

Rodica Selevestru, Svetlana Şciuca
FENOTIPUL SINDROMULUI BRONHOOBSTRUCTIV LA COPII

USMF "Nicolae Testemiţanu", Departamentul Pediatrie (director – dr. hab. medicină, prof. univ. N. Revenco)

SUMMARY

THE PHENOTYPE OF THE BRONCHIAL OBSTRUCTIVE SYNDROME IN CHILDREN

Key words: wheezing, child, phenotype, bronchial obstructive syndrome, bronchial asthma

Aim of the study was to evaluate the phenotype of the bronchial obstructive syndrome in children.

Materials and methods. The study had as objective the retrospective research on children with the bronchial obstructive syndrome admitted to the Pulmonology Department of the Public Medical-Sanitary Institution Institute for Mother and Child. The medical records of 1294 children were evaluated with the distribution in two groups: the basic (experimental) group consisting of 592 children with bronchial obstructive syndrome (45,8%; 95%CI 43,0-48,5) and the control group consisting of 701 children without any bronchial obstruction (54,2%; 95%CI 51,5-57). The statistical analysis of the results was performed by the Epi Info program.

Results: The wheezing in infants was mainly induced by the viral and atypical infection and one-third of cases had a personal history of confirmed asthma. In 3-5-year-old children the wheezing was confirmed three-fold less than in infants, possibly due to the fact that at this age the frequency of the transient wheezing regresses. The phenotype of wheezing in young school-age children was associated with personal and family history of confirmed bronchial asthma and immune-mediated mechanisms with high concentrations of serum IgE and immune complexes. Teenagers manifested the phenotype most frequently associated with atopy.

Conclusion: The bronchial obstructive syndrome was diagnosed most frequently in infants and 3-5-year-old children in 65,4% and 21,5% cases, respectively. The phenotype of the transient wheezing is the most often encountered at young age (infants, preschool children, young school-age children). The allergic mechanisms (confirmed by positive family history of asthma, IgE-mediated mechanisms and increased ICs concentrations) were revealed in young school-age children and adolescents.

РЕЗЮМЕ

ФЕНОТИП БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: свистящее дыхание (wheezing), дети, фенотип, бронхообструктивный синдром, бронхиальная астма

Цель работы: выявить фенотип бронхообструктивного синдрома у детей.

Материалы и методы: исследование было проведено путем ретроспективного анализа детей с бронхообструктивным синдромом, госпитализированных в отделение пульмонологии Института Матери и Ребенка. Были проанализированы истории болезни 1294 детей и созданы две группы: основная группа – 592 ребенка с бронхообструктивным синдромом и контрольная группа – 701 ребенок без бронхообструктивного синдрома. Статистический анализ результатов выполнен в программе Epi Info.

Результаты: Wheezing у грудных детей отмечался на фоне вирусной и атипичной микробной инфекции. У трети пациентов была подтвержденная ранее бронхиальная астма. При этом у детей 3-5 лет wheezing выявлялся в 3 раза реже по сравнению с детьми грудного возраста (возможно в этом возрасте уменьшается частота транзиторного бронхообструктивного синдрома). Фенотип wheezing-a у младших школьников был ассоциирован с персональным и отягощенным наследственным анамнезом и иммуноопосредованными механизмами повышения IgE, С1С. Выявленный у подростков фенотип чаще был ассоциирован с атопическими реакциями.

Вывод: бронхообструктивный синдром чаще был выявлен у грудных и у детей 3-5 лет – в 65,4% и 21,5% случаев соответственно. Фенотип транзиторного wheezing-a чаще был выявлен у грудных детей, у детей 3-5 лет и у младших школьников, а аллергические реакции (персональный и отягощенный наследственный анамнез и иммуноопосредованные механизмы повышения IgE, С1С) отмечены у младших школьников и у подростков.

