

# Longitudinal Assessment of Lung Function in Children With Sickle Cell Disease

Alan Lunt, BSc,<sup>1,2</sup> Emily McGhee, BSc,<sup>1</sup> Karl Sylvester, PhD,<sup>1</sup> Gerrard Rafferty, PhD,<sup>1,2</sup>  
Moira Dick, MB, BChir,<sup>3</sup> David Rees, MRCP,<sup>3</sup> Susan Height, MD,<sup>3</sup> Swee Lay Thein, FRCP,<sup>4</sup>  
and Anne Greenough, MD<sup>1,2\*</sup>

# OBJETIVO

- ❖ Evaluar prospectivamente la función pulmonar en niños con enfermedad de células falciformes.
- ❖ Hipótesis de trabajo: la función pulmonar en niños con anemia falciforme se deteriora con la edad y la disminución es más marcada en niños más pequeños que han sufrido episodios de síndrome torácico agudo recientemente.

# INTRODUCCIÓN

- ❖ Anemia falciforme es uno de los trastornos hereditarios más comunes en todo el mundo y afecta aproximadamente 300.000 RN cada año.
- ❖ La mayoría de los niños en países desarrollados pueden esperar sobrevivir hasta la edad adulta, pero luego de sufrir una grave morbilidad respiratoria: hipoxia crónica, Hipertensión pulmonar.
- ❖ Se han detectado anomalías de la función pulmonar incluso en niños pequeños.
- ❖ En niños los episodios de STA se han asociado con reducciones en la función pulmonar.
- ❖ Asma es un factor de riesgo para episodios de STA.

# MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

- ❖ Longitudinal prospectivo de niños con anemia falciforme (homocigotos para hemoglobina S HbSS)
- ❖ Ascendencia afebrina- caribeña o de africa occidental.
- ❖ Los niños pareados por edad y etnia sin HbSS se reclutaron como controles (hermanos de niños afectados o de escuelas locales)
- ❖ Dos cohortes
- ❖ Cohorte uno se determinaron los cambios en la función pulmonar durante un seguimiento de 2 años
- ❖ Cohorte 2 se determinaron los cambios en la función pulmonar durante una mediana de seguimiento de 10 años.
- ❖ Se incluyeron en el analisis solo los pacientes que realizaron bien la espirometria y la pletismografia.

# MATERIALES Y MÉTODOS

## Evaluación de la función pulmonar

- ❖ Los pacientes fueron evaluados en el Laboratorio de Función Pulmonar de Amanda Smith en el King's College Hospital NHS Foundation Trust.
- ❖ Ningún sujeto se sometió a pruebas de la función pulmonar dentro de las 2 semanas posteriores a una infección del tracto respiratorio superior o dentro de un mes de sufrir una crisis vaso-oclusiva.
- ❖ Se realizó espirometría y los volúmenes pulmonares estáticos se evaluaron mediante una pletismografía de cuerpo entero según los criterios de la American Thoracic Society / European Thoracic Society. Se registraron el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1), la capacidad vital (VC), el flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de VC (FEF25-75), la capacidad pulmonar total (TLC) y el volumen residual (VD)

# MATERIALES Y MÉTODOS

- ❖ La espirometría se repitió después de la administración de un broncodilatador (400 mg de salbutamol a través de un MDI y un espaciador) y una respuesta positiva se definió como un aumento en el FEV1 mayor o igual al 12% desde el inicio.
- ❖ Los pacientes fueron diagnosticados con una anomalía restrictiva si su TLC fue menor que el límite inferior de lo normal (LLN) con un FEV1: VC normal, una anomalía obstructiva si su FEV1: VC fue menor que LLN y un patrón mixto si TLC y FEV1: VC fueron menos que el LLN.

# MATERIALES Y MÉTODOS

Características clínicas y de laboratorio:

- ❖ La ocurrencia y el número de episodios de SCA durante el período de estudio se registraron para cada niño con SCD.
- ❖ Se diagnosticó un episodio de SCA si el niño había sufrido dolor torácico, disnea y fiebre junto con un nuevo infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax.
- ❖ A los niños con SCD y controles se les diagnosticó asma si actualmente se les prescribían medicamentos contra el asma.
- ❖ Las concentraciones de hemoglobina para los niños con SCD se obtuvieron a partir de muestras de sangre clínicas de rutina tomadas dentro de los 2 meses de la prueba de la función pulmonar y cuando el paciente estaba clínicamente estable.

# MATERIALES Y MÉTODOS

Análisis estadístico:

- ❖ Las diferencias en los resultados de la función pulmonar al inicio del estudio y el seguimiento se evaluaron para determinar su significación estadística.
- ❖ Se analizaron las trayectorias de disminución de la función pulmonar en los niños con SCD en relación con los grupos de control y para determinar la influencia del asma, la obstrucción de las vías respiratorias al inicio del estudio y la aparición de SCA durante el período de seguimiento.
- ❖ Los efectos fijos en los modelos fueron: SCA durante el período de estudio, diagnóstico de asma, obstrucción al inicio del estudio, edad al momento de la medición y un término de intercepción.



