

# Forced oscillation technique ed impulse oscillometry marcano la maggior durata di malattia nei bambini con drepanocitosi, mentre $N_2$ -multiple breath washout ( $N_2$ MBW) consente una nuova misura dell'efficacia ventilatoria

Francesca Lucca<sup>1</sup>, Michele Piazza<sup>2</sup>, Laura Tenero<sup>2</sup>, Elisa Bonetti<sup>3</sup>, Simone Cesaro<sup>3</sup>, Giorgio Piacentini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scuola di specializzazione in Pediatria, Università di Verona - Verona

<sup>2</sup>Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona. <sup>3</sup>Oncoematologia pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

**Corrispondenza:** Francesca Lucca **e-mail:** francescaluccaped@gmail.com

## INTRODUZIONE

La drepanocitosi è una malattia ereditaria autosomica recessiva legata alla mutazione del gene della beta-globina, che conduce a un'emoglobinopatia strutturale con formazione di emoglobina S (HbS). In condizioni di deossigenazione l'HbS polimerizza formando catene rigide, responsabili della deformazione a falce dei globuli rossi, che tendono più facilmente a rimanere intrappolati nel microcircolo (1). Questi meccanismi sono alla base delle principali manifestazioni cliniche acute e croniche. Negli ultimi anni si è assistito ad un aumento della sopravvivenza. Tuttavia rimane un problema la morbilità correlata a disfunzione d'organo, che, a livello polmonare, può condurre fino ad ipossia ed ipertensione polmonare (2). Nei pazienti con drepanocitosi è incostantemente descritto un *pattern* ostruttivo con broncoreversibilità ed un *pattern* restrittivo che emerge all'aumentare dell'età. È descritto un declino cronico della funzione respiratoria, seppur non completamente caratterizzato nei pazienti pediatrici (3-5). Lo scopo di questo studio era esplorare la funzione respiratoria nei bambini con drepanocitosi, determinando le misure di resistenza ed efficacia ventilatoria ed evidenziando eventuali specificità legate alla durata di malattia.

## METODI

I pazienti pediatrici con drepanocitosi sono stati reclutati in ambulatorio pneumologico pediatrico in occasione della visita ematologica di controllo. Sono stati raccolti i dati anamnestici (terapia in corso, esecuzione di eritroexchange, ultima HbS disponibile). I pazienti sono stati sottoposti a spirometria forzata con test di broncodilatazione (JAEGER®, Carefusion) (6), *forced oscillation technique* (FOT; Resmon pro full®, Restech), *impulse oscillometry* (IOS; JAEGER® MasterScreen, Carefusion) (7,8) e  $N_2$ -multiple breath washout ( $N_2$ MBW; EXHALYZER-D®, ECOMEDICS), da cui è stato estrapolato il *lung clearance index* (LCI) (9). Le variabili quantitative sono state presentate come media e deviazione standard (DS) per i dati normalmente distribuiti e come mediana e *range* interquartile (IQR) per i dati non normalmente distribuiti. Sono stati applicati il t-test per dati appaiati e per dati non appaiati per le variabili con distribuzione normale ed il test di Mann Whitney per dati non appaiati e di Wilcoxon per dati appaiati per le variabili con distribuzione non normale. Le correlazioni sono state studiate con il test di Pearson. Un valore di  $p < 0.05$  è stato considerato statisticamente significativo. L'analisi è stata condotta con il *software* MedCalc Statistical Software, versione 18.5 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; 2018).

## RISULTATI

Sono stati reclutati 15 pazienti con drepanocitosi, le cui caratteristiche sono riportate in Tabella 1.

La spirometria forzata ha evidenziato un *pattern* lievemente restrittivo ( $FEV_1$ ,  $86.96 \pm 15.91\%$  del predetto; FVC,  $75.47 \pm 26.62\%$  del predetto; indice di Tiffenau,  $101.94 \pm 20.95\%$ ;  $MMEF_{75-25}$ ,  $86.76 \pm 21\%$  del predetto; PEF,  $88.60 \pm 14.67\%$  del predetto). L'LCI 2.5% è risultato aumentato ( $7.91 \pm 2.26\%$  del predetto, pari a  $120.8 \pm 34.5\%$  del predetto). L'IOS ha mostrato un aumento nella resistenza (R) a 5 Hz [ $119.37\%$  del predetto ( $101.68-137.79$ )], mentre la FOT ha evidenziato aumento di R a 8 Hz [ $124\%$  del predetto ( $108.55-142.24$ )]. Le R espiratorie hanno mostrato correlazione inversa con  $MMEF_{75-25}$  ( $r, -0.6; p = 0.03$ ) e PEF ( $r, -0.56; p = 0.03$ ), mentre l' $N_2$ MBW non ha mostrato alcuna correlazione con i parametri di IOS, FOT o spirometrici. La risposta al broncodilatatore è stata statisticamente significativa per la maggior parte dei parametri riportati in tabella 2. Dal punto di vista clinico un aumento del  $FEV_1 \geq 12\%$  dopo salbutamolo si è verificato solo in un paziente, mentre la riduzione delle resistenze a 5 e 8 Hz  $>20\%$  è stata osservata rispettivamente in 5 e 8 pazienti.