Cuvinte-cheie: *wheezing*, copil, fenotip, sindrom bronhoobstructiv, astm bronșic

Actualitatea problemei: Sindromul bronhoobstructiv la copii, manifestat prin respirație șuierătoare (*wheezing*) este un semn clinic multifactorial, polimorf prezent în mai multe entități nosologice respiratorii. Acesta creează situații dificile în confirmarea diagnosticului, depistarea factorilor etiologici și prognosticului maladiei. *Wheezing*-ul la preșcolari este un sindrom care poate anunța dezvoltarea ulterioară a astmului bronșic, care este actualmente o problemă a pneumologiei pediatrice la nivel mondial [3]. Cu toate acestea, simptomatologia clinică a astmului bronșic în multe cazuri dispare în adolescență. Identificarea corectă a sugarilor și a copiilor de vârstă mică cu risc crescut de a dezvolta astmul bronșic persistent poate favoriza rezultatele pe termen lung, astfel îmbunătățind prevenirea și tratamentul astmului la copii. Problema este capacitatea de a identifica acești copii cu riscuri pentru astm.

Un sondaj la nivel național realizat în Statele Unite, între 1988–1994, a arătat că prevalența *wheezing*-ului în rândul copiilor de 2-3 ani a fost de 26% și la copiii școlari (9–11 ani) egală cu 13% [3]. Studiile internaționale au constatat prevalență diferită a respirației șuierătoare în funcție de teritoriu geografic și de durata perioadei de evaluare. Între anii 1994 și 1996 Marea Britanie a avut cea mai mare prevalență a *wheezing*-ului înregistrată la copii (31%), comparativ cu Etiopia – unde a fost înregistrată cea mai mică valoare (1,7%) [7].

Conform literaturii de specialitate unul din trei copii suportă *wheezing* cel puțin o dată până la vârsta de trei ani [4]. *Wheezing*-ul poate fi o manifestare clinică solitară sau ca un sindrom prezent într-o multitudine de afecțiuni respiratorii la copii [2]. Sindromul bronhoobstructiv inferior la copii poate fi clasificat clinic în funcție de vârsta de debut, mecanismul de bronhoobstructie a căilor respiratorii, prezența bolilor atopice și frecvența *wheezing*-ului. *Wheezing*-ul cu debut acut sugerează manifestarea unei infecții respiratorii sau a unei hiperreactivități bronșice în căile respiratorii. *Wheezing*-ul cronic, sau recurent poate fi cauza anomaliilor congenitale, bolilor cardiace, aspirației de corp străin în arborele bronșic, manifestare a deficiențelor imunologice etc. Evaluarea inițială a unui copil cu *wheezing* este orientată spre diagnosticul diferențial, urmat de un suport terapeutic bronhodilatator în cazul, când se suspectează astmul bronșic. Rolul clinicianului este de a intui diagnosticul cel mai probabil. Diagnosticul cel mai frecvent suspectat la copiii cu *wheezing* recurent este, totuși, astmul bronșic [10].

Infecțiile respiratorii virale, în special, cu virusul sincițial respirator (VSR) și rinovirusul uman, sunt cele mai frecvente cauze ale respirației șuierătoare la sugari și la copiii mici. Dar acestor infecții le este

atribuit și rolul principal în declanșarea exacerbărilor astmatice la acest contingent de pacienți [3]. Astfel, *wheezing*-ul indus de infecțiile virale la sugari și copii mici este asociat cu un risc crescut de astm bronșic în copilărie [10].

Sindromul bronhoobstructiv este o problemă complexă heterogenă, care cuprinde mai multe fenotipuri. Urmează să stabilim cât de frecvent sau care fenotip al sindromului bronhoobstructiv inferior este predecesorul afecțiunilor cu caracter de cronicizare. Studiile internaționale de durată încearcă să găsească legătura între afecțiunile bronhoobstructive respiratorii cronice și debutul *wheezing*-ului timpuriu.

Manifestarea sindromului bronhoobstructiv se realizează deja pe un fundal deteriorat al sistemului respirator la copiii mici, confirmându-se funcția pulmonară redusă înainte de a dezvolta orice simptome [5]. Posibil, acestea sunt particularitățile sistemului respirator imatur în această perioadă a copilăriei, ceea ce îi predispune pe copii la respirație șuierătoare în infecțiile virale. Dar, care ar fi atunci factorii ce determină dezvoltarea sindromului bronhoobstructiv mai târziu, cu toate că unii factori de risc au fost identificați?

Sears M.R. [9] relatează că manifestarea timpurie a *wheezing*-ului are impact primordial în producerea debutului și istoria naturală a *wheezing*-ului recurent tardiv [9].

