru a detecta de la vârstă mică modificările pulmonare la pacientul cu FC. În concluzie, indicele de clearance pulmonar este un parametru specific pentru detectarea pneumopatiei din fibroza chistică și reprezintă actualmente modalitatea standard de monitorizare a pneumopatiei din FC, urmând a fi utilizat în practica curentă a centrelor specializate în FC.

Cuvinte cheie: indice de clearance pulmonar, fibroză chistică, funcție pulmonară

INTRODUCERE

Fibroza chistică (FC), cea mai frecventă afecțiune monogenică a populației caucaziene, este caracterizată clinic de un tablou impresionant, cu afectare pulmonară și gastrointestinală (1). Cu toate că speranța de viață a pacienților cu FC a crescut în ultimii ani, rata mortalității este aproape constantă în special din cauză de degradării progresive a funcției pulmonare (1,2).

Deși în prezent se cunoaște baza moleculară a acestei maladii (gena CFTR), cercetările efectuate până în prezent nu au găsit o terapie curabilă eficientă, astfel încât prognosticul și evoluția bolii sunt dictate de statusul pulmonar (2).

Mutațiile genei reglatoare a conductanței transmembranare a fibrozei chistice (CFTR) determină scăderea cantității de apă și creșterea vâscozității mucusului prin transportul deficitar de Cl^- și HCO_3^-

(2). Stagnarea mucusului reprezintă un mediu favorabil pentru dezvoltarea infecțiilor virale și bacteriene, a inflamației cronice progresive, apariția bronșiectaziilor și alterarea funcției pulmonare (2,3).

BOALA PULMONARĂ DIN FIBROZA CHISTICĂ

Există încă numeroase dezbateri în ceea ce privește când și cum apar primele modificări pulmonare, în special din cauza naturii heterogene a afecției pulmonare în cadrul acestei populații. Modelele animale sugerează că anomaliile structurale ale plămânului din FC pot apărea *in utero* (1). Se consideră că boala începe încă din momentul concepției, când spermatozoidul fecundează ovulul pentru a crea un embrion cu două mutații CFTR patologice (2).

Adresa de corespondență:

Șef Lucr. Dr. Ioana Mihaiela Ciucă, Departamentul Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”. Str. Evlia Celebi nr. 1-3, Timișoara
E-mail: ciuca.ioana@umft.ro

Evaluarea funcției pulmonare este o parte esențială a îngrijirii clinice pentru detectarea modificărilor la nivel pulmonar și instituirea unui tratament adecvat (1,2). Obstrucția căilor respiratorii este progresivă, fapt demonstrat de spirometrii, dar funcția pulmonară poate fi conservată în parametri normali, atât în perioada copilăriei, cât și la maturitate (3),(4), prin îngrijire multidisciplinară.

Evaluarea funcțională a statusului pulmonar nu este reprezentativă pentru deteriorarea structurală sau anatomică a plămânului. Există dovezi importante ce demonstrează că progresia bronșiectaziilor poate să nu fie detectată de spirometrie timp de mulți ani (5), în timp ce 30% dintre pacienții cu FC cu parametri spirometrici normali au deja daune structurale la tomografia computerizată de înaltă rezoluție (6,7).

INDICELE DE CLEARANCE PULMONAR

Au fost propuse numeroase teste funcționale pulmonare pentru copiii conștienți, cu vârste preșcolare. Prin acestea se numără: spirometria standard, oscilometria forțată, rezistența la flux a căilor aeriene cu ajutorul pletismografului, capacitatea reziduală funcțională prin tehnicile de diluție cu gaz și indicele de amestec gazos (8).

La pacienții cu fibroză chistică este utilizat în prezent în centrele specializate indicele de clearance pulmonar (ICP), un parametru ce reflectă gradul de omogenitate al plămânului și este măsurat prin tehnica spălărilor multiple (multiple breath wash-out) cu amestec de gaz (N₂, O₂, H₂) (7,8,9).

