

COMORBIDITĂȚI ALERGICE ÎN ASTMUL BRONȘIC LA COPIL

Aurica Rugină, Tania Rusu, Ileana Ioniuc
Universitatea de Medicină și Farmacie “Gr.T. Popa” Iași
Facultatea de Medicină
Clinica a II-a Pediatrie
Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii “Sf. Maria” Iași

ALLERGIC COMORBIDITIES IN CHILDHOOD BRONCHIAL ASTHMA (Abstract): Bronchial asthma is the most frequent chronic disease of childhood. The association of this disease with allergic rhinitis increases the prevalence and severity of bronchial asthma to 60% compared with 2% in subjects without allergic rhinitis. Food allergy can be expressed in a variety of respiratory symptoms, especially when IgE mediated immune responses are involved. In children, the prevalence of bronchial asthma associated with food induced atopic eczema is 2-8% and respiratory clinical picture can be a component of the multisystem anaphylactic reaction or of chronic respiratory disease like bronchial asthma, serous otitis. The association of other allergic comorbidities, like sinusitis, ocular allergies, lymphoid hypertrophy, sleep obstructive apnoea, leads to the conclusion that allergic bronchial asthma (extrinsic) is a systemic disease, with onset at any age, and the dominant clinical feature depends on the child's genetic pattern. **Key words:** BRONCHIAL ASTHMA, FOOD ALLERGY, ATOPIC ECZEMA, ALLERGIC RHINITIS, OCULAR ALLERGY

Bolile alergice sunt cele mai frecvente boli cronice la populația pediatrică, afectând aproximativ 25-30% dintre copii: 15-20% - dermatita atopică, 7-10% - astmul bronșic, 15-20% - rinita și rino-conjunctivita alergică (1).

Noțiunea de „marș alergic” se referă la istoria naturală a afecțiunilor alergice, care se caracterizează printr-o anumită secvențialitate în perioada copilăriei sau mai târziu (2). Sensibilizarea alimentară în absența manifestărilor clinice este un indicator al predispoziției genetice.

Comorbiditățile alergice ale astmului bronșic pediatric sunt: sindromul eczemă/dermatită atopică (SEDA), rinita alergică și alergiile oculare.

Alergia alimentară se poate prezenta printr-o varietate de simptome respiratorii,

mai ales prin implicarea mecanismelor imune Ig E mediate. Aceste simptome respiratorii, produse prin ingestia sau inhalarea particulelor alimentare din aer, pot fi componente ale reacțiilor multisistemice, anafilactice sau boli respiratorii cronice ca astmul bronșic, otita medie seroasă. Prevalența astmului bronșic în alergia alimentară este dificil de apreciat (2-8% la copil).

Epidemiologia relației alergie alimentară-alergie respiratorie poate fi de 3 tipuri:

1. simptome respiratorii în timpul alergiei alimentare cu manifestări clinice cutanate sau gastrointestinale, sugerând manifestări clinice sistemice, până la șoc anafilactic.
2. simptome specifice rinitei alergice induse de alergia alimentară.
3. simptome specifice astmului bronșic in-

TABELUL I
Prevalența estimată a alergiei alimentare în reacțiile astmatic-induse

Populația studiată	Prevalența estimată
Copii cu Astm bronșic	57%
Copii cu alergie la lapte	29%
Aliment ca trigger pentru wheezing în timpul reacțiilor acute	<5%
Copii cu SEDA	17-27%

duse de alergia alimentară (3).

Alimentele responsabile de simptome respiratorii în cadrul anafilaxiei sunt: oul, laptele, arahidele, soia, peștele etc. Detectarea IgE specifice pentru ou la vârsta de sugară se corelează cu specificitate de 97% și sensibilitate de 50% cu apariția alergiei respiratorii la vârsta de 7 ani și reprezintă un marker predictiv pentru atopie, mai bun decât nivelul IgE totale în sângele cordonului ombilical. Creșterea concentrațiilor serice de IgE specifice pentru cel puțin unul din patru alergeni alimentari majori (ou, lapte, soia sau grâu) la vârsta de 1 an se corelează cu sensibilizarea la aeroalergeni la vârsta de 5 ani, iar menținerea la valori crescute a anticorpilor specifici la vârsta de 2 ani a dovedit capacitate predictivă semnificativă pentru apariția rinitei alergice și a astmului alergic după vârsta de 5 ani (4).

O investigație recentă pe 5149 de indivizi, majoritatea copii alergici la arahide, a demonstrat prezența sindromului funcțional respirator manifestat prin dispnee, wheezing, tiraj intercostal, respirație zgomotoasă și congestie nazală în proporție de 42-56% din cazuri. Jumătate din aceste reacții au afectat mai mult de un organ sau sistem, dacă pacienții erau astmatici, față de cei fără astm bronșic (21-33%; $p < 0.001$) (5).

