

Caz 2. Sugar în vârstă de 6 luni, sex masculin, G = 5200 g, cu APP recente de bronșiolită acută tip emfizematos, fără semne acute de boală la momentul actual, se prezintă la un control de rutină, unde i se efectuează examenul clinic general (tegumente discret palide) și HLG: WBC = 10,00 (10^3 /ul); RBC = 4,26 (10^6 /ul); HGB = 12,0 g/dL; HCT = 37,3%; MCV = 87,6 fl; MCH = 28,2 pg; MCHC = 32,2 g/dL; PLT = 474 (10^3 /ul); RDW-SD = 59,1%; RDW-CV = 19,1%; PDW = 11,2%; MPV = 10,5 fl; P-LCR = 26,8%; PCT = 0,32%; NEUT# = 9,27 (10^3 /ul); LY# = 8,38 (10^3 /ul); MO# = 1,95 (10^3 /ul); EO# = 0,35 (10^3 /ul); BASO# = 0,05 (10^3 /ul); NEUT% = 46,2%; LY% = 41,9%; MO% = 9,8%; EO% = 1,8%; BASO% = 0,3%.

Discuții. Seriile leucocitare și trombocitare sunt nemodificate. În seria eritocitară, doar RDW-CV este modificat (crescut). HGB și MCV sunt normale.

Din calculul indicilor de diferențiere se constată: S&L = $87,62 \times 28,2 \times 0,01 = 2164$; G&K = $87,62 \times 19,1/100 \times 12 = 115$; E&F = $87,6 - 4,26 - 5 \times 12 - 3,5 = 19,84$; MI = $87,6/4,26 = 20,56$; RDWI = $87,6 \times 19,1/4,26 = 392$; R = $19,1/4,26 = 4,48$. Toți indicii sugerează anemia feriprivă.

Diagnostic: Anemie feriprivă la debut (RDW-CV crescut, HGB și MCV normale). Vârsta și aspectul tegumentelor vin în sprijinul diagnosticului. În absența RDW-CV, concluzia ar fi fost de HLG de aspect normal.

Concluzie

Poate că indicii de nouă generație nu sunt acceptați în totalitate în practica de rutină clinică, dar aceștia pot fi folositori în orientarea unui diagnostic hematologic atunci când lipsesc posibilitățile unor investigații costisitoare sau când metodele invazive sunt imposibil de efectuat.

Bibliografie

1. Sarma Ravi P. *Red Cell Indices*. In: Am. J. Clin. Pathol., 2008; nr. 130, p. 104-116.
2. Niazi Mussarrat, Tahir Mohammad, Razig Fazai, Hameed Abdul. *Usefulness of Red Cell Indices in differentiating microcytic hypochromic anemias*. In: Gomal Journal of Medical Sciences, 2010, vol. 8, nr. 2, p. 125-129.
3. Ehsani M.A., Shahgholi E., Rahiminejad M.S. et al. *A new Index for Discrimination Between Iron Deficiency Anemia and Beta-Thalassemia Minor: Results in 284 Patients*. In: Pakistan Journal of Biological Sciences, 2009; nr. 12 (5), p. 473-475.
4. Okan V., Cigiloglu A., Cifci S. et al. *Red Cell Indices and Functions Differentiating patients with the beta-thalassemia trait from those with Iron Deficiency Anaemia*. In: The Journal of International Medical Research, 2009; nr. 37, p. 25-30.
5. Vagdatli E., Gournari E., Lazaridou E. et al. In: Hippokratia, 2010; nr. 14, p. 28-32.
6. Kaito K., Otsubo H., Usui Nuriko et al. *Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia*. In: British Journal of Haematology, 2004; nr. 128, p. 698-702.