Studii recente au arătat că ICP este un parametru fezabil și specific pentru a detecta atât la vârsta preșcolară și școlară, cât și la cea adultă modificări pulmonare la pacientul cu FC, fiind mai ușor de obținut, chiar și la copiii mai mici ce nu cooperează pentru efectuarea spirometriei, deoarece se determină în timpul respirației de tip tidal (7,9).

Procesele patologice ce afectează căile respiratorii periferice vor determina o creștere a heterogenității difuziei pulmonare (8). Inegalitatea ventilației afectează eficiența globală a amestecului de gaze la nivel pulmonar și poate fi măsurată prin urmărirea eliminării unui gaz martor în timpul respirației de tip tidal. În prezența unui proces patologic, acest proces de eliminare va avea o durată mai lungă, necesitând un număr mai mare de respirații (9).

Orice test de spălare a unui gaz cuprinde o fază de dispersie și o fază de eliminare a gazului respectiv (7). În cazul gazelor inerte extrinseci sau al gazelor nonreziduale pulmonare, în timpul fazei de dispersie, gazul marker este distribuit la o concen-

trație cunoscută (10). Procesul de dispersie este încheiat în momentul în care concentrația gazului expirat atinge concentrația gazului dispersat. În cazul gazelor inerte intrinseci, nu există faza de dispersie, fiind necesare doar câteva respirații de tip tidal pentru a ne asigura că este stabilă (80%) concentrația de azot (N₂) (11).

Indicele de clearance pulmonar este un parametru ce se obține în timpul fazei de spălare. În această fază, subiectul inspiră un gaz care nu conține gazul marker (aerul din cameră pentru sulfura de hexaflor, 100% O₂ pentru N₂) (10). Gazul marker trebuie să fie inert și să nu fie absorbit sau excretat în organism. Cu fiecare respirație succesivă a spălării, se înregistrează o scădere a concentrației maxime a markerului expirat (7,9,11).

ICP este un parametru numeric ce reprezintă numărul de spălări/respirații de tip tidal necesare pentru a elimina o cantitate de N₂ până la valoarea minimă acceptată (8). Cu cât gradul de afectare pulmonară este mai avansat, pacientul necesitând o perioadă mai lungă pentru a atinge nivelul minim al concentrației de N₂ acceptate, cu atât valoarea acestuia va fi mai mare (8,9). ICP scade în timpul perioadei de sugar și prima copilărie, se menține ulterior constant până în perioada de adult și crește ușor la bătrânețe (10). Valoarea ICP nu se modifică odată cu talia și nu este dependentă de sexul pacientului, acest lucru fiind deosebit de important în special în studiile longitudinale efectuate la copii (8).

În prezent, determinarea ICP este o tehnică efectuată în puține centre specializate și, de cele mai multe ori, este folosită în scop științific (11).

AVANTAJE ȘI DEZAVANTAJE

Sensibilitatea deosebită a ICP la boala pulmonară din FC poate evidenția patologia pulmonară subiacentă, care este una dintre inflamațiile și obstrucțiile inegale ale căilor respiratorii mici (9), acest lucru fiind important în detectarea precoce a leziunilor pulmonare de la nivelul căilor aeriene mici, fiind important și pentru stabilirea unei corelații între modificările structurale și cele funcționale (12).

Determinarea indicelui de clearance pulmonar este testul ideal pentru copii, datorită tehnicii relativ simple, ce necesită doar respirații de tip tidal, putând fi efectuat inclusiv de sugari (13,14). Nu necesită cooperare și nici sedare. Deși sensibilitatea crescută a ICP îl face un test util pentru diagnosticul leziunilor pulmonare precoce, acest test nu aduce informații importante la pacienții cunoscuți cu

leziuni obstructive severe (8). Determinarea ICP este cea mai bună modalitate de evaluare a funcției pulmonare la copilul mic și sugar, cu o bună sensibilitate și specificitate pentru pneumopatia din fibroza chistică (9,10,11).

