

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL DE OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

DEDIU MIHAELA



TEZĂ DE DOCTORAT

IMPLICAȚIILE INDICELUI CLEARANCE-ULUI PULMONAR
ÎN EVALUAREA FUNCȚIEI PULMONARE LA PACIENȚII CU
FIBROZĂ CHISTICĂ

REZUMAT

Coordonator științific:
CONF. UNIV. DR. IACOB DANIELA

Timișoara
2022

CUPRINS

Lista lucrărilor științifice publicate	VI
Lista cu abrevieri	VII
Lista figurilor	VIII
Lista tabelelor	XII
Dedicatie	XIII
Mulțumiri	XIV
INTRODUCERE	XV

PARTEA GENERALĂ

Capitolul 1. Fibroza chistică	1
1.1. Definiție	1
1.2. Scurt istoric	2
1.3. Epidemiologie	3
1.4. Genetica fibrozei chistice	5
1.4.1. Generalități	5
1.4.2. Structura proteinei	6
1.4.3. Mutațiile genei CFTR	7
1.5. Expresia genei CFTR în organism	9
1.6. Diagnosticul fibrozei chistice	11
1.6.1. Diagnosticul antenatal	11
1.6.2. Diagnosticul postnatal	12
Capitolul 2. Boala pulmonară din fibroza chistică	15
2.1. Modificările patologice de la nivel pulmonar	15
2.2. Tratamentul bolii pulmonare din fibroza chistică	18
2.2.1. Fizioterapia respiratorie	19
2.2.2. Tratamentul mucolitic	19
2.2.3. Terapia antibiotică	20
Capitolul 3. Evaluarea bolii pulmonare din fibroza chistică	21
3.1. Noțiuni generale	21
3.2. Evaluarea structurii pulmonare	21
3.2.1. Radiografia toracică	22

3.2.2. Tomografia computerizată	22
3.2.3. Rezonanța magnetică nucleară	23
3.2.4. Ecografia pulmonară	23
3.3. Evaluarea funcției pulmonare.....	23
3.3.1. Spirometria	23
3.3.2. Tehnica oscilometriei forțate.....	24
3.4. Tehnica spălării cu respirații multiple	25
3.4.1. Indicele de clearance pulmonar și evaluarea funcției pulmonare	27
3.4.2. Indicele de clearance pulmonar în practica medicală	29
 PARTEA SPECIALĂ	
Capitolul 4. Scopul și obiectivele studiului.....	31
4.1. Scopul studiului	31
4.2. Obiectivele studiului	31
Capitolul 5. Materialul și metoda	32
5.1. Grupul de studiu	32
5.2. Metoda de lucru	34
5.2.1. Evaluarea periodică a pacientului	34
5.2.2. Procesarea statistică a datelor	42
Capitolul 6. Rezultate	44
6.1. Date generale	44
6.2. Descrierea grupului de studiu	46
6.2.1. Grupe de vârstă	46
6.2.2. Genul pacienților.....	47
6.2.3. Genotipul pacienților	48
6.2.4. Date antropometrice	48
6.2.5. Statusul infecțios	49
6.2.6. Comorbidități asociate fibrozei chistice.....	51
6.2.7. Markerii inflamatori	53
6.2.8. Nivelul de vitamină D	53
6.2.9. Evaluarea bolii pulmonare	54
6.3. Evaluarea pacienților cu LCI	61
6.3.1. LCI și grupele de vârstă.....	63
6.3.2. LCI și genul pacienților	64

6.3.3. LCI și genotipul	64
6.3.4. LCI și datele antropometrice	65
6.3.5. LCI și statusul infecțios	67
6.3.6. LCI și comorbiditățile asociate	71
6.3.7. LCI și statusul vitaminei D	72
6.3.8. LCI și statusul inflamator	73
6.3.9. LCI și boala pulmonară.....	75
6.3.10. Riscul relativ și odds ratio pentru alterarea omogenității ventilației pulmonare	79
Capitolul 7. Discuții	81
Cazuri clinice	94
CONCLUZII	97
BIBLIOGRAFIE	101
ANNEXES	I

- rezumat -

Doctorand: DEDIU MIHAELA

Coordonator științific:

Conf. Univ. Dr. IACOB DANIELA

Tema aleasă pentru această teză de doctorat abordează un domeniu important de cercetare - evaluarea funcției pulmonare cu ajutorul indicelui de clearance pulmonar la copiii cu fibroză chistică, unde cercetarea internațională este încă la început, fiind o temă mai puțin studiată până acum.

