

FENO ȘI ATOPIA ÎN ASTMUL BRONȘIC LA COPII

Cristiana Stănciulescu¹, Mirela Chiru^{1,2}, Alina Oprea¹, Daniela Păcurar^{1,2},
Carmen Zăpucioiu^{1,2}, Elena Petrișor¹, Dumitru Orășeanu^{1,2}

¹Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

REZUMAT

Obiective. Stabilirea relației între valoarea concentrației oxidului nitric expirat (FENO) și atopia în astmul bronșic la copii.

Metode. Au fost examinați 92 de pacienți cu diagnosticul de astm bronșic stabilit, cu vârste cuprinse între 5 și 18 ani, care s-au prezentat în Clinica de Pediatrie a Spitalului Clinic de Urgențe pentru Copii „Grigore Alexandrescu“. Terenul atopic a fost evaluat prin date anamnestice, clinice și investigații de laborator (eozinofile serice și IgE totale). Tuturor pacienților li s-a determinat concentrația oxidului nitric expirat.

Rezultate. S-au obținut valori crescute ale FENO la copiii cu astm bronșic alergic față de cei cu astm bronșic nonalergic, valori care se corelează cu eozinofilia și creșterea imunoglobulinelor E totale.

Concluzii. Măsurarea FENO este utilă pentru evaluarea inflamației mucoasei bronșice la copiii cu astm bronșic atopic.

Cuvinte cheie: FENO, eozinofilie, Ig E, astm, atopie

INTRODUCERE

Astmul bronșic (AB) este o boală cronică, heterogenă, a cărei patogenie este parțial cunoscută. Oxidul nitric, marker al inflamației căilor aeriene (1), este tot mai mult utilizat pentru stabilirea corelației cu diferitele fenotipuri de AB. Creșterea oxidului nitric este considerată patognomonică în inflamația eozinofilică. (2); s-au dovedit valori crescute ale FENO la pacienții cu astm bronșic atopic. (3)

SCOPURI ȘI OBIECTIVE

Măsurarea fracției oxidului nitric în aerul expirat este o metodă simplă, neinvazivă, ușor de efectuat, bine tolerată, care nu implică niciun risc. Creșterea valorilor oxidului nitric se corelează cu creșterea citokinelor serice inflamatorii (4).

Prin studiul realizat în clinica noastră ne-am propus stabilirea corelației între FENO și datele anamnestic-clinice și paraclinice care atestă terenul atopic, contribuția FENO la definirea fenotipului alergic al AB la copil.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul realizat în clinica noastră a inclus 92 pacienți cu diagnosticul de AB stabilit (cod ICD 10 din 2014-J 45), cu vârsta cuprinsă între 5-18 ani. Au fost excluși din studiu pacienții care nu au reușit efectuarea corectă a manevrei de măsurare a oxidului nitric (FENO) și cei care prezentau la momentul evaluării infecții acute de căi respiratorii. Au fost notate datele anamnestice care relatează prezența atopiei la rudele de gradul I(AHC) și antecedentele personale patologice (APP) atopice.

Studiul s-a desfășurat în perioada ianuarie 2013 – ianuarie 2014, cu aprobarea Comisiei de Etică Medicală a S.C.U.C. „Grigore Alexandrescu“.

Pacienții din studiu au fost împărțiți în două subgrupe folosind ca parametru vârsta – copii cu vârsta 5-12 ani, respectiv 13-18 ani. Cele două subgrupe au fost analizate în funcție de antecedentele atopice, eozinofilele serice, imunoglobulinele E totale și FENO.

Examenul ORL a evidențiat prezența rinitei alergice la unii pacienți.

