

INVESTIGAREA REACTIVITĂȚII BRONȘICE. CHESTIONARUL ECRHS II VERSUS TESTUL PD20 VEMS HISTAMINĂ

ANDREEA-IULIA SOCACIU¹, ARMAND GABRIEL RÂJNOVEANU², ARISTOTEL COCÂRLĂ³,
SORANA DANIELA BOLBOACĂ⁴

^{1,2,3,4}Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Cuvinte cheie: hiperreactivitate bronșică, test PD20 VEMS, chestionar ECRHS II

Rezumat: Hiperreactivitatea bronșică (HRB), comună astmului bronșic, apare și în alte patologii precum obstrucția cronică a căilor aeriene. Scopul studiului este validarea chestionarului ECRHS II (The European Community Respiratory Survey II) în depistarea HRB. Metodologie: Pe un lot de 278 pacienți cu simptome respiratorii, fără astm bronșic, s-a aplicat chestionarul ECRHS II corelându-se cu: indicele de fumat, teste alergologice și testul de provocare bronșică nespecifică cu histamină (PD20 VEMS). Rezultate: Testul PD20 VEMS a fost pozitiv la 85,2% dintre subiecți, cele mai frecvente simptome fiind: wheezing (48% între subiecții pozitivi și 15% între cei negativi, diferență statistic semnificativă), senzația de constricție toracică matinală și dispneea instalată brusc. Nu s-a constatat o relație între testul PD20 VEMS și starea atopică sau indicele de fumat. Concluzii: Subiecții cu wheezing, senzație de constricție toracică sau atac de dispnee după un efort epuizant prezintă cu probabilitate crescută HRB. Asocierea celor trei simptome certifică prezența HRB.

Keywords: bronchial hyperreactivity (BHR), FEV1 test, ECRHS II questionnaire

Abstract: Bronchial hyperreactivity (BHR), common in asthma occurs in other diseases such as chronic airway obstruction. Our aim is the validation of the ECRHS II questionnaire (The European Community Respiratory Survey II) in detecting BHR. Methodology: ECRHS II questionnaire was applied on a group of 278 patients with respiratory symptoms, without asthma and was correlated with: smoking index, allergy tests and nonspecific bronchial challenge test with histamine (PD20 FEV1). Results: The PD20 FEV1 test was positive in 85.2% of subjects, the most common symptoms were: wheezing (48% in positive and 15% in negative subjects, with a statistically significant difference), morning chest tightness and sudden shortness of breath. There was no relation between PD20 FEV1 test and atopic status or smoking index. Conclusions: Subjects with wheezing, chest tightness or attacks of shortness of breath after a strenuous effort have BHR with high probability. The combination of the three symptoms certifies BHR's presence.

INTRODUCERE

Hiperreactivitatea bronșică (HRB) este o condiție patologică definită ca o anomalie a căilor aeriene care permite acestora o îngustare rapidă și excesivă consecutivă acțiunii unor stimuli nespecifici. (1) Fiziopatologic, este expresia inflamației căilor aeriene și presupune, în același timp, și un proces de remodelare bronșică. (2)

HRB este un fenomen esențial al astmului bronșic, dar nu este specifică acestuia: poate fi prezentă și în rinita cronică (3), în infecțiile tractului respirator superior (4) și chiar la subiecți asimptomatici cu funcție respiratorie normală. (5)

O semnificație deosebită o are prezența HRB în obstrucția cronică a căilor aeriene. În colectivitățile ocupaționale expuse factorilor de risc pentru afecțiuni bronhopulmonare nespecifice, potențial cauzatoare de HRB, cunoașterea acestei anomalii prezintă o importanță deosebită pentru elaborarea și implementarea unor programe profilactice de conservare a funcției ventilatorii. Deoarece foarte mulți dintre angajații care lucrează în astfel de condiții acceptă greu sau deloc o investigație cu testul de provocare bronșică utilizând agenți farmacologici care reprezintă „standardul de aur” al confirmării HRB,

aplicarea unor chestionare de simptome ar reprezenta o variantă acceptabilă.

SCOP

Scopul acestui studiu constă în aprecierea modului de validare a chestionarului ECRHS II (The European Community Respiratory Health Survey II) (6) în domeniul HRB, punând față în față simptomele culese prin această metodă și rezultatul testului de provocare bronșică nespecifică cu histamină.