Studiul ALSPAC (*Avon Longitudinal Study of Parents and Children*) prospectiv, de durată a avut ca obiectiv aprecierea fenotipului sindromului bronhoobstructiv la un lot de 6265 de copii monitorizați de la naștere până la vârsta de 7 ani. În urma acestui studiu au fost confirmate șase fenotipuri: copiii cu respirație șuierătoare rar întâlnită (59,3% din copii), respirație șuierătoare tranzitorie precoce (16,3%), respirație șuierătoare prelungită precoce (8,9%), respirație șuierătoare cu debut intermediar (2,7%), respirație șuierătoare cu debut tardiv (6,0%), respirație șuierătoare persistentă (6,9%) [3]. Într-un raport, Martinez și colegii săi au propus trei fenotipuri de *wheezing* în primii 6 ani de viață, printre care *wheezing*-ul tranzitoriu în primii 3 ani, *wheezing*-ul non atopie la copiii preșcolari și *wheezing*-ul IgE mediat [6]. Deși multe studii susțin clasificarea sindromului bronhoobstructiv la copii, există dovezi că fenotipul *wheezing*-ului în timp se intercalează modificând răspunsul imun la copiii cu *wheezing*.

O înțelegere mai bună a acestor fenotipuri este, prin urmare, de importanță fundamentală pentru studiile de fenotip al sindromului bronhoobstructiv în copilărie pentru a preveni un debut în astmul bronșic. Identificarea fenotipului este necesară, deoarece fenotipurile sunt susceptibile de a fi asociate cu genotipuri diferite, răspunsurile la tratament și prognosticul maladiei.

Scopul studiului este evaluarea fenotipului sindromului bronhoobstructiv la copii.

Materiale și metode. Studiul a preconizat o cer-

cetare retrospectivă a copiilor cu sindrom bronhoobstructiv internați în secția de pneumologie a IMSP IMC pe parcursul anului 2011. Au fost evaluate rezultatele fișelor de staționar, fiind excluși din studiu copiii cu malformații congenitale ale sistemului respirator, cei cu corp străin în arborele bronșic, cu afecțiuni cronice interstițiale. Astfel, cercetarea a inclus 1294 copii care au format două loturi de studiu (tabelul 1): lotul de bază, constând din 592 de copii cu sindrom bronhoobstructiv (45,8%: 95%CI 43,0-48,5) și lotul martor - 701 copii fără maladii bronhoobstructive (54,2%: 95%CI 51,5-57).

Tabelul 1.

Caracteristica loturilor de studiu cu maladii bronhopulmonare

Indice	Lotul de bază 592 copii (45,8%)	Lotul martor 701 copii (54,2%)
Vârsta, ani	2,8±0,01	2,7±0,01, p>0,05
Sex	masculin	59,5±0,1, p>0,05
	feminin	40,5±0,2, p>0,05

În studiul dat copiii au fost selectați în funcție de problema de sănătate depistată (prezența sindromului bronhoobstructiv), iar repartizarea lor în lotul de bază

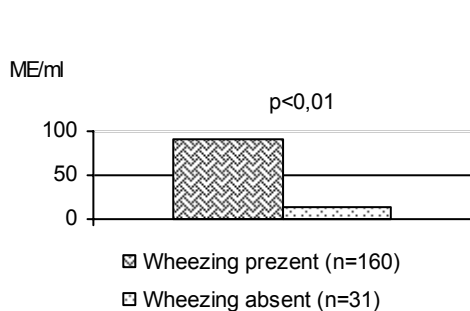


Fig.1 Concentrația medie a IgE totale la copiii din studiu

Un alt component ce sugerează implicarea mecanismelor imunopatologice sunt complexe imune circulante (CIC), care în interiorul loturilor, în funcție de prezența wheezing-ului, realizează diferențe semnificative. Astfel, copiii cu wheezing au prezentat

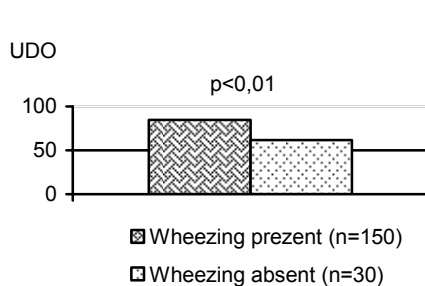


Fig.3 Concentrația medie a CIC în loturile copiilor din studiu

și lotul martor conform vârstei și caracterului de *gender* a stabilit variații ne semnificative, ce demonstrează selectarea a două loturi echivalente și pledează pentru veridicitatea rezultatelor așteptate.