Această temă de cercetare este actuală nu doar la nivel internațional, ci este și prima abordare națională de acest gen, combinând activitățile actuale de cercetare cu implicarea importantă în practica medicală și cercetarea științifică.

Scopul acestei lucrări este de a evalua gradul de omogenitate a ventilației pulmonare la pacienții cu fibroză chistică, prin determinarea indicelui de clearance pulmonar și corelarea acestuia cu parametrii spirometrici și deteriorarea structurală pulmonară. De asemenea, ne propunem să identificăm potențiali factori de risc, precum genotipul, starea nutrițională, infecțiile cronice, prezența complicațiilor precum hepatopatia și diabetul asociat cu fibroza chistică, ce pot prelungi indicele de clearance pulmonar.

Această teză este concepută din două părți: partea generală și partea specială. În partea generală am prezentat noțiuni generale despre ce este fibroza chistică, despre genetica acesteia și despre semnele și simptomele clinice. Există un întreg capitol despre boala pulmonară cu fibroză chistică și cum să o tratăm, precum și un alt capitol despre ce metode și investigații paraclinice folosim până acum pentru a diagnostica boala pulmonară cu fibroză chistică.

Fibroza chistică (FC), cea mai frecventă afecțiune monogenică, potențial letală, a populației cauziene, se caracterizează clinic printr-un polimorfism impresionant, cu implicații pulmonare și gastrointestinale. Chiar dacă speranța de viață a pacienților cu FC a crescut în ultimii ani, rata mortalității este aproape constantă, în principal din cauza deteriorării progresive a funcției pulmonare.

Deși în prezent se cunoaște baza moleculară a acestei patologii, există încă multe dezbateri despre când și cum apar primele modificări pulmonare, în special datorită naturii eterogene a deteriorării pulmonare la această populație. Se estimează că până la vârsta de 8 luni, aproape jumătate dintre sugarii cu FC prezintă un grad de deteriorare pulmonară, care nu poate fi detectată prin metodele standard de evaluare.

Identificarea acestor modificări precoce ale funcției pulmonare este absolut necesară pentru instituirea precoce a tratamentului optim cu scopul prevenirii instalării viitoare leziuni pulmonare ireversibile.

Evaluarea gradului de afectare pulmonară (structurală și funcțională) este o parte esențială a îngrijirii pacienților cu FC. Scopul este de a identifica schimbările precoce și de a institui un tratament adecvat.

Evaluarea funcțională a stării pulmonare nu este reprezentativă pentru deteriorarea structurală sau anatomică a plămânului. Obstrucția căilor respiratorii este progresivă, așa cum se demonstrează prin spirometrie, dar funcția pulmonară poate fi păstrată în parametri normali. Studiile au arătat că bronșiectaziile, în stadiile incipiente, pot să nu fie detectate cu ajutorul spirometriei.

Majoritatea sugarilor cu FC sunt asimptomatici, cu toate acestea au modificări pulmonare structurale evidențiate de tomografia computerizată de înaltă rezoluție.

În prezent, tomografia computerizată reprezintă „standardul de aur” în evaluarea bolii pulmonare din fibroză chistică.

Un scor special, scorul Bhalla modificat, a fost creat pentru a evalua gradul de afectare pulmonară folosind CT. Acest scor evaluează gradul și extinderea bronșiectaziei, îngroșarea peretelui bronșic și formarea dopului de mucus, cu apariția atelectaziei și/sau consolidarea și captarea aerului.

Dar tomografia computerizată pulmonară este o metodă iradiată și ghidurile recomandă utilizarea acesteia începând cu vârsta de 3 ani și apoi la fiecare 2 ani sau mai devreme dacă starea clinică a pacientului o recomandă.

Testul ideal al funcției pulmonare pentru copiii preșcolari ar trebui să fie unul aplicabil la orice vârstă, astfel încât studiile longitudinale să poată monitoriza subiectul de la copilărie până la vârsta adultă; trebuie să fie un test ușor de efectuat, suficient de sensibil pentru a detecta schimbările odată cu creșterea și pentru a distinge clar între sănătate și boală.

Spirometria este cea mai utilizată metodă de evaluare a funcției pulmonare. Se adresează în special pacienților cu vârsta peste 6 ani și care pot executa corect tehnica. Pentru a efectua această tehnică, pacientul trebuie să efectueze un inspir maxim urmat de o expir maxim, repetând această manevră de mai multe ori până la obținerea curbei debit-volum.