MATERIAL ȘI METODĂ DE LUCRU

Lotul studiat cuprinde 278 subiecți din care 194 femei și 83 bărbați, care s-au prezentat la Clinica de Medicina Muncii din Cluj-Napoca pentru evaluarea unor simptome respiratorii. Acest lot este selecționat, în sensul că au fost incluși numai subiecți cărora nu li s-a stabilit diagnosticul de astm bronșic până la data admiterii în clinică, principalul criteriu de excludere fiind itemul Q14 din chestionarul ECRHS II.

De asemenea, s-au exclus din lot subiecții cu hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică, cei care la explorarea funcțională ventilatorie bazală prezentau un VEMS mai mic de 70% din valoarea de predicție și cei care au

¹Autor corespondent: Andreea-Iulia Socaciu, Str. Ioan Budai Deleanu, Nr. 28, Cluj Napoca, România, E-mail: medisyn@yahoo.com, Tel: +40752 55576.

Articol intrat în redacție în 07.11.2012 și acceptat spre publicare în 07.01.2013
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Martie 2013;2(1):73-76

ASPECTE CLINICE

prezentat în ultimele 4 săptămâni infecții ale căilor respiratorii superioare.

Chestionarul a fost aplicat parțial de către medici rezidenți în medicina muncii, parcurgându-se itemii Q1-14 pentru înregistrarea unor simptome și Q74-75 pentru evaluarea fumatului. După aplicarea chestionarului s-a efectuat testul inhalator cu histamină stabilindu-se doza cumulativă care determină o scădere a VEMS cu 20% (PD20 VEMS).

Administrarea s-a făcut cu un aparat APS Jaeger (Germania) dotat cu un sistem de valve electrice care permite administrarea aerosolului numai în inspir. Ne-am asigurat că în ultimele 3 zile premergătoare testului, subiecții nu au utilizat medicație bronhodilatatoare, anticolinergică, antihistaminică sau corticoizi. La început s-au determinat parametrii ventilatori bazali, după care, cu ajutorul dozimetrului, s-a administrat soluția tampon fosfat, urmată de reevaluarea parametrilor ventilatori. Dacă după administrarea soluției tampon nu s-au produs scăderi ale VEMS peste 8-10% s-a trecut la administrarea aerosolului de histamină după metoda dozimetrică recomandată de Yan, Salome și Woolcock (7) considerându-se ca probatoare pentru HRB valorile PD20 VEMS mai mici de 7,8μmol.

Identificarea subiecților atopici s-a realizat cu ajutorul testelor cutanate prick la pneumoalergenii habitualii, furnizați de către compania Stallergenes SA (Anthony, France): artemisia vulgaris, betulacee, amestec de 5 graminee, dermatophagoides pteronyssinus, dermatophagoides farinae, alternaria și aspergillus mix. S-au folosit doi martori de control: pozitiv – histamină 1% și negativ – ser fenolat. Testul s-a considerat pozitiv dacă la 15 minute de la aplicare a apărut o papulă de cel puțin 3 mm diametru cu eritem și prurit, la unul sau mai mulți alergeni.

Indicele de fumat s-a calculat după formula: număr țigarete pe zi X numărul anilor de când subiectul fumează/20.

Analiza statistică: variabilele calitative au fost sumarizate ca procente și intervalul de confidență de 95%. Intervalul de confidență a fost calculat printr-o metodă exactă de calcul.(8) Intervalele de confidență calculate pe tabela de contingență de 2x2 pentru parametrii testului diagnostic (sensibilitate, specificitate) au fost calculați cu metoda Wilson fără corecție la continuitate.(9) Testul Hi-pătrat a fost aplicat pentru identificarea independenței în tabela de contingență 2x2. Compararea a două proporții s-a realizat prin aplicarea testului Z pentru proporții.

Variabilele cantitative au fost sumarizate ca medii și deviații standard pentru variabilele normal distribuite, respectiv cu mediană și percentilele de 25 și 75% pentru variabilele care nu au urmat o distribuție normală. Compararea eșantioanelor independente s-a făcut prin aplicarea testului Student atunci când variabilele au urmat o distribuție normală, respectiv cu testul Mann-Whitney pentru variabilele care nu au urmat distribuția normală.