Rinita alergică indusă de alergia alimentară reprezintă 70% din simptomele respiratorii observate la testele de provocare alimentară (6). Rinita alergică tipică, în asociere cu alte manifestări clinice cutanate (SEDA) și/sau gastrointestinale în timpul reacției acute alimentare este rară. Pinnock et al. (citată de 3), au investigat relația între ingestia de lapte și producerea de mucus nazal și nu s-a

putut stabili o corelație pozitivă.

Astmul bronșic izolat indus de alergia alimentară este rar întâlnit în practica alergologică, dar relația aliment ca factor trigger - astm bronșic a fost frecvent semnalată în cadrul reacției sistemice la alimente. O analiză publicată pe 300 de bolnavi cu astm bronșic, cu vârsta cuprinsă între 7 luni și 80 de ani, a evidențiat, la 12% dintre pacienți, istoric de alergie alimentară, iar alimentul, ca trigger inductor de wheezing, a fost prezent la 6 cazuri (2%), toți fiind copii cu vârsta între 4-17 ani (3). Businco et al. (citată de 7) studiază 42 de copii cu vârsta cuprinsă între 10-76 de luni cu eczemă atopică prin alergie la proteina laptelui de vacă și demonstrează asocierea astmului bronșic în timpul testului de provocare alimentară la 27% din cazuri. Rezultă că prevalența relației aliment - wheezing este mai mare la pacienții tineri cu boli atopice (tab. I).

Creșterea riscului alergiei respiratorii la pacienții cu alergie alimentară este demonstrat pentru alergia la ou. Sensibilizarea alergică la ou în copilărie a fost identificată ca factor de predicție pentru boala alergică a tractului respirator în adolescență și viața adultă în 55% din cazuri; dacă este asociat SEDA, valoarea predicției crește la 80%. Răspunsul imun mediat prin anticorpi IgE specifice la aliment este responsabil de simptomele respiratorii. Acești anticorpi se leagă de receptorii IgE de mare afinitate ai bazofililor și mastocitelor din tractul respirator, cu activare celulară și degranulare, cu eliberare de citokine pro-inflamatorii, ca histamina, triptaza, leucotriene și prostaglandine. Acești mediatori sunt responsabili de reacția alergică imediată, caracterizată prin

Comorbidități alergice în astmul bronșic la copil

vasodilație, bronhospasm și hipersecreție de mucus, care determină simptomatologia clinică. Acești mediatori specifici pot contribui și la reacția alergică tardivă (întârziată), care apare la 4-8 ore după răspunsul alergic imediat. Mastocitele eliberează mediatori către celulele endoteliale modificând expresia moleculelor de adeziune pentru eozinofile, bazofile și leucocite. În plus, triptaza poate activa celulele endoteliale, crescând permeabilitatea vasculară. Leucocitele, prin proteaze, distrug țesuturile, determinând faza tardivă a răspunsului imun. Inflamația cronică produce hiperreactivitate bronșică. Celulele T specifice cu memorie contribuie la exacerbările astmatice ca răspuns la același stimul antigenic alimentar.

Alte simptome respiratorii induse de alimente sunt rare, dar grave. Astfel, inflamația alergică a mucoasei nazale poate cauza disfuncția trompei lui Eustachio și otită medie seroasă cu exsudat recurent, mai ales în alergia la proteina laptelui de vacă.

Sindromul Heiner (hemosideroza pulmonară) indusă de alergia la proteina laptelui de vacă se caracterizează prin episoade recurente de pneumonie asociate cu infiltrate pulmonare, sângerări gastrointestinale, anemie prin deficit de fier și insuficiența creșterii. Acest sindrom rar este asociat cu hipersensibilitate non-IgE mediată la proteinele laptelui de vacă.

Simptomele respiratorii induse de inhalarea alergenelor alimentare sunt rar semnalate la copil, dar se pot produce în timpul gătitului sau al manipulării alimentelor.

În ceea ce privește aditivii alimentari, s-a semnalat o prevalență de 5% a rinitei în relație cu ingestia de glutamat monosodic.

În concluzie, alergia alimentară la un bolnav cu astm bronșic trebuie suspectată în următoarele condiții :

- a) astmul acut este neexplicat și rezistent la tratament ;
- b) astmul apare după ingestia unor alimente particulare ;

- c) copiii cu astm bronșic care asociază și alte manifestări ale alergiei alimentare (ex. anafilaxie, SEDA).