7. Kucukardali Yasar, Onem Yalcin, Terekeci Hakan et al. *Mean Platelet Volume (MPV) in Intensive Care Unit (ICU) patients: Is it a useful parameter in assessing prediction for mortality?* In: Journal of Medicine and Medical Sciences, 2010, vol. 1 (3), p. 061-064.
8. Kho A.N., Hui S., Kesterson J.G. et al. *Which observations from the complete blood cell count predict mortality for hospitalized patients?* In: Journal of Hospital Medicine, 2007; nr. 2 (1), p. 5-12.

VALIDAREA GRAVITĂȚII ASTMULUI BRONȘIC ȘI A EVOLUȚIEI ACESTUIA SUB TRATAMENTUL DE FOND PRIN EVALUAREA OXIDULUI NITRIC ÎN AERUL EXHALAT

Iulia-Ida SIMINA¹, Rodica-Ana MUNTEAN²,

¹Universitatea Lucian Blaga din Sibiu,

²Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu

Summary

The validation of severity of bronchial asthma and its evolution in controller therapy by evaluation of exhaled nitric oxide

Bronchial asthma, chronic inflammatory process, requires continuous monitoring to bet on modulation therapy background. The main topical inflammatory biomarkers in asthma are inflammatory cells, cytokines, adhesion molecules and exhaled nitric oxide. The nitric oxide exhaled in the air is correlated with the likelihood of response to treatment with inhaled corticosteroids and is a marker viable noninvasive of airway inflammation, which allows analysis and monitoring to be safe, fast, and simple.

Keywords: *inflammatory biomarkers, inflammatory cells, cytokines, adhesion molecules, exhaled nitric oxide*

Резюме

Подтверждение тяжести бронхиальной астмы и ее течения под действием фоновой терапии определением оксида азота в выдыхаемом воздухе

Астма – это хронический воспалительный процесс, который требует постоянного наблюдения, с целью модуляции фоновой терапии. Основные значимые биомаркеры воспалительного процесса при бронхиальной астме это: воспалительные клетки, цитокины, молекулы адгезии и выдыхаемый оксид азота. Оксид азота в выдыхаемом воздухе коррелирует с вероятностью положительного ответа на лечение при введении ингаляционных кортикостероидов и является достоверным, неинвазивным маркером воспаления дыхательных путей, который может сделать анализ и мониторинг надежным, быстрым и простым.

Ключевые слова: *воспалительные биомаркеры, воспалительные клетки, цитокины, молекулы адгезии, выдыхаемый оксид азота*

Introducere

Conform Raportului Comisiei de Experti The Expert Panel Report 3 – EPR (Guidelines for Diagnosis and Management of Asthma 2007), astmul bronșic este

definit ca o **boală inflamatorie cronică a căilor aeriene**, afecțiune complexă ce se caracterizează prin simptome recurente (dispnee expiratorie, wheezing, tuse spastică, senzație de constricție toracică, simptomatologie ce apare predominant noaptea sau dimineața devreme), cauzate de inflamația persistentă de la nivelul pereților căilor respiratorii inferioare, de hiperreactivitatea bronșică și obstrucția fluxului de aer la nivelul arborelui bronșic [1]. Simptomatologia specifică astmului bronșic este reversibilă spontan sau sub tratament la marea majoritate a pacienților. La unii, însă, procesul inflamator cronic determină schimbări persistente în structura pereților căilor aeriene. Aceste schimbări persistente se reunesc sub denumirea de **remodelare bronșică** și cuprind: fibroză subiacentă, hipersecreție de mucus, hipertrofia musculaturii netede, angiogeneză și lezare a celulelor epiteliale.

Instalarea procesului de remodelare bronșică influențează atât severitatea manifestărilor clinice, cât și instalarea răspunsului la tratament. De cele mai multe ori, aceste modificări apar din cauza unor erori de tratament, în sensul neintroducerii terapiei antiinflamatoare în faze timpurii ale bolii, din cauza rezervei medicului curant față de corticoterapia inhalatorie și/ sau noncompliancei pacientului la acest tratament, dar și din cauza lipsei monitorizării continue a bolii și a tratamentului corect de lungă durată. Astmul este cea mai frecventă boală cronică la copilul de vârstă școlară, fiind responsabilă de un grad ridicat de absenteism școlar și de o afectare serioasă a dezvoltării fizice și intelectuale a copilului.

