

Epidemiologia bolilor alergice

Adnan Custovic

STRUCTURA CAPITOLULUI

Rezumatul conceptelor importante, 40

Introducere, 40

Definițiile epidemiologice ale bolilor alergice: o parte a provocării, 41

Astmul, 41

Rinita alergică, 41

Dermatita atopică (DA)/Eczema, 41

Marșul atopic, comorbiditatea sau multimorbiditatea în DA, astm și rinită alergică, 42

Sensibilizarea alergică, 44

Alergia alimentară, 44

Estimările prevalenței mondiale a astmului, a rinitei, a DA și a alergiilor alimentare, 44

Astmul, 45

Variațiile geografice ale prevalenței astmului, 47

Astmul în copilărie, 47

Astmul la adulți, 47

Rinita alergică (RA), 48

Dermatita atopică (DA), 48

Alergia alimentară, 48

Tendențe ale prevalenței în timp, 48

Astmul, rinita alergică și sensibilizarea, 49

Alergia alimentară, 50

Factori de risc pentru astm și bolile alergice, 51

Mediile protectoare, 51

Poluarea aerului, 51

Concluzii, 51

Referințe bibliografice, 52

REZUMATUL CONCEPTELOR IMPORTANTE

- Epidemiologia se ocupă cu studiul distribuției bolilor și, în sens mai larg, al cauzelor și al consecințelor acestora, în special în rândul populației generale.
- Rata de sensibilizare alergică și frecvența afecțiunilor alergice sunt în creștere, deși în rândul copiilor din unele zone ale lumii dezvoltate creșterea prevalenței astmului a încetinit.
- Modelul marșului atopic, de progresie liniară, de la dermatita atopică (DA) a sugarului la astm și apoi la rinită alergică în copilăria târzie, nu este, în majoritatea cazurilor, un descriptor precis al evoluției naturale a bolilor atopice la pacienții individuali și nu surprinde heterogenitatea fenotipurilor alergice.
- Bolile alergice coexistă într-un cadru de multimorbiditate, în care niciuna dintre afecțiuni nu are prioritate față de oricare dintre afecțiunile concomitente.
- În general, bolile alergice sunt mai puțin frecvente în țările slab dezvoltate și în populațiile cu stiluri de viață tradiționale agricole, iar schimbările majore observate în prevalența și distribuția acestora sugerează cu tărie un rol major al mediului înconjurător.
- Alergiile sunt influențate de factorii de mediu, inclusiv de alimentație, de expunerea la o microfloră normală și diversă, de infecții, de expunerea la poluanții atmosferici și de expunerile profesionale.
- Factorii care inițiază alergii și bolile alergice ar trebui diferențiați de factorii care determină exacerbarea acestora.

INTRODUCERE

Epidemiologia studiază distribuția bolilor în rândul diferitelor populații și abordează aspectele cu privire la definirea rezultatului (bolii) de interes, morbiditatea și mortalitatea generală într-o anumită comunitate, factorii care pot cauza sau predispuce la dezvoltarea afecțiunii (afecțiunilor) și efectele intervențiilor survenite. Prin urmare, studiile epidemiologice se concentrează mai mult asupra populațiilor decât asupra pacienților individuali. La cel mai simplu nivel, aceasta implică anchete care măsoară frecvența bolilor în cadrul unei anumite populații la un moment dat. De asemenea, astfel de studii pot identifica și factorii care sunt asociați bolii, care pot fi cuantificați în termeni de risc.

S-a efectuat un număr mare de studii transversale, atât la adulți, cât și la copii, în vederea determinării prevalenței bolilor alergice și pentru a studia factorii de risc asociați acestora. Unele dintre acestea, de importanță majoră, cum ar fi Studiul Internațional al Astmului și Alergiilor în Copilărie (ISAAC; <http://isaac.auckland.ac.nz/>) și Studiul privind Sănătatea Respiratorie în Comunitatea Europeană (*European Community Respiratory Health Survey* – ECRHS; <http://www.ecrhs.org/>), vor fi analizate în acest capitol. Capitolul nu va oferi o imagine de ansamblu completă a epidemiologiei bolilor alergice, ci va pune accentul pe analizarea definițiilor rezultatelor clinic relevante, pe estimarea prevalenței (inclusiv modificările prevalenței în timp și diferențele în funcție de zonă/locul geografic) și pe asocierea dintre sensibilizarea alergică (IgE-mediată [imunoglobulina E – IgE])

și bolile alergice simptomatice (astm, dermatită atopică [DA], rinită alergică și alergია alimentară IgE-mediată). De asemenea, vor fi analizați și unii dintre principalii factori de risc implicați.

DEFINIȚIILE EPIDEMIOLOGICE ALE BOLILOR ALERGICE: O PARTE A PROVOCĂRII

Definițiile precise ale efectelor bolii primare sunt esențiale pentru înțelegerea epidemiologiei, a fiziopatogeniei și a etiologiei bolilor, iar una dintre provocările din domeniul alergologiei este lipsa unui consens privind definirea acestor afecțiuni. Se va folosi „astmul” drept exemplu, dar în cele ce urmează se vor prezenta, pe scurt, și definițiile pentru rinită alergică, sensibilizarea alergică, DA, anafilaxie și alergiile alimentare.