INDICELE DE CLEARANCE PULMONAR ÎN PRACTICA MEDICALĂ

Numeroase studii au demonstrat utilitatea ICP în depistarea alterării funcției pulmonare (14) mai ușor decât spirometria la copiii cu vârstă preșcolară (15) și cei cu vârstă școlară (16). Un studiu efectuat în Suedia, pe 142 pacienți cu FC, privind evaluarea funcției pulmonare la aceștia, a demonstrat că valoarea ICP este prima care se modifică, înaintea $FEF_{50\%}$ și a CVF, iar FEV1 este ultimul parametru care se modifică (17). Mai mult, același studiu a pus în evidență continuarea creșterii ICP, împreună cu hiperinflația pulmonară și volumul de aer „captiv“, după vârsta de 12 ani, când scorul Z al FEV_1 rămâne constant.

De asemenea, indicele a fost raportat în studii care implică toate grupele de vârstă, de la sugari la adulți (13,18), acest lucru făcându-l deosebit de potrivit pentru studiile de lungă durată. În fibroza chistică în mod special, există o necesitate crescută în ceea ce privește alegerea unor teste sensibile și repetabile pentru intervențiile terapeutice (19); de asemenea, ICP a fost propus ca indice de urmărit în viitoarele studii privind terapia genică din fibroza chistică (20).

Acest indice a fost utilizat și în două studii clinice pentru a examina răspunsul clinic la terapia antibiotică intravenoasă la copiii cu CF, în timpul exacerbărilor pulmonare acute (18), fiind un parametru util și precis pentru evaluarea rezultatului (22). Studiile au arătat o corelație foarte bună între neomogenitatea ventilatorului și durata respirației, expri-

mată prin LCI, și indicele tusei și saturația nocturnă (23), arătând că, cu cât mai mult timp necesar pentru spălarea N2, cu atât mai pronunțate au fost episoadele de tuse și desaturarea de noapte. Pentru o determinare corectă a ICL fiabile, ar putea fi necesare două tehnici acceptabile N2 MBW la copiii de școală pentru evaluarea ventilației, deși este nevoie de și mai mult timp (24) pentru a obține o fiabilitate și o sensibilitate bună (25).

CONCLUZII

În concluzie, indicele clearance-ului pulmonar este un parametru specific pentru detectarea bolii pulmonare precoce în fibroza chistică, precum și pentru monitorizarea acesteia, reprezentând în prezent parametrul standard pentru monitorizarea funcției pulmonare la copiii cu fibroză chistică, deoarece descoperirea primară a modificărilor pulmonare, urmată de îngrijire intensă și adecvată, va prelungi speranța vieții copiilor cu CF. În prezent, ICP se folosește în principal în centrele specializate pentru CF, în țara noastră la Centrul Național de Fibroză Chistică Timișoara, timp de 3 ani, și va fi utilizat pe scară largă ca standard de aur pentru a fi utilizat în practica curentă a centrelor specializate de FC în viitorul apropiat. Indicele clearance-ului pulmonar este parametrul standard în cercetarea pulmonară CF și utilitatea sa clinică a fost dovedită și susținută în mod clar de mai multe studii, atinând un obiectiv de decenii, care a solicitat o indicație consistentă, reproductibilă și corectă de prognostic de fibroză chistică. LCI este un parametru folosit în evaluarea a diferite patologii respiratorii ce afectează mai ales căile respiratorii mici, iar utilizarea sa viitoare și actuală va include nu doar fibroza chistică, ci și astmul, wheezing-ul recurent, dischinezia ciliară primară și alte boli respiratorii.