**Tab. 1:** Caratteristiche demografiche della popolazione inclusa.

<b>Età media (DS)</b>	12 (3.8) anni
<b>F:M</b>	1:1.5
<b>Etnia africana</b>	86.67%
<b>Ultima HbS media (DS)</b>	66.36% (17.44)
<b>Terapia con ICS</b>	13.33%
<b>ICS/LABA</b>	20%
<b>Eritroexchange progressa</b>	20%
<b>Idrossiurea</b>	86.67%
<b>Profilassi con amoxicillina</b>	100%

DS: Deviazione standard; HbS: Emoglobina S; ICS: Cortisonico inalatorio a lunga durata d'azione; LABA:  $\beta_2$  agonisti a lunga durata d'azione.

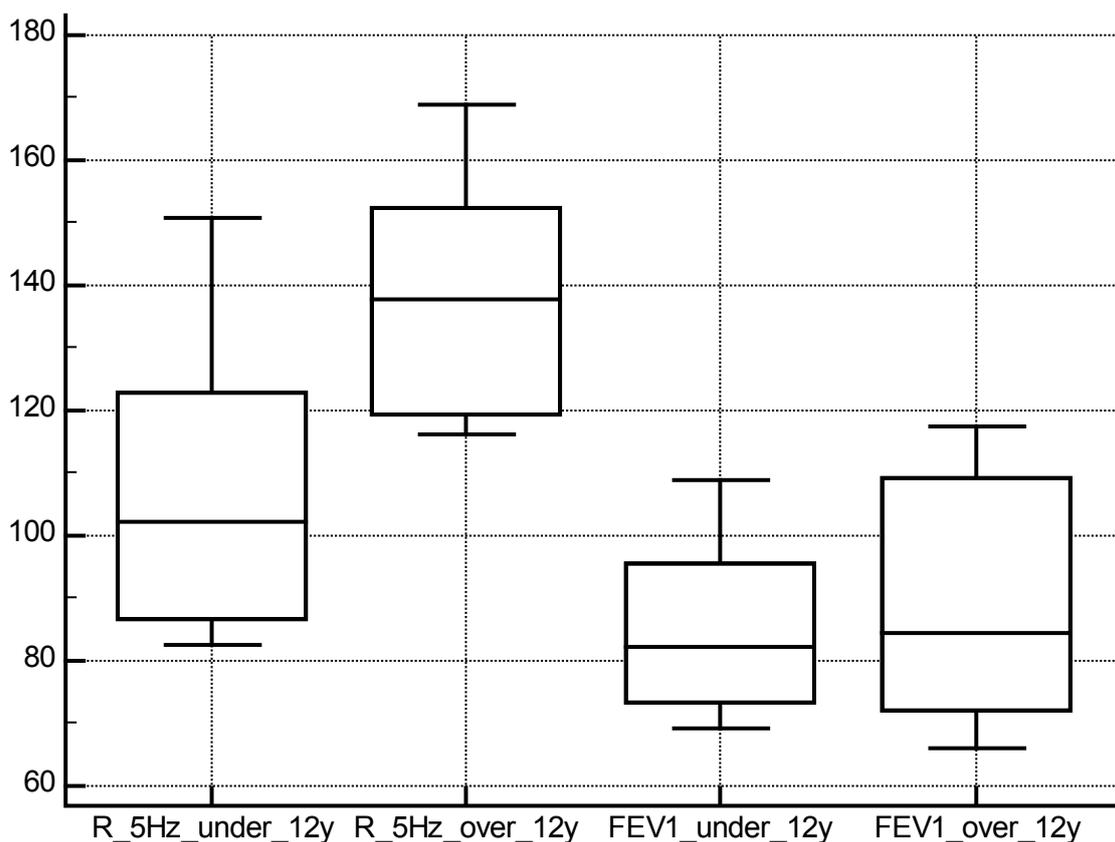
**Tab. 2:** Confronto dei test di funzionalità respiratoria eseguiti prima (pre) e dopo (post) broncodilatazione.

	<b>Pre</b>	<b>Post</b>	<b>p</b>
<b>FEV<sub>1</sub>, % del predetto</b>	83.45 (72.64-96.83)	89.13 (74.47-107.96)	0.004
<b>MMEF<sub>75-25</sub>, % del predetto</b>	86 (74.55-95.68)	102.78 (83.54-113.43)	0.001
<b>R 5 Hz, % del predetto</b>	119.37 (101.47-139.65)	107.12 (83.26-114.87)	0.012
<b>X 8 Hz</b>	-0.91 (-1.04 - -0.42)	-0.70 (-0.89 - -0.22)	>0.05
<b>R 8 Hz, % del predetto</b>	124 (106.32-142.77)	107.73 (85.78-132.09)	0.033
<b>R totale</b>	5.53 (3.87-6.95)	5.23 (2.87-6.76)	00-02-01

I valori sono espressi come mediana (IQR).