Punctele cheie în afirmarea relației alergice alimentare – simptome respiratorii sunt :

- a) simptomele respiratorii acute induse de alimente sunt tipic asociate cu simptome cutanate și gastro-intestinale ;
- b) alergia la ou, lapte, arahide, soia, pește asociază simptome respiratorii ;
- c) alergia la ou în copilărie (teste pozitive) are rol predictiv pentru dezvoltarea tardivă de alergie respiratorie și astm ;
- d) astmul bronșic indus de alimente este mai frecvent la vârsta pediatrică decât la adult ;
- e) copiii cu SEDA confirmat prin test de provocare alimentară au un risc crescut de a dezvolta astm bronșic indus alimentar ;
- f) reacțiile alergice induse de alimente pot crește hiperreactivitatea bronșică la bolnavii cu astm moderat sau sever, dar fără simptome de astm acut ;
- g) rolul alergiei alimentare în otita medie seroasă este rar ;
- h) sunt descrise reacții astmatice la aditivi alimentari, dar sunt neobișnuite ;
- i) reacțiile astmatice induse de alergia alimentară, pot fi factori de risc pentru reacții fatale sau nefatale sistemice.

Rinita alergică, ca inflamație a mucoasei nazale, exprimată clinic prin rinoree anterioară și posterioară, strănut, obstrucție și/sau prurit nazal, reprezintă principala comorbiditate alergică a astmului bronșic pediatric.

Mucoasa nazală și mucoasa bronșică au asemănări structurale și funcționale (8). Deoarece majoritatea bolnavilor cu astm bronșic au rinită alergică, s-a sugerat, pentru asocierea astm bronșic – rinită alergică, conceptul „o cale aeriană unică, o singură boală” (9). Totuși, nu toți bolnavii cu rinită alergică au astm și există unele diferențe între cele două boli (10). Deseori, asocierea dintre cele două forme de manifestare a alergiei respi-

ratorii nu este diagnosticată, deoarece simptomele sunt mai evidente la un organ.

Procesul inflamator alergic se instalează și se autoîntreține prin aceleași celule inflamatorii, mediatori și citokine, având aceleași faze ale răspunsului alergic (precoce și tardiv). Diferențele majore structurale constau în existența unui pat vascular bogat în mucoasa nazală și a musculaturii netede de la nivelul bronhiilor care au proprietăți contractile și impact patogen în astmul bronșic (proliferare, secreție de mediatori proinflamatorii și citokine) (11).

La sugar și copilul mic, rinita alergică este diagnosticată cu dificultate, deseori fiind confundată cu rinita infecțioasă. Persistența simptomelor mai mult de două săptămâni impune diagnostic diferențial cu o cauză ne-infecțioasă de rinită.

Copilul cu rinită alergică dezvoltă mai frecvent unele complicații, ca otita medie seroasă și rino-sinuzita cronică.

Epidemiologia rinitei alergice este mai puțin studiată. Studiul internațional ISSAC (12) apreciază prevalența rino-conjunctivitei alergice diferit de la o țară la alta, cu valori de 0,8- 14,9% la categoria de vârstă 6-7 ani și de 1,4-39,7% la 13-14 ani. În România, pe teritoriul municipiului Cluj-Napoca, utilizând metodologia ISSAC, au evidențiat o prevalență a rinitei alergice la vârsta de 7 ani de 16,6% și la 13-14 ani o prevalență de 13,6%, prevalență subestimată la copil. Rinita alergică s-a asociat cu astmul bronșic la 34%, iar astmul bronșic s-a asociat cu rinita alergică la 61,1% (1). Rinita alergică este un factor de risc pentru astmul bronșic. La sugarul la care diagnosticul de rinită alergică a fost formulat de medic, riscul pentru astmul bronșic la 11 ani este dublu (13).

Alte comorbidități alergice sunt otita medie seroasă, sinuzita, eczema, faringita, hipertrofia limfoidă, apneea obstructivă în somn, alterarea vorbirii, conjunctivita.

În anul 1999, Organizația Mondială a Sănătății recomandă (11):

- a. bolnavii cu rinită alergică persistentă vor fi evaluați pentru astm bronșic anamnestic-clinic, prin explorări respiratorii și prin răspunsul la bronhodilatatoare;
- b. bolnavii cu astm bronșic vor fi examinați pentru depistarea rinitei alergice;
- c. strategia terapeutică va fi combinată;
- d. tratamentul corect al rinitei alergice scade numărul de exacerbări ale astmului bronșic, scade necesarul de medicație antiastmatică și scade riscul de evoluție spre remodelare bronșică.