Adresa de corespondență:

Cristiana Stănciulescu, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“, Bulevardul Iancu de Hunedoara nr. 30-32, București

E-mail: cristianastanciulescu@yahoo.com

Analiza statistică

Analiza statistică a fost realizată folosind programul de statistică SPSS pentru Windows 21.0 (IBM SPSS, IBM Ireland, Dublin, Ireland). Variabilele cantitative normal distribuite (funcționale, biochimice și imunologice) au fost exprimate ca medii \pm eroarea standard a mediei (SEM) și analizate cu testul Student T-test sau analiza Oneway Anova cu testul LSD Post-hoc. A fost calculată distribuția crosstabs cu analiza chi-squared (χ^2) pentru a evalua diferențele între datele logistice (sexul, grupa de vârstă, diagnosticul). A fost realizată analiza de corelație parametrică bivariată a FENO cu eozinofilele serice și IgE totale, folosind funcția Pearson și valoarea p asociată. Au fost estimate modele de regresie liniară multiplă ale nivelurilor FENO (ca variabilă dependentă) cu IgE și eozinofilele (ca variabile independente – predictorii), iar valorile R² corectate au fost folosite ca scor de predicție pentru variația FENO (cu verificarea pentru corecția modelului cu scorul funcției F și analiza Durbin-Watson). A fost făcută analiza de regresie logistică binară (LR) cu metoda de iterație *enter* pentru discriminarea între grupele cu AB (binare), considerând grupul cu AB non-alergic categorie de referință (0), iar grupul cu AB alergic-categorie de risc (1), în timp ce FENO (ppb), eozinofilele (% num), IgE (IU/ml), grupa de vârstă, sexul, atopia, rinita, AHC de atopie au fost introduse în modelul LR ca și covariate (parametrii independenți). Pragul pentru semnificație statistică a fost setat la 5% (valori $p < 0,05$).

REZULTATE

Distribuția AB alergic pe subgrupe la cei 92 de copii studiați nu diferă semnificativ în funcție de grupa de vârstă, prezența atopiei, rinitei sau AHC de atopie ($p > 0,05$). Totuși, o contribuție importantă o are diagnosticul de rinită (OR 3.261), 28,1% fiind cu AB alergic, comparativ cu 10,7% AB non-alergic, însă aceasta distribuție nu este semnificativă statistic, probabil și datorită numărului de cazuri.

Valorile medii ale parametrilor măsurați FENO, eozinofile și IgE diferă în funcție de diagnosticul de AB alergic, fiind statistic semnificativ crescut în aceasta grupă comparativ cu AB non-alergic ($p < 0,05$, Tabelul 1).

Valorile FENO la subiecții studiați se corelează statistic semnificativ cu nivelurile eozinofilelor și IgE ($p < 0,05$, Tabelul 2). La analiza corelațiilor observate pe subgrupe, se observă ca FENO se corelează statistic semnificativ cu eozinofilele, dar

TABELUL 1. Valori medii ale parametrilor măsurați la subgrupele de subiecți studiați

Parametru	Subgrupa	Medie \pm SEM	p-value
FENO (ppb)	AB		
	Non-alergic	11,67 \pm 2,47	0,008**
	Alergic	26,26 \pm 4,76	
	Vârsta		
	5-12 ani	18,62 \pm 3,02	0,052
	13-18 ani	35,12 \pm 11,59	
	Atopie		
	Nu	19,39 \pm 2,96	0,212
	Da	29,24 \pm 10,48	
	Rinita		
Nu	22,81 \pm 4,12	0,340	
Da	17,52 \pm 3,64		
Total (n=92)		21,54 \pm 3,25	-
Eozinofile (% num)	AB		
	Non-alergic	0,0423 \pm 0,00711	0,032*
	Alergic	0,0640 \pm 0,00689	
	Vârsta		
	5-12 ani	0,0551 \pm 0,00585	0,591
	13-18 ani	0,0625 \pm 0,01247	
	Atopie		
	Nu	0,0539 \pm 0,00608	0,411
	Da	0,0641 \pm 0,01066	
	Rinita		
Nu	0,0586 \pm 0,00637	0,443	
Da	0,0500 \pm 0,00918		
Total (n=92)		0,0564 \pm 0,00527	-
IgE (IU/ml)	AB		
	Non-alergic	74,31 \pm 13,32	<0,001***
	Alergic	490,45 \pm 60,23	
	Vârsta		
	5-12 ani	354,43 \pm 54,71	0,208
	13-18 ani	496,40 \pm 95,20	
	Atopie		
	Nu	398,08 \pm 61,23	0,374
	Da	322,81 \pm 57,75	
	Rinita		
Nu	430,47 \pm 62,61	0,020*	
Da	242,03 \pm 48,40		
Total (n=92)		379,49 \pm 48,23	-