Analiza statistică a rezultatelor a fost exprimată ca media deviațiilor standard. Valorile statistice comparate apreciind criteriul *Students*. Procesarea datelor a fost realizată utilizând programul Epi Info.

Rezultate și discuții. Loturile de studii au fost supuse unei evaluări comparative conform valorilor serice ale IgE totale (fig. 1, 2), fiind constatate concentrații majorate la copiii cu sindrom bronhoobstructiv egale cu $90,6 \pm 23,5$ ME/ml, comparativ cu copiii lotului martor, la care concentrația medie a IgE totale a fost de $12,9 \pm 77,6$ ME/ml, ($p < 0,01$). Diapazonul valorilor IgE totale la copiii cu wheezing a fost apreciat de la concentrația egală cu 0,1 ME/ml până la 534,8 ME/ml. În lotul copiilor fără wheezing concentrația IgE totale prezenta valori de la 0,1 ME/ml la 88,3 ME/ml. Depistarea valorilor IgE mult mai crescute în lotul de bază confirmă rolul markerului IgE seric în menținerea statusului atopic la copiii cu sindrom bronhoobstructiv.

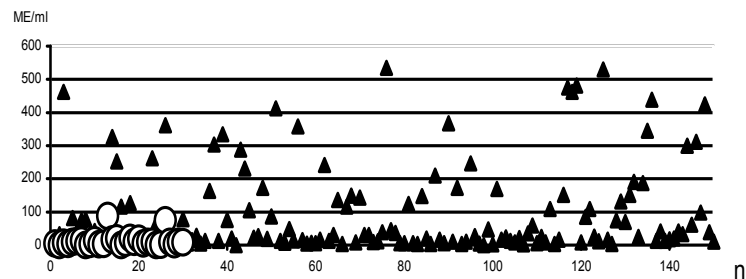


Fig.2 Reprezentarea valorilor individuale ale IgE totale la copiii din studiu

concentrația CIC egală cu $84,5 \pm 8,9$ UDO cu valorile minime de 9,8 UDO și maxime de 179,0 UDO, comparativ cu lotul martor pentru care CIC - $61,6 \pm 8,6$ UDO, ($p < 0,01$) cu valorile de la 19 UDO la 146 UDO (fig. 3, 4).

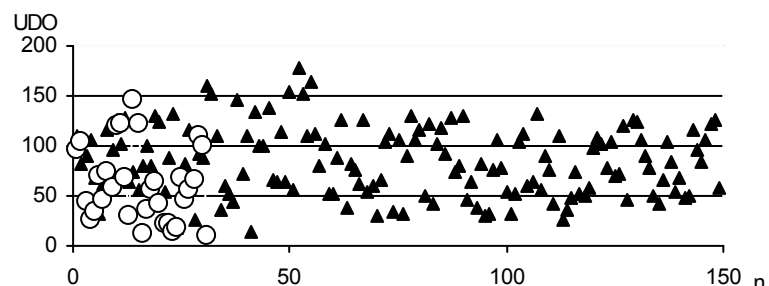


Fig.4 Reprezentarea valorilor individuale ale CIC la copiii din studiu

În cazul generalizării informației obținute, putem concluziona, că în realizarea sindromului bronhoobstructiv la copiii din lotul de bază se constată reacții imunopatologice, confirmate prin concentrații majorate ale IgE totale și prin valorile semnificativ sporite ale CIC.

La copiii investigați, a fost preconizată o analiză ulterioară a datelor din fișa de staționar, pentru a determina, în limitele posibile expunerea, dar și rezultatul expunerii fiecărui individ, care să ne ajute la elucidarea unor fenotipuri ale sindromului bronhoobstructiv în interiorul lotului de bază. Drept suport metodologic pentru selectarea copiilor cu sindrom bronhoobstructiv în subgrupuri au fost rezultatele studiului internațional PRACTALL - *PRACTicing ALLergy*, care este consensul a două Academii: EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) și AAAAI (*American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*) [1]. Caracteristica copiilor cu wheezing din studiu, în funcție de vârstă și *gender* este redată în tabelul 2.

Tabelul 2.

