

# Lung Clearance Index nella valutazione dell'ipossiemia notturna in pazienti affetti da Fibrosi Cistica

Maria Papale, Giuseppe Fabio Parisi, Sara Manti, Enza Mulè, Donatella Aloisio, Novella Rotolo, Salvatore Leonardi

UOC Broncopneumologia pediatrica e fibrosi cistica – Università degli Studi di Catania

**Corrispondenza:** Maria Papale **e-mail:** mariellapap@yahoo.it

## INTRODUZIONE

La Fibrosi Cistica (FC) è una patologia genetica multisistemica, in cui l'organo principalmente coinvolto è il polmone. La storia naturale della malattia prevede un progressivo danno polmonare associato ad anomalie parenchimali ed ostruzione cronica delle vie aeree, con graduale aumento del lavoro respiratorio, ipoventilazione alveolare e alterazione degli scambi gassosi. Analogamente ad altre patologie croniche delle vie aeree, nella FC il sonno è riconosciuto come momento vulnerabile. Studi hanno infatti dimostrato come durante il sonno i pazienti affetti da FC rispetto ai soggetti sani presentano un rischio maggiore di incorrere ad ipossiemia con riduzione dei valori di saturazione di ossigeno ( $SpO_2$ ) associato ad un numero variabile di eventi ostruttivi delle vie aeree. L'ipossiemia notturna è stata principalmente correlata all'ipoventilazione alveolare e all'alterato rapporto ventilazione/perfusione polmonare durante il sonno, in particolare durante la fase REM, con conseguente insorgenza di ipercapnia notturna. Il mancato riconoscimento precoce dei disturbi respiratori del sonno espone il paziente al rischio di andare incontro a lungo termine a problematiche irreversibili come ipertensione polmonare e insufficienza ventricolare destra. Pertanto, il riconoscimento precoce dell'ipossiemia notturna e dei disturbi respiratori del sonno, in particolare nelle prime fasi della malattia, è stato il tema di molti studi (1).

In termini di funzionalità polmonare, il parametro più comunemente utilizzato è il volume espiratorio massimo ad 1 secondo ( $FEV_1$ ) che tuttavia si è rivelato un cattivo predittore dell'ipossiemia notturna, tranne in caso di compromissione respiratoria severa. Studi recenti mirati all'identificazione di un valore di riferimento di  $FEV_1$  correlato ad ipossiemia notturna, hanno stabilito un *cut-off* pari al 65% o in alcuni casi del 53% (2-3).

La maggior parte degli studi in merito ai potenziali predittori di ipossiemia del sonno in FC sono stati basati su parametri funzionali tradizionali come  $FEV_1$  o  $SpO_2$  in veglia, ma hanno condotto a risultati poco soddisfacenti soprattutto in fase lieve o iniziale di malattia.

Recentemente, il *Lung Clearance Index* (LCI), parametro derivato dal test del *Multiple Breath Wash-out* (MBW) ed indice di disomogeneità ventilatoria, è stato ampiamente utilizzato in pazienti con FC in quanto fornisce informazioni sullo stato delle vie aeree periferiche e rileva un eventuale danno polmonare più precocemente rispetto alla spirometria convenzionale (4). Lo scopo del nostro studio è stato quello di stabilire se il LCI può rappresentare un indice predittivo di ipossiemia notturna in pazienti FC normossiemicici in veglia e con compromissione respiratoria lieve o moderata.

## MATERIALI E METODI

Sono stati arruolati 31 pazienti affetti da FC in condizioni di stabilità di patologia, definita dai seguenti criteri: assenza di riacutizzazioni respiratorie e la stabilità dei parametri di funzionalità respiratoria ( $FEV_1$ ) per almeno 1 mese antecedente all'arruolamento. Sono stati esclusi dallo studio pazienti con insufficienza respiratoria cronica e necessità di ossigenoterapia. I dati demografici dei pazienti sono riassunti nella **tabella 1**.

Al tempo 0 sono state eseguite le prove di funzionalità respiratoria: spirometria standard (Co-

<b>Tab. 1: Parametri demografici, clinici e poligrafici</b>	
Pazienti	31
Sesso (M:F)	15:16
Età (Anni)	17.4 ± 5.2
BMI (<18/>18)	21/10
Colonizzazione polmonare	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11
<i>Staphylococcus aureus</i>	14
Burkholderia cepacia	1
Normale flora batterica	5
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	86.21 ± 10.9
PCO <sub>2</sub> (mmhg)	35.61 ± 3.81
LCI	13.1 ± 5.1
FEV <sub>1</sub> %	66.3 ± 19.6
<b>Variabili poligrafiche</b>	
SpO <sub>2</sub> media in veglia	97% ± 0.01
SpO <sub>2</sub> media notturna	93% ± 0.02
Tempo di SpO <sub>2</sub> <90%	10% ± 0.2
TcCO <sub>2</sub> media (mmHg)	32.6 ± 3.21
ODI	7.2 ± 0.92
AHI	1.1 ± 1.7
FR media in veglia	20.6 ± 1.8
FR media notturna	18.5 ± 7.0