BIBLIOGRAFIE

- Lahiri T et al. Clinical Practice Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers with Cystic Fibrosis, *Pediatrics*. 2016 April; 137(4), 2015-1784
- Suri R, Metcalfe C, Lees B et al. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: A randomised trial. *Lancet*. 2001; 358(9290):1316–21.
- Marshall BC, Nelson EC. Accelerating implementation of biomedical research advances: Critical elements of a successful 10 year Cystic Fibrosis Foundation healthcare delivery improvement initiative. *BMJ Qual Saf*. 2014;23(SUPPL1).
- CFF. Annual Report 2012. Cyst Fibros Found Patient Regist. 2012.
- Mott LS, Park J, Murray CP et al. Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. *Thorax*. 2012;67(6):509–16.
- Lindblad A, Rubin L, Hop WCJ et al. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2006;61(April 2004):80–5.
- Gustafsson PM, De Jong PA, Tiddens HAWM et al. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax*. 2008;63(2):129–34.
- Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. Jun 15 2007; 175: 1304–1345
- Horsley A. Lung clearance index in the assessment of airways disease. *Respir Med*. 2009;103(6):793–9.
- Subbarao P, Milla C, Aurora P et al. Multiple-breath washout as a lung function test in cystic fibrosis: A cystic fibrosis foundation workshop report. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(6):932–9.

11. Lum S, Stocks J., Stanojevic S. et al. Age and height dependence of lung clearance index and functional residual capacity. *Eur Respir J*. 2013;41(6):1371–7.
12. Ciuca IM, Dediu M, Tamas L et al. Lung ultrasound score and the relation with lung clearance index, *Journal of Cystic Fibrosis*, Volume 17, Supplement 3, 2018, Pages S11-S12, ISSN 1569-1993
13. Bedrossian CWM, Donald Greenberg S, Singer DB et al. The Lung in Cystic Fibrosis: A Quantitative Study Including Prevalence of Pathologic Findings Among Different Age Groups. *Hum Pathol*. 1976;7(2):195–204.
14. Lum S, Gustafsson P, Ljungberg H et al. Early detection of cystic fibrosis lung disease: Multiple-breath washout versus raised volume tests. *Thorax*. 2007;62(4):341–7.
15. Aurora P, Bush A, Gustafsson P et al. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(3):249–56.
16. Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2003;22(6):972–9.
17. Ciuca IM, Dediu M, Vlad D et al. Lung Clearance Index and vitamin D. *Journal of Cystic Fibrosis*, Volume 17, Supplement 3, 2018, Page S94
18. Kraemer R, Blum A, Schibler A et al. Ventilation inhomogeneities in relation to standard lung function in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):371–8.
19. Horsley AR, Gustafsson PM, Macleod KA et al. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2008;63(2):135–40.
20. Rosenfeld M. An overview of endpoints for cystic fibrosis clinical trials: One size does not fit all. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(4):299–301.
21. Davies JC, Cunningham S, Alton EFWF et al. Lung clearance index in CF: A sensitive marker of lung disease severity. *Thorax*. 2008;63(2):96–7.
22. Robinson PD et al. Using index of ventilation to assess response to treatment for acute pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(8):733–42.
23. Bakker EM et al. Determining presence of lung disease in young children with cystic fibrosis: Lung clearance index, oxygen saturation and cough frequency. *Journal of Cystic Fibrosis*, Volume 11(3) 223 - 230
24. Green, Kent & S Ejlersen, Jacob & Ring, Astrid & Buchvald, Frederik & Kongstad, Thomas & Kobbernagel, Helene & M Gustafsson, Per & Nielsen, Kim. Abbreviation Modalities of Nitrogen Multiple-Breath Washout Tests in School Children With Obstructed Lung Disease. *Pediatric Pulmonology* (2015). 51. 10.1002/ppul.23339.
25. Horsley AR, Macleod KA, Robson AG, Lenney J, Bell NJ, Cunningham S et al. Effects of cystic fibrosis lung disease on gas mixing indices derived from alveolar slope analysis. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;162(3):197–203