Caracteristica lotului de copii cu sindrom bronhoobstructiv

Vârsta		Masculin	Femenin
ani	abs %		
1-2	n=304 65,4%: 95% CI 60,8-69,7	187 (61,5%)	117 (38,5%)
3-5	n=100 21,5%: 95% CI 17,9-25,6	54 (54%)	46 (46%)
6-12	n=41 8,8%: 95% CI 6,5-11,9	19 (46,3%)	22 (53,7%)
12-18	n=20 4,3%: 95% CI 2,7-6,7	10 (50%)	10 (50%)

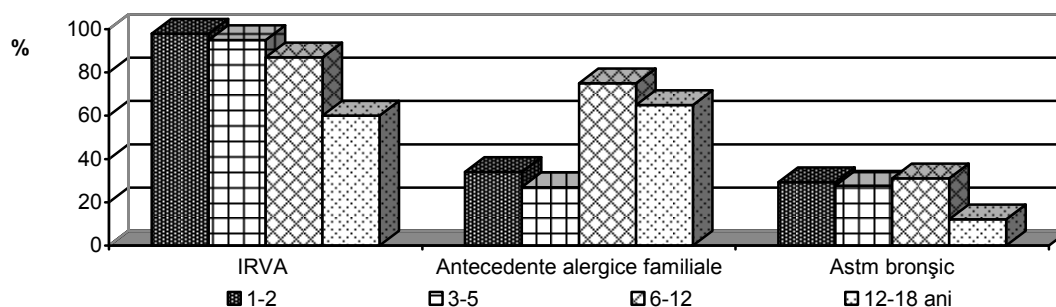


Fig. 5. Antecedentele personale și familiale la copiii cu wheezing în funcție de vârstă

Antecedentele eredocolaterale familiale au fost constatate pozitive în 75,2% la școlarii mici. În grupul copiilor sugari istoricul familial pentru afecțiuni alergice a fost prezent în 34% cazuri. S-au înregistrat 27,5% de preșcolari cu antecedente familiale alergice pozitive și în 65,1% cazuri – la adolescenți.

Sindromul bronhoobstructiv ca manifestare a astmului bronșic confirmat a fost prezent în toate grupele de vârstă cu maximă frecvență la școlarul mic – 31% cazuri (18 copii) și o frecvență minimă la adolescenți

Vârsta a fost analizată ca o determinantă în aprecierea fenotipului, deoarece implică interacțiuni cu evenimentele de expunere la diferiți factori în timp. În studiul actual sindromul bronhoobstructiv este confirmat cel mai frecvent la sugari - în 65,4% cazuri, și la copiii preșcolari - în 21,5% cazuri cu o reducere a frecvenței sindromului bronhoobstructiv la școlarii mici până la 8,8% cazuri și doar în 4,3% cazuri la adolescenți. Conform caracterului de *gender* s-a constatat o prevalență crescută a sindromului bronhoobstructiv la băieții sugari - 61,5% comparativ cu fetițele - 38,5% cazuri. Aceste rezultate pot fi argumentate cu relațiile din literatura de specialitate, în care se fac referiri la particularitățile sexului masculin ce predispun la sindromul bronhoobstructiv [8]. În celelalte grupe de vârstă raportul în funcție de *gender* nu este cu diferență evidentă.

Astfel, analiza retrospectivă, prin studierea rezultatelor istoricului bolii, istoricului vieții și ale examenului obiectiv a urmărit ca scop depistarea debutului maladiei, contactului cu pacienți cu semne catarale pentru IRA, antecedentelor eredocolaterale pentru afecțiuni alergice la rude. Infecțiile virale sunt larg recunoscute ca factori declanșatori ai sindromului bronhoobstructiv la copii. În studiul nostru infecția virală a fost constatăată retrospectiv prin debutul maladiei acut, cu sindrom febril, contactul cu pacienți cu IRA, fiind apreciat drept cauză a wheezing-ului la mai mult de 90% din sugari (fig. 5), această corelație fiind invers proporțională cu vârsta. Astfel, sindromul bronhoobstructiv inferior la adolescenți este asociat cu IRVA doar în 60% cazuri, iar la școlarul mic și la preșcolari cu o rată mai înaltă (87% și 95%, respectiv).

– 12,1% cazuri. La sugari și la copiii de 3-5 ani astmul bronșic a fost relatat în 29,3% și 27,6% cazuri, respectiv (fig. 5).