FEV: volume espiratorio forzato; MMEF: massimo (a metà) flusso espiratorio.

La popolazione è stata poi suddivisa in base all'età in 2 gruppi [età  $<12$  anni ( $n=9$ ) e  $\geq 12$  anni ( $n=6$ )]. I pazienti con età maggiore presentavano livelli più elevati di HbS ( $79 \pm 5.93\%$  versus  $56.87 \pm 17.31\%$ ,  $p = 0.02$ ) e di R a 5 Hz [ $137.79\%$  del predetto ( $119.37-152.25$ ) versus  $102.12\%$  del predetto ( $86.55-122.98$ ),  $p = 0.03$ ]. I restanti parametri non differivano nei due sottogruppi (Fig 1).



**Fig. 1:** FEV1 e resistenze a 5 Hz nei bambini con drepanocitosi di età inferiore e superiore a 12 anni.

## DISCUSSIONE

Il nostro studio offre per la prima volta una panoramica estesa e dettagliata sulla funzionalità respiratoria nei soggetti con drepanocitosi in età pediatrica. Nella nostra casistica la spirometria forzata evidenzia un *pattern* restrittivo lieve, che in letteratura viene descritto peggiorare con l'età del paziente (3,4). La risposta al broncodilatatore raggiunge la significatività statistica in molte delle tecniche utilizzate, anche se ciò non ha una chiara corrispondenza con la risposta clinica, che si è verificata solo in alcuni pazienti. I parametri spirometrici hanno mostrato correlazione con le principali misure di resistenza. FOT e IOS non hanno mostrato significative correlazioni reciproche, mentre le R totali alla FOT sono risultate inversamente correlate con i flussi della spirometria. L'LCI risulta lievemente allungato, in assenza di correlazione con gli indici spirometrici o di resistenza.

La spirometria e le resistenze non sembrano quindi direttamente comparabili, come già evidenziato in precedenza (5,10). Le misure di resistenza possono aiutare a definire e monitorare i cambiamenti precoci nella funzionalità respiratoria dei bambini con drepanocitosi e si può ipotizzare una maggior sensibilità nell'identificazione della broncoreversibilità. L'aumento delle resistenze è risultato più evidente nella popolazione con età più avanzata e con malattia di più lunga durata; come riportato in letteratura, con il perdurare della malattia si sviluppa un *pattern* restrittivo (3,4).

L' $N_2$ MBW, non correlando con spirometria, FOT e IOS, potrebbe rappresentare una misura complementare dello stato funzionale dei bambini con drepanocitosi, attraverso la rappresentazione della disomogeneità ventilatoria.

I limiti di questo studio sono rappresentati dalla scarsa numerosità del campione, che non consente una stratificazione dei pazienti, e dal carattere *cross-sectional* dei dati raccolti. Inoltre, il quadro funzionale potrebbe essere meglio definito dall'impiego della diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO), non utilizzata in questo studio.

## CONCLUSIONI

IOS e FOT possono definire e monitorare i cambiamenti precoci nella funzionalità respiratoria dei bambini con drepanocitosi. L'N<sub>2</sub>MBW mostra una disomogeneità ventilatoria già nel paziente pediatrico. Ciò potrebbe indicare la necessità di integrare la spirometria forzata con cui abitualmente vengono studiati i pazienti con drepanocitosi, creando un protocollo di funzionalità respiratoria che includa anche altre tecniche. È necessario un campione più ampio per consentire una stratificazione relativa ai trattamenti ematologici eseguiti. La raccolta dei dati nel *follow-up* consentirà una migliore comprensione della relazione tra i diversi parametri studiati.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Azar S, Wong TE. *Sickle Cell Disease: A Brief Update*. Med Clin North Am 2017; 101: 375-393.
- (2) Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, et al. *Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease*. Blood 2010; 115: 3447-3452.
- (3) MacLean J, Atenafu E, Kirby-Allen M, et al. *Longitudinal decline in lung volume in a population of children with sickle cell disease*. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 1055-1059.
- (4) Lunt A, McGhee E, Sylvester K, et al. *Longitudinal assessment of lung function in children with sickle cell disease*. Pediatr Pulmonol 2015; 51: 717-723.
- (5) Lunt A, Mortimer L, Rees D, et al. *Heterogeneity of respiratory disease in children and young adults with sickle cell disease*. Thorax 2018; 73: 575-577.
- (6) Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. *Standardisation of spirometry*. Eur Respir J 2005; 26: 319-338.
- (7) Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children*. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 1304-45.
- (8) Ducharme FM, Davis GM, Ducharme GR. *Pediatric reference values for respiratory resistance measured by forced oscillation*. Chest 1998; 113:1322-1328.
- (9) Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, et al. *Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests*. Eur Respir J 2013; 41: 507-522.
- (10) Mondal P, Yirinec A, Midya V, et al. *Diagnostic value of spirometry vs impulse oscillometry: A comparative study in children with sickle cell disease*. Pediatr Pulmonol 2019; 54: 1422-1430.