Discuții

Procesul inflamator cronic din astmul bronșic se reflectă direct în decelarea unor biomarkeri inflamatori specifici:

Celulele inflamatorii incriminate în patogeneza astmului bronșic sunt numeroase (Ly B și T, mastocite, bazofile, eozinofile, celule dendritice etc.), dar o importanță deosebită i se acordă LyTh2 și eozinofilelor. LyTh2 sunt considerate principalele celule responsabile pentru infiltrația eozinofilică la nivelul căilor aeriene. Aceste celule acționează prin secreția de citokine, în principal IL-4 și IL-13 (ambele cu rol reglator pe moleculele de adeziune, facilitând intrarea eozinofilelor în țesuturi), și IL-5 (esențială în supraviețuirea, diferențierea și chemotaxia eozinofilelor) [16, 17, 18]. Așadar, identificarea hipereozinofiliei în sânge sau în spută semnifică, cel mai adesea, inflamație cu LyTh2 la nivel pulmonar.

Citokinele: din aceasta categorie fac parte interleukinele (IL-1, ..., IL-18), interferonii (IFN- α , β , γ), factorii de necroză tumorală (TNF- α , β), factorii de stimulare a coloniilor de macrofage (M-CSF) și a celor granulocitare (G-CSF), chemokinele.

Sursa principală de citokine este reprezentată de toate celulele implicate în procesul inflamator din astmul bronșic (limfocite, eozinofile, mastocite etc.). Chemokinele se leagă de receptorii celulari, generează semnale spre nucleu, inhibând/activând celulele care vor elibera mesageri umorali solubili, care vor stabili conexiuni intercelulare.

Identificarea principalelor tipuri de interleukine implicate în patogeneza astmului bronșic au deschis calea unor terapii moderne. Imunomodulatorii sunt o nouă clasă de medicamente care în astmul bronșic se adresează, în primul rând, inflamației mediate imun, prin antagonizarea mediatorilor proinflamatori. Anticorpii monoclonali (mAb) și receptorii solubili sunt deja pe larg utilizați astăzi în terapie (boli cronice inflamatorii, oncologie, cardiologie, neurologie ș.a.). Peste 50 de astfel de molecule sunt deja aprobate în terapie de către FDA.

Sute de mAb se află în prezent în studii clinice. Introducerea unor astfel de mijloace de tratament în astmul bronșic este încă în faza inițială, dar este inevitabilă și se consideră că „anticorpii monoclonali și receptorii solubili de citokine vor revoluționa abordările terapeutice în astmul bronșic” [20].

Moleculele de adeziune sunt *selectinele* (ICAM-1 și VCAM-1) și *integrinele*. Acestea au rolul de a menține contactul intercelular atâta timp cât se desfășoară procesele intercelulare. Activarea acestor molecule favorizează aglomerarea leucocitelor, traversarea de către acestea a pereților postcapilari ai venulelor și migrarea lor la nivelul mucoasei, atașarea eozinofilelor de celulele endoteliale și migrarea acestora în țesutul conjunctiv. Cecetarea β 2-integrinelor este de interes în studiul reactivității țesutului conjunctiv pulmonar în astmul bronșic, deoarece sunt molecule de adeziune cu rol-cheie în mecanismul de *recrutare selectivă a leucocitelor*.

Oxidul nitric exhalat (NO) este produs de către toate țesuturile din organism, inclusiv la nivel pulmonar. Până în 1980, NO a fost considerat strict ca un factor nociv, rezultat din arderea combustibililor fosili, care contribuie la poluarea atmosferică și la afectarea tractului respirator.

După numeroase experimente, în 1987 imaginea NO a fost reconsiderată. Astfel, s-a demonstrat faptul că NO reprezintă un important factor de relaxare derivat din endotelium. Din acel moment, NO, privit în ipostaza de moleculă-semnal sau neurotransmițător, a devenit subiect al numeroaselor studii.