Luând în considerare factorii etiologici responsabili de realizarea sindromului bronhoobstructiv, a fost realizată o cercetare și pentru studierea prezenței florei atipice la copii. Evaluarea rezultatelor imunologice prin aprecierea anticorpilor *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* IgM și IgG a confirmat etiologia infecțioasă a sindromului bronhoobstructiv la

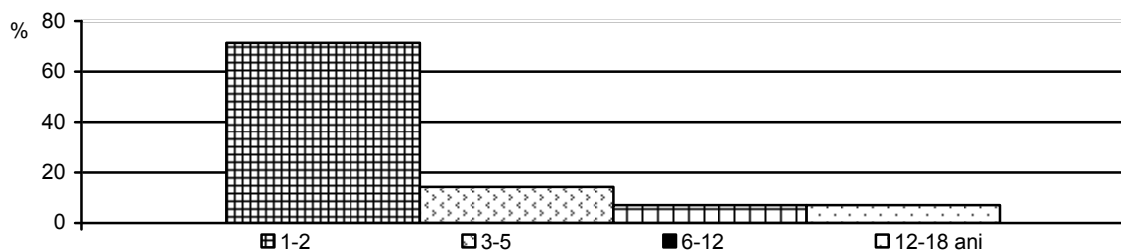


Fig. 6. Prezența infecției atipice la copiii cu wheezing în funcție de vârstă

71,4% cazuri din sugari, comparativ cu frecvența mult mai redusă a acestei infecții la preșcolari (14,3% cazuri) și doar 7,1% cazuri pentru școlarii mici și adolescenți (Fig. 6).

Conform analizei statistice Anova, se determină o interdependență directă între mecanismele IgE mediate și vârsta copiilor cu wheezing (fig. 7). Astfel, con-

centrația minimă a IgE este constatată la copiii sugari egală cu $35,6 \pm 53,5$ ME/ml, la copiii preșcolari valori egale cu $112,5 \pm 64,6$ ME/ml, nivelul de $112,7 \pm 73,8$ ME/ml la copiii de 6-12 ani și cele mai sporite rezultate la adolescenți egale cu $189,8 \pm 83,5$ ME/ml ($F=8,2$; $p<0,001$).

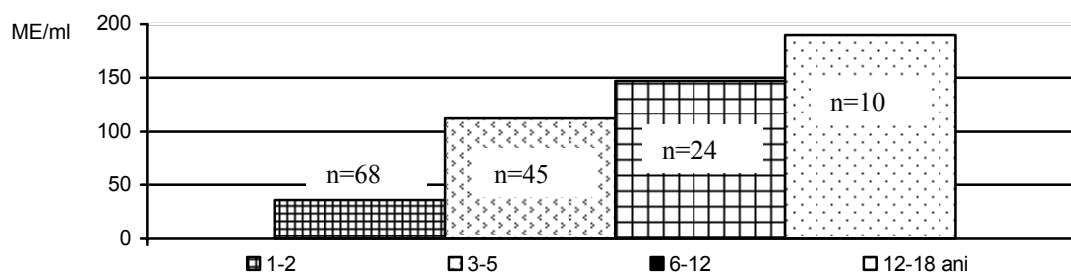


Fig. 7. Concentrația medie a IgE serică la copiii cu wheezing în funcție de vârstă

Concentrația maximă a CIC este apreciată la sugari cu valori de $87,4 \pm 9,5$ UDO (fig. 8). Concentrația minimă a CIC este constatată la preșcolari egală cu $77,9 \pm 12,5$ UDO, la copiii de 5-12 ani concentrația CIC fiind egală cu $94,5 \pm 14,7$ UDO și nivelul de $82,3 \pm 13,6$ UDO a fost identificat la adolescenți ($F=1,1$; $p>0,05$).

Actualmente la copii fenotipul clasic al wheezingului IgE mediat este pe larg utilizat. Cu toate acestea,

literatura de specialitate recunoaște multe alte fenotipuri ale sindromului bronhoobstructiv în copilărie, dar care sunt la o etapă de definire, printre care wheezingul tranzitor și wheezingul nonatopic. Wheezing-ul cu debut tardiv în copilărie a fost adăugat la această listă, atribuindu-i un prognostic mai sigur spre a trece în astm bronșic.