M: maschio; F: femmina; BMI: *body mass index*; LCI: *lung clearance index*; FEV<sub>1</sub>: volume espiratorio forzato in 1 s; TcCO<sub>2</sub>: misurazione transcutaneo anidride carbonica; ODI: indice di desaturazione; AHI: indice di apnea ipopnea; FR: frequenza respiratoria. Dati presentati come media +/- deviazione standard.

smed srl, Italia) valutando i valori di FEV<sub>1</sub> secondo i criteri dell'*American Thoracic Society*; LCI con la tecnica MBW mediante l'utilizzo dell'Exhalyzer D (Ecomedics AG, Duernten, Svizzera). Il MBW test è stato eseguito utilizzando come tracciante un gas inerte (azoto). Tutti i soggetti hanno eseguito il test respirando a volume corrente fino al raggiungimento di 1/40 della concentrazione iniziale del gas. Valori di LCI > 7 sono considerati patologici. (4) Tutti i pazienti sono stati inoltre sottoposti a rilevazione della SpO<sub>2</sub> in veglia, monitoraggio transcutaneo notturno dell'anidride carbonica (TcCO<sub>2</sub>), emogasanalisi al risveglio, e poligrafia cardiorespiratoria notturna (PG).

## ANALISI DEI DATI

I dati sono stati analizzati statisticamente utilizzando il software SPSS (versione 15.0) e presentati come media ± deviazione standard (DS). Il test di normalità Shapiro-Wilk è stato utilizzato per valutare i modelli di distribuzione dei dati. Per il confronto dei dati non parametrici, è stato impiegato il test Mann-Whitney, per le correlazioni è stato calcolato il coefficiente di correlazione di Pearson. Un valore di p<0.05 è stato considerato statisticamente significativo. Per valutare la predittività di LCI o FEV<sub>1</sub> per ipossiemia notturna, è stata elaborata curva ROC. Inoltre, l'indice J di Youden è stato calcolato per ottimizzare il valore soglia ottenuto.

## RISULTATI

Tutti e 31 pazienti hanno mostrato valori nella norma dell'indice di Apnea/Ipopnea (AHI), escludendo pertanto la presenza di ostruzioni delle vie aeree superiori durante le ore notturne. Invece, in una percentuale significativa di pazienti si segnalava la presenza di desaturazioni notturne: tempo di SpO<sub>2</sub> <90% 10±0.2%, SpO<sub>2</sub> media notturna 93±0.02%. Tutti i pazienti erano normocapnici: TcCO<sub>2</sub> media 32.6±3.21 mmHg

## IPOSSIEMIA NOTTURNA E LUNG CLEARANCE INDEX

La maggior parte dei pazienti presentava valori LCI patologici (>7). Dal momento che alcuni studi precedenti suggeriscono che un valore di FEV<sub>1</sub> inferiore al 65% rappresenta un predittore valido di ipossiemia notturna, abbiamo diviso i pazienti in due gruppi considerando 65% di FEV<sub>1</sub> come valore di *cut-off*. I dati per ciascun gruppo sono riassunti nella **tabella 2**.

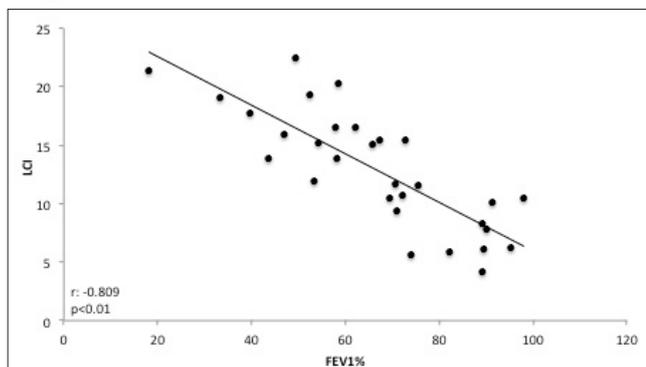
Pazienti con FEV<sub>1</sub><65% hanno mostrato valori di LCI significativamente superiori rispetto ai pazienti con FEV<sub>1</sub>>65% (rispettivamente 17.4 e 9.6) (p<0.01). Inoltre, i valori di LCI erano