În 1992, a fost declarat de jurnalul științific *Science* „molecula anului”.

Din 1993, cercetători dintr-un important institut suedez au demonstrat creșterea NO în aerul exhalat la indivizii astmatici. Există o corelație moderată între eozinofilia sangvină și eozinofilia bronșică la pacienții cu astm bronșic.

Oxidul nitric este produs sub acțiunea oxid nitric-sintetazei, enzimă aflată sub controlul direct al IL-13, secretată de LyTh2 [19]. Concentrațiile crescute de NO în aerul expirat semnifică o activitate crescută a IL-13 și indică prezența în arborele bronșic a infiltratului inflamator cu LyTh2.

Interpretarea rezultatelor dozării NO în aerul exhalat (la debut): FENO < 20 ppb = inflamația eozinofilică și responsivitatea la corticoterapia inhalatorie sunt puțin probabile; **FENO > 35 ppb** = inflamația eozinofilică și responsivitatea la corticoterapia inhalatorie sunt prezente; **FENO între 20 și 35 ppb** interpretat în funcție de contextul clinic (în concordanță cu ACT).

Interpretarea rezultatelor dozării NO în aerul exhalat (în dinamică): creșterea nivelului FENO cu **20%** față de determinarea anterioară la pacienții cu FENO inițial > 35 ppb (respectiv creșterea cu **10 ppb** la bolnavii cu FENO inițial < 20 ppb) = **răspuns prost la terapia de fond**; **Scăderea** nivelului FENO cu **20%** față de determinarea anterioară la pacienții cu FENO inițial > 35 ppb (respectiv scăderea cu **10 ppb** la cei cu FENO inițial < 20 ppb) = **răspuns bun la terapia de fond**.

Concluzii

1. Prezența în lichidul de **lavaj bronho-alveolar a limfocitelor T CD4+ activate** și a **eozinofilelor** se corelează cu creșterea numărului de celule epiteliale bronșice și sunt factori de întreținere a hiperresponsivității bronșice.

2. **Studiul β2-integrinelor** este de interes în studiul reactivității țesutului conjunctiv pulmonar în astmul bronșic, deoarece sunt molecule de adeziune cu rol-cheie în mecanismul de recrutare selectivă a leucocitelor.

3. Identificarea principalelor tipuri de **interleukine** implicate în patogeneza astmului bronșic a deschis calea unor terapii moderne. Imunomodulatoarele sunt o nouă clasă de medicamente care în astmul bronșic se adresează, în primul rând, inflamației mediate imun, prin antagonizarea mediatorilor proinflamatori.

4. Studii din literatură au evidențiat faptul că **oxidul nitric în aerul exhalat** se corelează mai bine cu probabilitatea unui răspuns la tratamentul cu corticosteroizi inhalatori decât se corelează spirometria sau testele de provocare bronșică la metacolină; totodată este un marker viabil, **neinvaziv** al inflamațiilor căilor aeriene, care permite ca **analiza și monitorizarea** să fie **sigure, rapide și simple**.