Valori medii și eroarea standard medie (SEM) ale parametrilor analizați, cu evaluarea diferenței statistice cu funcția Student T-test (prag $p < 0,05$), după analiza egalității variațiilor (testul Levene).

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

nu cu IgE la subiecții cu AB alergic. De asemenea, FENO se corelează foarte bine cu eozinofilele și IgE la grupa de vârstă 13-18 ani, probabil datorită unei aprecieri mult mai exacte a acestui parametru la adolescenți, comparativ cu copiii de 5-12 ani.

Gradul de independență al FENO în utilizarea sa ca biomarker în AB alergic poate fi estimat pe baza variației altor parametri asociați sau utilizați în diagnostic. Analiza de regresie liniară multiplă (multi-parametrică) estimează pe baza variabilei R-squared că o variație cu 10,3% a FENO este prezisă semnificativ de o variație corespunzătoare a

eozinofilelor și IgE ($p=0,031$, Tabelul 3). Dacă se ia în calcul și vârsta subiecților (model 2 în Tabelul 3), este estimată o predicție statistic semnificativă a variației FENO cu 16,5% ($p = 0,010$). Ultimul model care include ca predictor și o serie de parametri secundari (model 3 în Tabelul 4) crește gradul de predicție la 30,4% ($p=0,009$).

TABELUL 3. Regresia liniară multiplă pentru FENO pe baza variației parametrilor măsurați la subgrupele de subiecți studiați

Regresie liniară multiplă ¹	F score	Adjusted R squared	p-value
Model 1 ^a	3.673	0.103	0.031*
Model 2 ^b	4.135	0.165	0.010*
Model 3 ^c	2.768	0.304	0.009*

¹Variabilă dependentă: FENO (ppb) ($n = 92$).

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ ^a variabile independente (predictori): eozinofile (% num), IgE (IU/ml); ^b Variabile independente (predictori): eozinofile (% num), IgE (IU/ml), varsta; ^c Variabile independente (predictori): eozinofile (% num), IgE (IU/ml), varsta.

Riscul de AB alergic poate fi estimat statistic prin analiza de regresie logistică binară, care ia în calcul atât parametrii continuu distribuiți (Gaussian), dar și variabile binare (discrete, cum ar fi sexul, grupa de vârstă sau alte diagnostice secundare). Rezultatul acestei analize arată că FENO nu este un biomarker cu semnificație statistică ($p=0,100$, NS) pentru riscul de AB alergic, deși variația lui poate prezice corect aproape 76% dintre cazuri, un scor destul de bun, dar nu puternic (Tabelul 4). Însă FENO poate fi folosit cu succes din punct de vedere al predicției statistice a riscului de AB alergic doar împreună cu eozinofilele și IgE în aproape 85% dintre cazuri ($p < 0,001$, model 2 în Tabelul 4). Considerarea altor parametri cum sunt grupa vârstă, sex, atopie, rinită, AHC atopie în acest model de regresie logistică binară îmbunătățește predicția riscului de AB alergic până la peste 92%. Dintre

aceste covariate, doar rinita este un predictor semnificativ independent ($p = 0,001$), ceilalți parametri nu au o contribuție semnificativă la estimarea riscului de AB alergic (Tabelul 4).

DISCUȚII

Relevanța cercetării noastre este susținută de numărul redus al studiilor similare efectuate până în prezent pe populația pediatrică (6-13).