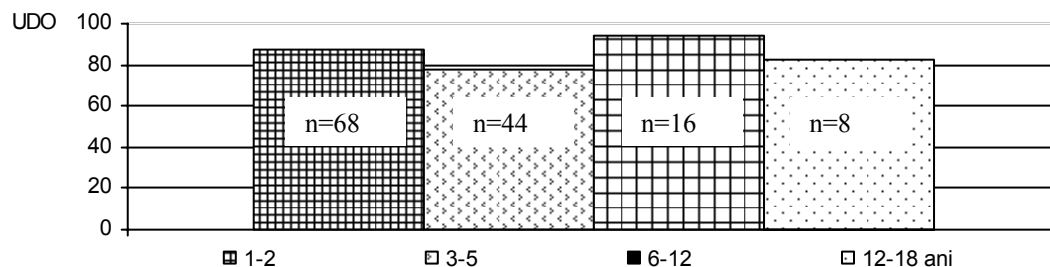


Fig. 8. Concentrația medie a CIC la copiii cu wheezing în funcție de vârstă

Rezultatele studiului constată diferențe privind antecedentele debutului maladiei, antecedentele alergice familiale și personale (astmul bronșic confirmat), ar-

gumentate cu datele obiective de prezență a infecției atipice, mecanisme atopice IgE mediate și concentrația CIC majorată la copii în funcție de vârstă.

Deci, în fața medicului clinician apare dilema de a face un diagnostic diferențial al sindromului bronho-obstructiv la copii. La sugari *wheezing*-ul este întâlnit cel mai frecvent (65,4%) și putem deduce că ei suportă un sindrom bronhoobstructiv tranzitoriu, prezent în primii ani de viață, dar care poate involua după vârsta de trei ani. *Wheezing*-ul la sugari este indus preponderent de infecția virală și atipică, o treime din cazuri au antecedente personale de astm confirmat, dar mecanismele alergice IgE mediate nu sunt exprimate.

În studiul nostru copiii de 3-5 ani suportă *wheezing* de 3 ori mai rar comparativ cu sugarii, posibil la această vârstă involuează frecvența *wheezing*-ului tranzitor de etiologie infecțioasă și sindromul bronho-obstructiv obține caracteristici intermediare între prezența la ei a antecedentelor personale și familiale mai puțin frecvente, dar concentrațiile de IgE serice crescute pot fi realizate de influențele factorilor de mediu extern. Conform literaturii de specialitate la această vârstă a copiilor se constată mai frecvent *wheezing*-ul de fenotip nonatopic, dar este o perioadă critică pentru fenotipul cu debut tardiv, care tinde să recidiveze mai târziu în copilărie [3].

Fenotipul *wheezing*-ului la școlarul mic este menținut de antecedentele familiale și personale (astm bronșic confirmat) frecvent întâlnite, de mecanisme cu concentrații majorate ale IgE serice și CIC și detectarea caracterului infecțios al sindromului bronhoobstructiv în cazuri mai reduse.

Interpretarea relevanței acestor constatări pentru adolescenți identifică fenotipul cel mai frecvent asociat cu reacții atopice la ei.

Concluzii. 1. Sindromul bronhoobstructiv este confirmat cel mai frecvent la sugari - în 65,4% cazuri și la copiii de 3-5 ani - în 21,5% cazuri.

2. Fenotipul *wheezing*-ului indus de infecția virală este mai des întâlnit la vârsta de copil sugar, preșcolar, școlarul mic, iar mecanismele alergice prin antecedente alergice familiale, astm bronșic confirmat, mecanisme IgE mediate și concentrații de CIC majorate sunt apreciate la școlari și adolescenți.

Bibliografie

1. **Bacharier L. B., et al.** Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 63: 5–34
2. **Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al.** Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32:1096
3. **Henderson J., Granell R.** Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax*. 2008 November; 63(11): 974–980
4. **Just J, Gouvis-Echraghi R, Couderc R, et al.** Novel severe wheezy young children phenotypes: boys atopic multiple-trigger and girls nonatopic uncontrolled wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:103
5. **Lowe LA, Simpson A, Woodcock A, et al.** Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:231
6. **Martinez F.D., et al.** Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332:133–8
7. **Savenije OE, Granell R, Caudri D, et al.** Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:1505
8. **Schonberger H., et al.** The PREVASC study: the clinical effect of a multifaceted educational intervention to prevent childhood asthma. *Eur. Respir. J.* 2005, vol. 25, p. 1-11
9. **Sears M.R., Greene J.M., Willan A.R., et al.** A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349:1414–22
10. **Sonnappa S, Bastardo CM, Wade A, et al.** Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:519