<b>Tab. 2:</b> Confronto di parametri demografici, clinici e poligrafici in relazione ai valori di FEV <sub>1</sub>			
	<b>FEV<sub>1</sub>&lt;65%</b>	<b>FEV<sub>1</sub>&gt;65%</b>	<b>p value</b>
Pazienti N.	14	17	
Sesso (M:F)	7:7	8:9	n.s.
Età (anni)	18.9 ± 4.7	16.1 ± 5.4	n.s.
BMI (<18/>18)	11/3	10/7	n.s.
Colonizzazione polmonare			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	2	<0.01
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	10	<0.05
Burkholderia cepacia	1	0	n.s.
Normale flora batterica	0	5	<0.05
LCI	17.4 ± 3.1	9.6 ± 3.5	<0.01
FEV <sub>1</sub> %	48.2 ± 12.2	80.1 ± 10.8	<0.01
SpO <sub>2</sub> media in veglia	96% ± 0.009	98% ± 0.007	n.s.
SpO <sub>2</sub> media in sonno	91% ± 0.01	94% ± 0.01	<0.01
Tempo di SpO <sub>2</sub> <90%	8% ± 0.09	2.38% ± 0.28	<0.01
TcCO <sub>2</sub> media (mmHg)	32.6 ± 3.33	32.6 ± 3.09	n.s.
ODI	7.2 ± 0.7	7.2 ± 1.0	n.s.
AHI	0.5 ± 0.3	1.7 ± 2.1	n.s.
FR media in veglia	21.3 ± 2.2	20 ± 1.3	n.s.
FR media in sonno	27.4 ± 3.8	21.9 ± 2.1	<0.01

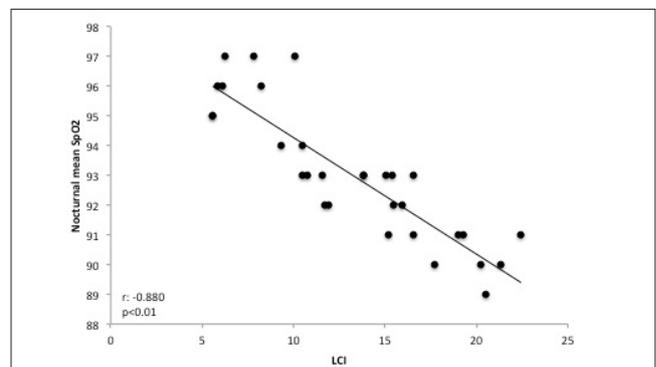
M: maschio; F: femmina; BMI: body mass index; LCI: *lung clearance index*; FEV<sub>1</sub>: volume espiratorio forzato in 1 s; TcCO<sub>2</sub>: misurazione transcutaneo anidride carbonica; ODI: indice di desaturazione; AHI: indice di apnea ipopnea; FR: frequenza respiratoria; n.s.: non significativo. Dati presentati come media +/- deviazione standard.

inversamente correlati con quelli di FEV<sub>1</sub> (r=-0.809, p<0.01) (**figura 1**).

Quattro pazienti con valori normali di FEV<sub>1</sub> presentavano valori di LCI patologici. In tutto il campione analizzato risulta una significativa correlazione negativa tra i valori di LCI e la media notturna SpO<sub>2</sub> (r=-0.880, p<0.01) e tra FEV<sub>1</sub> e SpO<sub>2</sub> media notturna (r=-0.805, p=0.01) (**figura 2**).



**Fig. 1:** Correlazione statistica tra Lung Clearance Index (LCI) e volume espiratorio forzato in 1 secondo % del predetto (FEV1%).



**Fig. 2:** Correlazione statistica tra Lung Clearance Index (LCI) e saturazione di O<sub>2</sub> media notturna (SpO<sub>2</sub>).

L'analisi della curva ROC ha mostrato che la misurazione del LCI era in grado di predire l'ipossiemia notturna ( $T90SpO_2 > 5\%$ ) (AUC 0.96).

## CONCLUSIONI

Nella gestione del paziente con FC, prevenire e/o rallentare la progressione del danno polmonare è di fondamentale importanza per evitare tutte le complicanze irreversibili che ne derivano. In questo studio, abbiamo dimostrato che il LCI, oltre a rappresentare un indice precoce di danno polmonare, rappresenta un valido parametro predittivo di ipossiemia notturna in pazienti con FC normocapnici e normossiemicici durante le ore diurne. (5)

## BIBLIOGRAFIA

- (1) L. Spicuzza, C. Sciuto, S. Leonardi, et al. *Early occurrence of obstructive sleep apnea in infants and children with cystic fibrosis*. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 166 (12) (2012) 1165–1169.
- (2) M.A. Milross, A.J. Piper, M. Norman, et al. *Predicting sleep-disordered breathing in patients with cystic fibrosis*. Chest 120 (2001) 1239–1245.
- (3) A. Isaiah, A. Daher, P.B. Sharma, et al. *Predictors of sleep hypoxemia with cystic fibrosis*. Pediatr. Pulmonol. (2019) 1–7.
- (4) W. Poncin, P. Lebecue. *Lung clearance index in cystic fibrosis*. Rev. Mal. Respir. S0761–8425 (18) (2019), 31015-5.
- (5) R. Amin, J. Bean, K. Burklow, et al. *The relationship between sleep disturbance and pulmonary function in stable pediatric cystic fibrosis patients*. Chest 128 (3) (2005) 1357–1363.