Bibliografie

1. *Expert Panel Report 3, 2007.*
2. *The Genetics of Asthma and Allergic Disorders.*
3. Carosella E.D., Moreau P., Le Maout J., Ronass-Freiss M. *HLA-G: From biology to clinical benefits.* In: Cell. Trends Immunol., 2008, nr. 29, p. 125-132.
4. Gregori S., Tomasoni D., Pacciani V., Scirpoli M., Battaglia M. et al. *Differentiation of type 1 T regulatory cells (Tr1) by tolerogenic DC-10 requires the IL-10-dependent ILT4/HLA-G pathway.* In: Blood, 2010; nr. 116, p. 935-944.
5. Palmer C.N., Ismail T., Lee S.P., Terron-Kwiatkowski A., Zhao Y., Liao H., Smith F.J., McLean W.H., Mukhopadhyay S. *Filaggrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults.* In: J. Allergy Clin. Immunol., 2007, nr. 120(1), p. 64-68.
6. Zhou H., Hong X., Jiang S., Dong H., Xu X. *Analyses of associations between three positionally cloned asthma candidate genes and asthma or asthma-related phenotypes in a Chinese population.* In: BMC Med. Genet., 2009, nr. 10, p. 123.
7. Suttner K., Rosenstiel P., Depner M., Schedel M., Pinto L.A. et al. *TBX21 gene variants increase childhood asthma risk in combination with HLA-DQA1 variants.* In: J. Allergy Clin. Immunol., 2009, nr. 123(5), p. 1062-1068.
8. Haller G., Torgerson D.G., Ober C., Thompson E.E. *Sequencing the IL4 locus in African Americans implicates rare noncoding variants in asthma susceptibility.* In: J. Allergy Clin. Immunol., 2009, nr. 124(6), p. 1204-1209.
9. Wu X., Li Y., Chen Q., Chen F., Cai P., Wang L., Hu L. *Association and gene-gene interactions of eight common single-nucleotide polymorphisms with pediatric asthma in Middle China.* In: J. Asthma, 2010, nr. 47(3), p. 238-244.
10. Potaczek D.P., Nishiyama C., Sanak M., Szczeklik A., Okumura K. *Genetic variability of the high-affinity IgE receptor alpha-subunit (FcεR1α).* In: Immunol. Res., 2009, nr. 45(1), p. 75-84.
11. Holloway J.W., Yang I.A., Holgate S.T. *Genetics of allergic disease.* In: J. Allergy Clin. Immunol., 2010, nr. 125 (2 Suppl 2), p. S81-94.
12. Swarr D.T., Hakonarson H. *Unraveling the complex genetic underpinnings of asthma and allergic disorders.* In: Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol., 2010, nr. 10(5), p. 434-442.
13. Smit L.A., Siroux V., Bouzigon E., Oryszczyn M.P., Lathrop M., Demenais F., Kauffmann F. *Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma, Bronchial Hyperresponsiveness, and Atopy (EGEA) Cooperative Group. CD14 and toll-like receptor gene polymorphisms, country living, and asthma in adults.* In: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2009, nr. 179 (5), p. 363-368.
14. Minelli C., Granell R., Newson R., Rose-Zerilli M.J., Torrent M., Ring S.M., Holloway J.W., Shaheen S.O., Henderson J.A. *Glutathione-S-transferase genes and asthma phenotypes: a Human Genome Epidemiology (HuGE) systematic review and meta-analysis including unpublished data.* In: Iny. J. Epidemiol., 2010, nr. 39 (2), p. 539-562.
15. Cantero-Recasens G., Fandos C., Rubio-Moscardo F., Valverde M.A., Vicente R. *The asthma-associated ORMDL3 gene product regulates endoplasmic reticulum-mediated calcium signaling and cellular stress.* In: Hum. Mol. Genet., 2010, nr. 19(1), p. 111-121.
16. Takatsu K. *Interleukin-5 and IL-5 receptor in health and diseases.* In: Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci., 2011, nr. 87 (8), p. 463-485.
17. Luzina I.G., Keegan A.D., Heller N.M., Rook G.A., Shear-Donohue T., Atamas S.P. *Regulation of inflammation by interleukin-4: a review of "alternatives."* In: J. Leukoc. Biol., 2012, nr. 92 (4), p. 753-764.
18. Ingram J.L., Kraft M. *IL-13 in asthma and allergic disease: asthma phenotypes and targeted therapies.* In: J. Allergy Clin. Immunol., 2012, nr. 130 (4), p. 829-842.
19. Corren J. *Asthma Phenotypes and Endotypes: An Evolving Paradigm for Classification.* In: Discovery Medicine, 2013.
20. Stephen T. Holgate, *Clinical & Experimental Allergy.* Volume 38, Issue 6, p. 872-897, June 2008.