# RESULTADOS

## Demografía

- ❖ Cohorte uno: se evaluaron cuarenta y siete niños con SCD y veintiséis controles; Los dos grupos tenían una distribución similar por edad y sexo.
- ❖ 10 con SCD (21%) habían tenido al menos un episodio de SCA durante el estudio. 9 con SCD y dos controles tuvieron un diagnóstico de asma (P 1/4 0.308). A 7 niños con SCD (14,9%) se les prescribió hidroxiurea y 1 (2,1%) recibió un programa de transfusión crónica dentro del período de estudio. La mayoría de los niños con SCD pacientes (45) y controles (25) tenían cinco años o más al inicio del estudio.

# RESULTADOS

## Demografía

- ❖ Cohorte Dos: 45 niños con SCD y 26 controles fueron evaluados; Los dos grupos tenían una distribución similar por edad y sexo. 12 con SCD (27%) habían tenido al menos un episodio de SCA durante el estudio. 3 niños con SCD y cuatro controles tuvieron un diagnóstico de asma (P 1/4 0.227). A 8 niños con SCD (17.7%) se les prescribió hidroxiurea y 2 (4.4%) estaban en un programa de transfusión crónica dentro del período de estudio. La mayoría de los niños con SCD (43) y los controles (24) tenían cinco años o más.
- ❖ Los niños en la cohorte uno tenían una media de 0.58 (rango 0–8.7) episodios de SCA / año y la cohorte dos una media de 0.09 (rango 0–1.3) episodios de SCA (P 1/4 0.0355).
- ❖ La única diferencia significativa en la función pulmonar de las dos cohortes de SCD en el reclutamiento fue que la Cohorte Uno tuvo una TLC más alta (P 1/4 0.0247). No hubo diferencias significativas en los resultados de la función pulmonar de los dos grupos de control en el reclutamiento.

# RESULTADOS

**TABLE 1—Demographics by SCD Status**

	SCD	Controls	<i>P</i>
Cohort One			
N	47	26	
Males (%)	21 (45%)	7 (27%)	0.352
Age at baseline (years)	8.8 (3.0–13.1)	10.2 (4.0–14.6)	0.072
Time to follow-up (years)	2.0 (0.9–3.5)	1.7 (1.5–2.51)	0.518
Hb (g/dl)	8.2 (4.6–11.9)		
Cohort Two			
N	45	24	
Males (%)	19 (42.2%)	8 (33.3%)	0.81
Age at baseline (years)	10.2 (4.3–16.0)	8.5 (4.0–17.8)	0.24
Time to follow-up (years)	9.9 (6.0–13.5)	11.4 (7.0–13.4)	0.063
Hb (g/dl)	8.2 (5.7–12.8)		

Data are demonstrated as n (%) or median (range).

# RESULTADOS

- ❖ En ambas cohortes, la función pulmonar disminuyó significativamente en los niños con SCD, pero en ninguno de los grupos de control.
- ❖ Al inicio del estudio, 16 con SCD en la cohorte uno (34%) tenían un patrón obstructivo y uno (2%) un defecto restrictivo; Ningún niño tenía un defecto mixto. En el seguimiento, el número de sujetos con un defecto obstructivo se redujo a cinco (10.6%, P 1/40.021), el número con defectos restrictivos aumentó a 8 (17%, P 1/4 0.034) y 2 pacientes tuvieron una mezcla patrón (4.3%, P 1/40.495). Se observó una respuesta positiva a un broncodilatador en 4 niños con SCD (16.7%) al inicio del estudio y 3 (12.5%) en el seguimiento (P 1/4 1.000)

# RESULTADOS

- ❖ En la cohorte dos, al inicio del estudio, 11 niños con SCD (24%) tenían un patrón obstructivo y 5 (11%) un defecto restrictivo; Ningún niño tenía un defecto mixto. En el seguimiento, 5 sujetos tuvieron un defecto obstructivo (11.1%) el número de defectos restrictivos aumentó a 20 (44%,  $P = 0.0008$ ) y 3 pacientes tuvieron un patrón mixto. Se observó una respuesta broncodilatadora positiva en 7 sujetos (15.6%) al inicio del estudio y un sujeto (2.2%) en el seguimiento ( $P = 0.059$ ).
- ❖ Al inicio los niños con defectos obstructivos y restrictivos fue similar en ambas cohortes.
- ❖ La Cohorte Dos comparada con la Cohorte Uno tuvo una mayor proporción de niños con un defecto restrictivo, pero un número similar con un defecto obstructivo.
- ❖ En la Cohorte Dos, los pacientes con un defecto obstructivo al inicio del estudio tenían más probabilidades de presentar una anomalía restrictiva en el seguimiento.