Detectarea obstrucției folosind VEMS₁ ca parametru, a fost folosită în mod tradițional pentru monitorizarea funcției pulmonare la pacienții cu FC și este încă recunoscută ca un bun predictor cazurile cu afectare pulmonară moderată până la severă. Discrepanța este dată de faptul că, evaluarea funcțională a stării pulmonare nu este reprezentativă pentru deteriorarea structurală sau anatomică a plămânului.

Spirometria rămâne o tehnică dificilă pentru pacienții preșcolari și este contraindicată la pacienții cu fibroză chistică care sunt în exacerbare sau care prezintă o patologie respiratorie acută, indiferent de vârstă.

În 1952, Ward S. Fowler a descris o metodă de măsurare a curbelor clearance-ului azotului la pacienții sănătoși și la cei cu boli cardio-respiratorii pentru a cuantifica „inegalitatea distribuției gazelor”.

Procesul patologic care afectează căile respiratorii periferice va determina o creștere a eterogenității difuziei pulmonare. Există mai multe mecanisme care contribuie la alterarea acestei omogenități. Îngustarea căilor respiratorii, din cauza unor factori precum retenția de mucus, inflamația și alterarea structurii peretelui căilor respiratorii, fiind unele din aceste cauze.

Inegalitatea ventilației afectează eficiența generală a amestecului de gaze din plămâni și poate fi măsurată prin urmărirea eliminării unui gaz martor în timpul respirației curente. Într-un proces patologic, acest proces de eliminare va dura mai mult, necesitând un număr mai mare de respirații.

Indicele de clearance pulmonar (ICP) este un marker sensibil al evaluării funcției pulmonare și este volumul expirator cumulativ necesar pentru a elimina un gaz inert din plămâni, legat de capacitatea reziduală funcțională. Această metodă se bazează pe tehnica de spălare cu respirații multiple (MBW) și poate fi efectuată de copii de diferite vârste deoarece necesită un efort minim. Cel mai folosit gaz este azotul (N₂) care poate fi eliminat din plămâni prin respirații multiple cu oxigen pur (100% O₂).

Determinarea indicelui de clearance pulmonar este considerată în prezent în Europa standardul de aur pentru depistarea precoce a bolilor pulmonare la copiii sub 5 ani. Cu toate acestea, este o metodă de evaluare a pacienților preșcolari utilizată în puține centre specializate. Această temă este în concordanță cu standardele și cerințele actuale ale spațiului european de cercetare în domeniu și are un mare potențial de vizibilitate internațională, îndeplinind astfel obiectivele actuale ale strategiei de cercetare a Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara pentru creșterea permanentă a excelenței în cercetare.

Numeroase studii au demonstrat utilitatea ICP în detectarea funcției pulmonare afectate mai rapid decât spirometria (exprimată prin VEMS₁) la copiii preșcolari și de vârstă

școlară. Mai mult, un ICP crescut la preșcolar este asociat cu un ICP crescut în adolescență și cu modificări structurale semnificative ale plămânilor la tomografia computerizată.

Partea specială reprezintă toate cercetările pe care le-am făcut și modul în care am făcut-o pentru a putea stabili concluzii și a oferi recomandări pentru o mai bună utilizare a indicelui de clearance pulmonar.

Acest studiu a fost realizat la Clinica II de Pediatrie Bega din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Pius Brnzeu Timișoara și la Centrul Național de Fibroză Chistică Timișoara, în perioada noiembrie 2017 – noiembrie 2021.

56 de pacienți, care au acceptat să participe la acest studiu și au putut efectua spirometria și tehnica de spălare cu respirații multiple, au fost înscriși în studiu.

Designul acestui studiu este observațional și a permis analiza datelor pacienților, date obținute în timpul investigațiilor lor periodice. Datele acestei teze au fost publicate anul acesta într-un articol intitulat „The Relation between Vitamin D Level and Lung Clearance Index in Cystic Fibrosis-A Pilot Study”. Acesta este primul articol despre utilizarea indicelui de clearance pulmonar, ca instrument de evaluare a funcției pulmonare în România și, de asemenea, este primul articol publicat vreodată care abordează relația dintre vitamina D și neomogenitatea ventilației pulmonare.

În studiu au fost înrolați 56 de pacienți, toți fiind capabili să efectueze spirometrie și tehnica de spălare a respirației multiple.