Tratamentul cu glucocorticoizi intranasal poate ameliora simptomele astmatice. Administrarea concomitentă de corticosteroizi intranasali și inhalați scade complianța la tratament a bolnavilor, dar ameliorează formele severe de boală. Asocierea antihistaminicelor orale anti H1 de generația a II-a, ameliorează astmul bronșic la bolnavii care asociază rinita alergică.

Monoterapia cu antileucotriene reprezintă o opțiune terapeutică în formele ușoare de astm bronșic asociat cu rinita alergică. Imunoterapia specifică sublinguală a rino-conjunctivitelor alergice poate preveni apariția astmului bronșic iar, în astmul bronșic persistent ușor asociat cu rinita alergică persistentă moderată/severă, are efecte favorabile.

Alergiile oculare reprezintă un grup heterogen de situații patologice la nivelul ochiului, dintre care doar pentru rino-conjunctivita alergică sezonieră (intermitentă) sau persistentă s-a demonstrat relația cu astmul bronșic. Conjunctivita vernală, keratoconjunctivita atopică și conjunctivita gigantomapilară pot asocia sindromul SEDA sau astmul bronșic.

În concluzie, alergiile sunt o boală sistemică, care debutează la orice vârstă, iar manifestarea clinică dominantă este determinată de particularitățile genetice ale copilului.

Comorbidități alergice în astmul bronșic la copil

BIBLIOGRAFIE

1. Nanulescu M, Dumitrașcu D, Popa M. Studiu epidemiologic asupra astmului , rinitei alergice și eczemei la copiii de 7 ani din Municipiul Cluj. *Revista Română de Pediatrie* 2000 ; 1 : 96-103.
2. Goția S, Ioniuc I. Marșul alergic în copilărie. *Revista de Alergologie și Imunologie Clinică* 2008 ; 4 (6) : 16-19.
3. James JM. Respiratory manifestations of food allergy. *Pediatrics* 2003, 111 : 1625-1630.
4. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 113 (5) : 805-815.
5. Bock SA. Food allergy. *Pediatrics* 2003 ; 111 : 1638-1644.
6. Hill AJ, Hosking CS, Reyes-Benito MLV. Reducing the need for food allergen challenges in young children : comparison in vitro with in vivo tests. *Clin Exp Allergy* 2001 ; 31 : 1031-1035.
7. Eigenmann PA, Sicherrer SH, Berkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE - mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998 ; 101 (3) : E8.
8. Togias A. Rhinitis and asthma : evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 111 : 1171-1183.
9. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003 ; 58 : 691-706.
10. Albu S, Deleanu D, Man S, Nanulescu M. *Rinita alergică la copil - Ghid de diagnostic și tratament*. București : Puls Media Network, 2010.
11. Goția S, Ioniuc I. Relația rinită alergică - astm bronșic. *Revista de Alergologie și Imunologie Clinică* 2008 ; 4 (6) : 14-15.
12. Strachan D, Sibbald B, Weiland S et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children : the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997 ; 8 (4) : 161-176.
13. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994 ; 94 (6 Pt 1) : 895-901.

NOUTĂȚI

ANTIENDOTELINELE DE TIP A - UN EȘEC ÎN TRATAMENTUL HTA SEVERE

Endotelina 1 (ET-1) este un vasoconstrictor de patru ori mai puternic decât angiotensina II care acționează prin intermediul a 2 receptori relativ ubiquitari (ET-A și ET-B). Blocajul acestora a părut a fi o cale promițătoare în tratamentul HTA. Un blocant specific al receptorilor ET-A, darusentan, a fost încercat, fără rezultate încurajatoare în tratamentul insuficienței cardiace. În tratamentul HTA mai multe studii au comparat darusentanul cu un placebo. Astfel Studiul HEAT-2 a demonstrat un efect semnificativ, la 6 săptămâni la hipertensivi moderați. Studiul DAR-201 a confirmat aceste rezultate pentru 115 pacienți cu HTA rezistentă. Două noi studii de fază III au fost realizate la pacienți cu HTA severă : primul, pe 718 pacienți, a demonstrat un oarecare efect al darusentanului adăugat la triterapia inițială a subiecților, celălalt a eșuat în încercarea de a demonstra, pentru 849 de pacienți, o scădere semnificativă a valorilor TA la 14 săptămâni. Efectele secundare semnalate au fost de cele tip vasodilatator, asociate cu o hepatotoxicitate dependentă de doza administrată. Deși s-a dovedit a fi eficace în studii mici de fază II darusentanul nu a demonstrat a avea constant un efect aditiv la hipertensivul sever de fază III, determinând stoparea utilizării sale cu referire la această indicație (Enseleit F et al. Darusentan, a selective endothelin A receptor antagonist, for the oral treatment of resistant hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2010 ; 4 : 231-240).

Al.D. Ciochină