Testele statistice au fost aplicate la un prag de semnificație de 5%, valoarea $p < 0.05$ fiind considerată semnificativă statistic. Prelucrarea datelor s-a realizat cu programul SPSS v16. Reprezentările grafice au fost realizate cu Microsoft Excel.

REZULTATE

Media vârstei lotului întreg de 278 subiecți este de 42 ani, diferențele fiind nesemnificative statistic între grupul PD20 VEMS + și PD20 VEMS - ($p=0,08$). Testul PD20 VEMS a fost pozitiv la 85,2% dintre subiecți, din care 70,1% femei și 29,9%

bărbați. Nu s-au constatat diferențe de frecvență statistic semnificative în funcție de sex ($p=0,79$).

Cel mai frecvent dintre simptome a fost respirația șuierătoare (wheezing), (item Q1) care a înregistrat o prevalență de 48% în lotul PD20 VEMS + și 15% în lotul PD20 VEMS -.

Absența simptomului wheezing s-a înregistrat la aproximativ jumătate dintre subiecții cu HRB și într-o proporție foarte mare (85%) la cei fără HRB. Diferențele de frecvență pentru wheezing între cele două grupe sunt statistic semnificative ($p < 0,01$). Senzația de respirație greoaie asociată cu wheezing (item Q1.1) s-a consemnat la 16 subiecți aparținând în exclusivitate lotului PD20 VEMS +. Majoritatea subiecților cu wheezing au precizat prezența acestuia în mod episodic în afara „răcelilor” (item Q1.2).

Un alt simptom cu prevalențe diferite semnificative statistic a fost senzația de constricție toracică matinală prezentă la 65 subiecți din grupul PD20 VEMS + și doar la 3 din grupul negativ (item Q2). Proporțional și semnificativ statistic dispneea de repaus a fost declarată mai frecvent în grupul PD20 VEMS - (item Q3). În schimb, dispneea instalată brusc cu incursiuni ventilatorii scurte și rapide după un efort epuizant s-a înregistrat cu precădere în grupul PD20 VEMS + (41%, respectiv 29%) fără ca diferența de prevalență să atingă un prag de semnificație statistică (item Q4). Niciun subiect nu a declarat că în ultimele 12 luni ar fi fost trezit din somn de un atac de dispnee (item Q5) și foarte puțini de tuse în condiții similare (item Q6).

Prezența tusei în timpul iernii, fie matinală (item Q7), fie în cursul zilei sau al nopții (item Q8) a fost practic identică în cele două loturi cu și fără HRB demonstrată.

Prezența tusei în cele mai multe zile pe parcursul a trei luni succesive în fiecare an (Q8.1) a fost declarată ca prezentă în ultimele 12 luni de 22% din efectivul lotului întreg cu diferențe nesemnificative statistic în funcție de rezultatul testului PD20 histamină. Prezența sputei dimineața, în cursul iernii (item Q9) ziua sau noaptea (item Q10) au fost declarate de un număr relativ mare de intervieuați cu diferență semnificativă în raport cu rezultatul testului la histamină. Mai puțini dintre ei (15%) au recunoscut prezența acestui simptom ca având o durată de cel puțin 3 luni succesive în fiecare an (item Q10.1), aceștia îndeplinind criteriile diagnostice ale bronșitei cronice care apare cu frecvență similară în loturile PD20 VEMS + și PD20 VEMS. Privitor la prezența tulburărilor respiratorii (item Q11) întrebarea nu a fost suficient de clară pentru mulți intervieuați, răspunsul fiind precizat după consultarea medicului, reținându-se ca prezente la un număr mic de subiecți.

Niciunul dintre subiecți nu a prezentat dizabilități care să influențeze mersul: locomotorii, cardiace sau pulmonare (item Q12). S-a observat o frecvență în jur de 10% a formelor ușoare de dispnee (item Q12.1). Nu s-a dat niciun răspuns pozitiv privitor la o eventuală relație a unor simptome respiratorii și ciclul menstrual (item Q13). Pentru item Q14 toate răspunsurile au fost negative în sensul că subiecții nu au fost niciodată diagnosticați și tratați pentru astm bronșic. De fapt, Q14 a reprezentat unul din criteriile de excludere la constituirea lotului.