În prima parte a rezultatelor, am descris grupul de studiu și toți parametrii care au fost evaluați pentru această teză: vârstă, sex, genotip, stare nutrițională, profil microbiologic, comorbidități asociate ca hepatopatia și diabetul asociat fibrozei chistice, vitamina D și starea inflamatorie. De asemenea, am evaluat boala pulmonară cu fibroză chistică a pacienților cu ajutorul spirometriei, tomografiei computerizate și ecografiei pulmonar. Toți pacienții au o deteriorare pulmonară diagnosticată prin CT, dar nu toți au această deteriorare detectată prin spirometrie sau prin ecografia pulmonară. În a doua parte a rezultatelor, am evaluat indicele clearance-ului pulmonar și relația acestuia cu toți parametrii descriși mai sus.

Mai mult, am comparat tehnica de spălare cu respirații multiple cu celelalte metode disponibile pentru evaluarea bolii pulmonare cu fibroză chistică. S-au obținut corelații puternice între valoarea LCI și scorul Bhalla, respectiv cu scorul LUS.

Indicele clearance-ului pulmonar are o puternică corelație cu scorul CT, mai bună decât spirometria, fiind un instrument mai util pentru evaluarea deteriorării structurii pulmonare și prin urmare îl putem utiliza și ca înlocuitor al CT, cu scopul reducerii expunerii la radiații. De asemenea, poate fi utilizat pentru a evalua dacă un pacient este în exacerbare și poate identifica pacienții cu aletarea omogenității ventilației pulmonare, chiar și atunci când spirometria este normală.

Boala pulmonară este progresivă în fibroza chistică și acest lucru poate fi confirmat de valoarea ICP care este semnificativ mai mare la pacienții mai în vârstă decât la pacienții mai tineri.

În cele din urmă, prin această cercetare am putut identifica factorii de risc pentru neomogenitatea ventilației pulmonare. Unii dintre ei nu pot fi preveniți sau tratați, ca gen sau genotip, dar ceilalți factori de risc pot fi atât preveniți, cât și tratați: malnutriție, deficit de vitamina D, infecție pulmonară cronică și inflamație cronică.

Indicele de clearance pulmonar presupune o tehnică mai ușoară decât spirometria, iar acesta este un aspect foarte important pentru pacienți, în special pentru cei mai tineri. Este, de asemenea, o tehnică care nu iradiază, care poate fi repetată ori de câte ori este necesar și mai ușor de interpretat. Este utilizat pe scară largă în Europa ca metodă de referință pentru evaluarea funcției pulmonare și a răspunsului la noua terapie modulatorie, iar cel puțin pentru următorii ani reprezintă viitorul în evaluarea neomogenității ventilației pulmonare, și nu numai pentru pacienții cu fibroză chistică.

În urma acestei lucrări privind implicațiile indicelui de clearance pulmonar în evaluarea funcției pulmonare la pacientul cu fibroză chistică, se pot trage următoarele concluzii cu privire la indicele de clearance pulmonar: este un parametru mai sensibil decât spirometria în aprecierea gradului de afectare pulmonară funcțională și poate fi folosit ca marker al progresiei bolii pulmonare. Are o strânsă corelație cu scorul CT, actualul „standard de aur” pentru aprecierea gradului de afectare pulmonară, putând fi astfel folosit ca indicator non-invaziv în locul CT. Are, de asemenea, o corelație puternică cu scorul LUS. Are o sensibilitate crescută în detectarea leziunilor pulmonare, dar specificitate scăzută.

Pacienții fără infecții pulmonare au un indice de clearance pulmonar mai mic și deci o mai bună omogenitate a ventilației pulmonare; poate fi folosit ca instrument de diagnostic pentru pacienții aflați în exacerbare. Pacienții cu infecții cronice au o valoare ICP mai mare decât cei fără infecție sau cei fără infecții cronice.

Prezența unor comorbidități precum diabetul și hepatopatia asociate cu fibroza chistică sunt factori de risc pentru ICP prelungit.

Pacienții de sex masculin și cei cu genotipul non-homozigot F508del au o omogenitate pulmonară mai bună.

Deși greutatea și înălțimea pacientului nu par să influențeze valoarea ICP, o valoare a percentilei IMC-ului pacientului mai mică decât percentila 50, reprezintă un factor de risc pentru modificarea omogenității ventilației pulmonare.

Nivelurile scăzute de vitamina D, sub 30 ng/ml, sunt, de asemenea, un factor de risc pentru un ICP prelungit.

Inflamația cronică a plămânilor influențează și ea într-un mod negativ gradul de omogenitate a ventilației pulmonare.

La finalul acestor concluzii, s-ar putea spune că scopul acestei teze: evaluarea gradului de alterare a omogenității ventilației pulmonare a pacienților cu fibroză chistică prin determinarea indicelui de clearance pulmonar și corelarea acestuia cu parametrii spirometriei și deteriorarea structurală pulmonară, a fost atins.