În studiul nostru, copiii cu astm alergic au avut niveluri semnificativ crescute ale FENO, eozinofilelor și imunoglobulinelor E. FENO s-a corelat semnificativ statistic cu nivelurile sanguine ale eozinofilelor și imunoglobulinelor E, evidențiind corelația existentă între FENO și fenotipul alergic. Yao și alții (13) au raportat utilizarea FENO pentru identificarea sensibilizării alergice pe un lot de copii care făceau parte din aceeași grupă de vârstă ca și lotul nostru (5-18 ani). Jackson și alții (9) au demonstrat că FENO este asociat semnificativ statistic cu astmul și dermatita atopică. Corelația dintre FENO și statusul atopic a fost, de asemenea, raportată de către Banovcin și alții (14) care au raportat niveluri mai ridicate ale FENO, IgE totale și eozinofilelor serice în rândul copiilor astmatici atopici comparativ cu cei non-atopici și cu cei din lotul de control. Welsh și colab. (15) au efectuat o analiză multivariată care a relevat faptul că astmul împreună cu febra fânului și dermatita atopică influențează nivelurile FENO la pacienții pediatrici. Prin urmare, astmul atopic este asociat cu un nivel ridicat al FENO comparativ cu copiii diagnosticați cu astmul non-alergic (14).

Rezultatele noastre corespund cu cele publicate de către Romero și alții (10) care au concluzionat că FENO nu poate identifica singur cu acuratețe atopia sau astmul. Am identificat faptul că FENO

TABELUL 4. Regresia logistică binară pentru diagnosticul de AB alergic pe baza variației parametrilor măsurați la subgrupele de subiecți studiați

Regresie logistică binară ¹	Predicție AB alergic (%)	Chi-square step	p-value step	Chi-square model	p-value model
Model 1 ^a	75,9	–	–	2,712	0,100
Model 2 ^b	84,8	36,398	< 0,001***	39,111	< 0,001***
Model 3 ^c	86,1	1,834	0,400	40,945	< 0,001***
Model 4 ^d	87,3	0,281	0,596	41,226	< 0,001***
Model 5 ^e	92,4	11,268	0,001***	52,494	< 0,001***
Model 6 ^f	91,1	1,872	0,171	54,366	< 0,001***

¹Variabilă dependentă: AB alergic. Testul Chi-square pentru coeficienții parametrilor (covariate) în model (B). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. ^aCovariate (predictori): FENO (ppb); ^bCovariate (predictori): FENO (ppb), eozinofile (% num), IgE (IU/ml); ^cCovariate (predictori): FENO (ppb), eozinofile (% num), IgE (IU/ml), grupa vârstă, sex; ^dCovariate (predictori): FENO (ppb), eozinofile (% num), IgE (IU/ml), grupa vârstă, sex, atopie; ^eCovariate (predictori): FENO (ppb), eozinofile (% num), IgE (IU/ml), grupa vârstă, sex, atopie, rinită; ^fCovariate (predictori): FENO (ppb), eozinofile (% num), IgE (IU/ml), grupa vârstă, sex, atopie, rinită, AHC atopie.

devine un predictor cu semnificație statistică doar atunci când alți parametri precum eozinofilele, IgE, vârsta, sexul, atopia, rinita, istoricul familial pozitiv pentru atopie sunt luați în considerare. Astfel, FENO poate fi privit ca un contributor de încredere la definirea fenotipului alergic.

CONCLUZII

1. FENO este o investigație simplă, ușor de efectuat, dar care necesită o bună colaborare din partea pacienților pentru validitatea rezultatelor.

2. Interpretarea valorilor FENO nu se corelează cu vârsta, antecedentele atopice.

3. În astmul bronșic alergic crește valoarea FENO atunci când se corelează cu eozinofilele serice și imunoglobulinele E totale.

4. FENO poate contribui la stabilirea diagnosticului de astm bronșic, alături de probele funcționale respiratorii, și la definirea fenotipului alergic împreună cu eozinofilele serice și Ig E totale, semnificativ statistic ($p < 0,001$).