Conform răspunsurilor primite la aplicarea chestionarului ECRHS II cele mai frecvente simptome asociate cu HRB au fost în ordine: wheezing, atacul de dispnee instalată după un efort epuizant și senzația de constricție toracică matinală. Calculul statistic a relevat că aceste simptome sunt specifice pentru HRB în timp ce sensibilitatea lor este scăzută (tabelele nr. 1, 2, 3).

ASPECTE CLINICE

Tabelul nr. 1. Analiza și performanța statistică pentru item Q1

este explicabilă prin faptul că lotul a fost selecționat pe baza prezenței unor simptome respiratorii.

Q1	PD ₂₀₊	PD ₂₀₋	Total	Sensibilitate	0.4810	CI: 0.4182 la 0.5444
da	114	6	120	Specificitate	0.8537	CI: 0.7156 la 0.9312
nu	123	35	158	Rata de probabilitate pozitivă	3.287	CI: 1.551 la 6.966
Total	237	41	278	Rata de probabilitate negativă	0.608	CI: 0.51 la 0.725
				Riscul relativ	5.407	CI: 2.192 la 13.334

Tabelul nr. 2. Analiza și performanța statistică pentru item Q2

Q2	PD ₂₀₊	PD ₂₀₋	Total	Sensibilitate	0.2616	CI: 0.2098 la 0.321
da	62	3	65	Specificitate	0.9268	CI: 0.8057 la 0.9748
nu	175	38	213	Rata de probabilitate pozitivă	3.575	CI: 1.178 la 10.851
Total	237	41	278	Rata de probabilitate negativă	0.797	CI: 0.71 la 0.893
				Riscul relativ	0.223	CI: 0.066 la 0.748

Tabelul nr. 3. Analiza și performanța statistică pentru item Q4

Q4	PD ₂₀₊	PD ₂₀₋	Total	Sensibilitate	0.4135	CI: 0.3527 la 0.4771
da	98	12	110	Specificitate	0.7073	CI: 0.5552 la 0.8239
nu	139	29	168	Rata de probabilitate pozitivă	1.413	CI: 0.857 la 2.328
Total	237	41	278	Rata de probabilitate negativă	0.829	CI: 0.663 la 1.037
				Riscul relativ	1.704	CI: 0.829 la 3.503

Analizând frecvența celor PD20 VEMS + pentru cele mai frecvente simptome (Q1, Q2, Q4) a rezultat o prevalență a HRB la 89% dintre subiecții care au prezentat dispnee instalată brusc după un efort epuizant, la 95,3% dintre cei cu senzația de constricție toracică și 95% la cei cu wheezing. Asocierea Q1+Q2 a implicat reacții pozitive în proporție de 97%, Q1+Q4 98,5% și Q2+Q4 în proporție de 100%.

Studiul relației dintre scorul simptomelor și valoarea PD20 VEMS, ca relație cantitativă, prin aplicarea testului Kolmogorov-Smirnov și Anderson-Darling, pentru un prag de semnificație de 5%, nu a confirmat o relație de linearitate între cele două variabile. Nu s-au constatat diferențe semnificative între intensitatea răspunsului la histamină în funcție de practicarea fumatului.

Privitor la relația dintre starea atopică și rezultatul testului PD20 VEMS nu s-a observat o legătură semnificativă statistic.

DISCUȚII

Diverse studii populaționale, constituite randomizat, au evaluat frecvența HRB între 10,3% și 24,5%.(10) Frecvența observată de noi, foarte mare (86%),

Cele mai frecvente s-au dovedit a fi respirația șuierătoare (wheezing), dispneea caracterizată prin incursiuni ventilatorii scurte și rapide, instalată după efectuarea unui efort fizic epuizant și senzația de constricție toracică matinală. Asocierea lor crește șansa de a fi demonstrată prezența HRB de la probabilitate aproape la certitudine. Simptomul esențial s-a dovedit a fi respirația șuierătoare observat și în alte studii care au confirmat existența unei relații evidente între HRB și wheezing.(11) Dacă acest simptom se asociază cu dificultăți de respirație, testul PD20 VEMS a fost constant pozitiv.