# RESULTADOS

- ❖ En ambas cohortes, hubo correlaciones significativas en los niños con anemia falciforme entre los defectos obstructivos al inicio y los episodios de SCA (P 14 0.0003 para la cohorte uno, P 1 ,4 0.028 para la cohorte dos).
- ❖ Presencia de defectos obstructivos al inicio del estudio fue predictivo para episodio de STA.
- ❖ En cohorte 1 se observó disminución significativa de la función pulmonar con respecto a la cohorte 2.
- ❖ Episodios de STA se relacionaron con empeoramiento del VEF1.

# RESULTADOS

**TABLE 2—Lung Function in Cohort One by Follow Up Status**

	Baseline	Follow-up	<i>P</i>
SCD children			
FEV <sub>1</sub>	91.6 (70.5–117.5)	88.7 (55.5–122.6)	0.0297
VC	97.2 (67.3–140.8)	91.8 (59.4–123.5)	0.0002
FEF <sub>25–75</sub>	91.8 (40.4–189.6)	82.4 (29.7–146.7)	0.0001
FEV <sub>1</sub> /VC	94.7 (71.8–109.8)	95 (72.2–111.8)	0.2318
TLC	97.2 (72.1–127.1)	89.7 (68.5–121.4)	<0.0001
RV	107.4 (40.6–212.0)	95.5 (42.2–160.0)	0.0032
RV/TLC	128.2 (68.2–218.5)	120.1 (52.5–182.8)	0.469
Controls			
FEV <sub>1</sub>	94.2 (73.4–129.3)	100.6 (76.7–131.0)	0.2427
VC	98.9 (79.6–129.2)	99.2 (80.5–136.6)	0.0988
FEF <sub>25–75</sub>	96.3 (37.5–160.1)	96.7 (45.5–158.6)	0.3219
FEV <sub>1</sub> /VC	98.5 (82.3–108.8)	97.3 (76.9–112.8)	0.5938
TLC	94.8 (80.8–115.5)	98.2 (78.2–115.5)	0.8789
RV	101.4 (66.6–172.2)	102.5 (57.2–161.6)	0.3539
RV/TLC	104.7 (72.1–137.1)	100.2 (62.2–160.8)	0.4164

**TABLE 3—Lung Function in Cohort Two by Follow Up Status**

	Baseline	Follow-up	<i>P</i>
SCD children			
FEV <sub>1</sub>	90.7 (64.0–117.2)	81.2 (66.4–106.7)	0.0002
VC	97.6 (62.6–116.7)	85.4 (68.7–109.6)	0.0003
FEF <sub>25–75</sub>	91.8 (45.9–144.9)	74.5 (28.9–122.7)	<0.0001
FEV <sub>1</sub> /VC	96.2 (69.7–109.4)	95.4 (64.4–108.1)	0.7648
TLC	92.5 (67.6–127.1)	81.6 (61.0–108.3)	<0.0001
RV	101.2 (37.7–212.0)	88.9 (54.8–149.2)	0.0300
RV/TLC	121.2 (73.4–194.3)	113.2 (67.5–221.5)	0.0692
Controls			
FEV <sub>1</sub>	99.8 (73.8–128.8)	100.3 (76.8–148.7)	0.0946
VC	103.1 (71.3–131.2)	102.7 (86.2–124.6)	0.1747
FEF <sub>25–75</sub>	92.7 (55.3–168.3)	102.3 (54.7–163.0)	0.0891
FEV <sub>1</sub> /VC	98.8 (81.1–112.2)	96.3 (84.9–116.6)	0.7425
TLC	98.3 (78.5–111.8)	94.0 (84.2–121.8)	0.9421
RV	95.7 (50.5–165.1)	91.1 (33.0–154.3)	0.9431
RV/TLC	110.2 (63.2–175.7)	94.6 (45.0–158.7)	0.0742

Data are expressed as percent predicted and presented as median (range).

# DISCUSIÓN

- ❖ La función pulmonar disminuye en niños con anemia falciforme.
- ❖ Deterioro representa una progresión a un patrón restrictivo con el aumento de la edad.
- ❖ La prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva en los niños con SCD al inicio del estudio fue similar en ambas cohortes (34% y 24% respectivamente)
- ❖ Promedio de tasa anual de disminución de los volúmenes pulmonares fue mayor en cohorte 1 que 2 (periodo más rápido de deterioro es los primeros 2 años de vida)
- ❖ Los episodios de STA predictor independiente de una mayor disminución en los volúmenes pulmonares.
- ❖ Asociación entre la congestión vascular pulmonar y la función pulmonar obstructiva.



# CONCLUSIÓN

- ❖ La función pulmonar en niños con enfermedad de células falciformes disminuye y la tasa de disminución fue mayor en los niños pequeños (<2 años de seguimiento) en quienes los episodios de SCA fueron más comunes.
- ❖ Estrategias dirigidas a la prevención de episodios de STA en esta población.



**GRACIAS**