Această teză a evidențiat că, utilizarea indicelui de clearance pulmonar pentru evaluarea funcției pulmonare nu este doar mai ușor de efectuat comparativ cu spirometria, ci chiar și o metodă mai bună de a detecta deteriorarea incipientă a funcției pulmonare, chiar și în cazul pacienților cu spirometrie normală. Mai mult, are o foarte bună corelare cu metoda „standardul de aur” – tomografia computerizată pulmonară cu o sensibilitate de 100% în depistarea deteriorării pulmonare moderate și severe și sensibilitate de 74% în cazurile cu deteriorare ușoară.

Boala pulmonară cu fibroză chistică este progresivă și, deși există unele modificări structurale chiar și din perioada fetală, acestea necesită timp pentru a se extinde și produc leziuni severe asupra structurii pulmonare. De asemenea, odată ce se produce deteriorarea structurii pulmonare (instalarea bronșiectaziilor), acesta nu se va mai vindeca, în cel mai bun caz pot rămâne în același stadiu. Indicele de clearance pulmonar poate fi mai sensibil și chiar mai specific pentru pacienții aflați în exacerbare, valoarea lui tinde să fie mai mare în această situație și după tratament poate reveni la valoarea inițială.

Indicele clearance-ului pulmonar poate fi folosit ca predictor de exacerbare, valoarea acestuia fiind semnificativ mai mare la pacienții cu infecții decât în cazul pacienților fără infecții.

Nu este important doar tratamentul bolii pulmonare din fibroza chistică, ci și să prevenim instalarea și progresia acesteia. Am identificat factori de risc pentru alterarea omogenității ventilației pulmonare, factori precum: malnutriția, nivelul scăzut de vitamina D, inflamația cronică și infecția cronică. Cu o prevenire corectă și un tratament corect, acești factori pot fi eliminați.

Din păcate, am identificat și câțiva factori de risc care nu pot fi modificați: genul feminin și genotipul F508del homozigot. Este important să cunoaștem acești factori deoarece, dacă sunt prezenți, putem conștientiza pacienții noștri să acorde mai multă atenție acelor factori de risc pe care îi pot modifica.

Prezența comorbidităților asociate, cum ar fi boala hepatică din fibroza chistică și diabetul asociat fibrozei chistice, reprezintă de asemenea, factori de risc pentru alterarea omogenității ventilației pulmonare. Este important să cunoaștem și să începem tratamentul cât mai curând, odată ce aceste comorbidități sunt diagnosticate, pentru a ajuta la prevenirea deteriorării funcției pulmonare.

Indicele clearance-ului pulmonar este o metodă bun, nouă și rară. Nu toate spitalele europene beneficiază de el și în România, la Timișoara, în cadrul Centrului Național de Fibroză Chistică este singurul spital unde pacienții pot beneficia de el.

Vine cu câteva dezavantaje tehnico-economice, iar cele mai importante sunt consumabilele: filtrele și buteliile de oxigen.

Mai sunt unele probleme care trebuie rezolvate. Una dintre ele, și este o problemă internațională, este lipsa unor suficienți subiecți de control sănătoși pentru a obține o scală pentru valori normale. Este în general acceptat ca 7 – limita superioară a normalului. Dar există încă discuții dacă această valoare este acceptată pentru toate tipurile de aparate care pot efectua tehnica de spălare cu respirații multiple.

În viitor, consider că acestea sunt câteva căi de cercetare de urmat.

Prima dintre ele va fi efectuarea testului pe suficienți subiecți de control sănătoși pentru a putea stabili valori de referință.

Ghidurile recomandă expunerea copiilor la radiații cu tomografie computerizată începând cu vârsta de 3 ani. Capacitatea de a efectua tehnica de spălare cu respirații multiple și obținerea indicelui de clearance pulmonar la acest grup de vârstă de pacienți ar putea fi esențială pentru dezvoltarea pulmonară viitoare, în prevenirea și tratarea infecțiilor pulmonare.

Există și alte boli pulmonare care ar putea fi evaluate cu această metodă, mult mai ușoară decât spirometria. Unul dintre aceștia este astmul, sau pacienții cu wheezing recurent, hiperreactivitate bronșică, dar și pacienții cu displazie bronhopulmonară sau chiar adulții cu boală pulmonară obstructivă cronică.

Mai multe cercetări trebuie făcute și doar timpul va confirma dacă indicele de clearance pulmonar va fi următorul standard de aur în evaluarea omogenității ventilației pulmonare.