Chestionarul ECRHS II este un bun instrument de lucru cu care se pot selecta simptomele sugestive de HRB înainte de apariția declinului funcțional. Aplicarea lui este facilă, toți subiecții au fost cooperanți deși o parte dintre ei au considerat necesare explicații suplimentare. El este foarte complex, dar, pentru scopul urmărit de noi, a fost îndeajuns parcurgerea item-ilor 1-14 și 74-75.

Deși se menționează implicarea fumatului în instalarea și agravarea HRB (12,13), noi nu am constatat diferențe semnificative ale prevalenței unor simptome, în funcție de statutul de fumător, nicio relație între intensitatea răspunsului la histamină și indicele de fumat.

ASPECTE CLINICE

Conform unor date din literatură, terenul atopic presupune o frecvență mai mare a HRB (14), aspect pe care studiul nostru nu l-a confirmat, frecvența cazurilor PD20 histamină pozitive fiind aproximativ egală la atopici și nonatopici. Cel puțin în parte, această discordanță este explicabilă prin faptul că o mare parte din subiecții destinați acestui studiu aveau expuneri ocupaționale la iritanți respiratori care acționează provocând o inflamație cronică neurogenă cu tulburarea balanței între sistemul nonadrenergic inhibitor și noncolinergic excitator.(15)

CONCLUZII

Pacienții care s-au internat în clinică pentru unul din simptomele: respirație șuierătoare (wheezing), senzație de constricție toracică sau atac de dispnee după efectuarea unui efort epuizant prezintă cu probabilitate crescută un sindrom de hiperreactivitate bronșică. Asocierea celor trei simptome confirmă cu certitudine prezența HRB.

REFERINȚE

1. Woolcock AJ. Asthma. In: Murray JF, Nadel JA, Eds. Textbook of Respiratory Medicine, 2nd. Edn. Philadelphia: WB Saunders Company; 1994. p. 1283.
2. Riemersma R, Dirkje P, Kerstjens H, et al. Development of a questionnaire for the assessment of bronchial hyperresponsiveness. *Primare Care Resp J.* 2009;18(4):287-293.
3. Cockroft DW, Killian DN, Mellon JJ, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy.* 1977;7:235-243.
4. Empey DW, Laitinen LA, Jacobs L, et al. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. *Am Rev Respir Dis.* 1976;113:131-139.
5. Rhodes BJ, Weiller JM, Donnelly AL, et al. Young asymptomatic nonatopic adults have a high prevalence of methacholine airway responsiveness regardless of smoking history. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133(part 2):A176.
6. Burney PGJ, C. Luczynska, S. Chinn, D. Jarvis. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J;* 1997. p. 954-960.
7. Yan K, Salome C, Woolcock AJ. Rapid method for measurement of bronchial responsiveness. *Thorax.* 1983;38:760-765.
8. Jäntschi L, Bolboacă SD. Exact probabilities and confidence limits for binomial samples: Applied to the difference between two proportions. 2010;10:865-878.
9. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: Comparison of seven methods. *Statistics in Medicine.* 1998;17:857-872.
10. Trigg CJ, Bennet JB, Tooley M, et al. A general practice based survey of bronchial hyperresponsiveness and its relation to symptoms, sex, age, atopy and smoking. *Thorax.* 1990;45:866-872.
11. Woolcock AJ, Peat JK, Salome CM, et al. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in a rural adult population. *Thorax.* 1987;42:361-368.
12. Gerbase MW, Schindler C, Zellweger JP, et al. Respiratory effects of environmental tobacco exposure are enhanced by bronchial hyperreactivity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(10):1125-1131.
13. Chinn S, Jarvis DR, Luczynska CM, Ackermann-Liebrich U, et al. An increase in bronchial responsiveness is associated with continuing or restarting smoking. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(8):956-961.
14. Cockroft D, Murdock K, Berscheid B. Relationship between atopy and bronchial responsiveness to histamine in a random population. *Ann. Allergy.* 1984;53:26-29.
15. Vogelzang PF, van der Gulden JW, Folgering H, Heederik D, et al. Longitudinal changes in bronchial responsiveness associated with swine confinement dust exposure. *Chest.* 2000;117(5):1488-1495.