Astmul

În ciuda a numeroase încercări, până în prezent, nu există o definiție unică sau un standard de diagnostic universal acceptat¹ pentru definirea astmului în practica clinică sau în studiile de cercetare (Tabelul 3.1). Prin urmare, s-au utilizat cel puțin 60 de definiții diferite în studiile de cercetare a factorilor de risc asociați cu astmul în copilărie.² Deși există doar diferențe mici între multe dintre aceste definiții și unele pot părea aproape identice, impactul general al heterogenității în definirea rezultatului primar asupra prevalenței raportate și a factorilor de risc asociați poate fi unul considerabil. De exemplu, atunci când patru dintre definițiile utilizate cel mai frecvent au fost aplicate unei populații de copii cu risc crescut, acordul general a fost relativ scăzut (61%), sugerând că peste o treime dintre participanții la studiu, în funcție de definiția utilizată, ar putea trece de la a fi considerați astmatici la statutul de grup de control non-astmatic.²

Începând cu 2010, a avut loc o schimbare fundamentală în abordarea astmului, prin apariția treptată a unui consens conform căruia astmul nu este o boală unică, ci un termen generic care cuprinde multiple boli cu simptome și manifestări clinice similare, susținute de mecanisme fiziopatogenice de bază diferite³, denumite, de obicei, endotipuri de astm.⁴ Heterogenitatea astmului poate duce la dificultăți în interpretarea rezultatelor la populații diferite și la discrepanțe între studiile care investighează epidemiologia astmului.

În ciuda eforturilor continue de a dezagrega astmul, perspectiva reduționistă asupra astmului, ca o singură boală, rămâne standard în practica clinică și în majoritatea studiilor epidemiologice și stă la baza celor mai multe ghiduri de management al astmului. Aceasta este una dintre principalele bariere care împiedică progresele veritabile în direcția unui tratament personalizat^{5,6}, deoarece se pune accentul pe tratarea diagnosticului (sau a „bolii astmului”), mai degrabă decât pe abordarea mecanismului patogen care provoacă simptomele individual, la un pacient.⁷ O consecință a unei astfel de abordări este faptul că pacienții cu diferite subtipuri de astm sunt incluși într-un singur grup de tratament empiric.⁵ Mai mult, aprobarea terapiilor împotriva astmului de autoritățile de reglementare se bazează, în principal, pe studii randomizate controlate axate pe îmbunătățiri pe termen relativ scurt ale parametrilor clinici, iar pentru compararea efectelor produselor medicamentoase experimentale sunt utilizate valorile medii ale diferitelor grupuri de pacienți. În prezent, rezultatele unor astfel de studii și analizele sistematice ale acestora reprezintă fundamentul medicinei bazate pe dovezi. Cu toate acestea,

o condiție prealabilă pentru a înțelege pe deplin epidemiologia bolilor asociate astmului și pentru a oferi o abordare cu adevărat personalizată este înțelegerea heterogenității afecțiunii și a mecanismului fiziopatogenic/mecanismelor fiziopatogenice care duc la apariția simptomelor în endotipuri specifice și utilizarea acestor cunoștințe în implementarea unor strategii de tratament/prevenție bazate pe mecanisme⁸ – adică trecerea de la tratamentele bazate pe diagnostic sau pe simptome la cele bazate pe mecanisme.⁷ În mod similar, dacă studiile epidemiologice nu găsesc modalități mai bune de a distinge între diferitele endotipuri la nivel populațional, va fi dificil să se stabilească factorii de risc genetici și procesele fiziopatogenice care stau la baza acestora, sau să se identifice noi ținte terapeutice pentru tratamentul stratificat, deoarece orice semn va fi atenuat de heterogenitatea fenotipică.⁹ Alte probleme în epidemiologia astmului apar în urma dificultăților de a distinge între starea de boală (adică prezența sau absența acesteia) și factorii declanșatori ai crizelor acute de astm. Întrucât „astmul” cuprinde o serie de afecțiuni legate între ele, până când vom înțelege cu adevărat diferitele endotipuri de astm, o posibilă abordare ar fi considerarea acestuia ca un spectru și folosirea termenului de „tulburare de spectru astmatic” (*asthma spectrum disorder*), care este probabil mai potrivit pentru stadiul actual al cunoștințelor decât termenul de „astm”.⁷ Este de remarcat faptul că, la momentul redactării acestui capitol, încadrarea endotipurilor astmului rămâne în primul rând un concept ipotetic și nu a fost identificat cu certitudine absolută un singur „endotip de astm”.⁵

Rinită alergică

Studiile epidemiologice pentru rinită au fost realizate într-un număr mai mic decât cele pentru astm, dar sunt probabil la fel de dificil de interpretat. Este posibil ca heterogenitatea fenotipică a rinitei să o reflecte pe cea a astmului, existând mai multe endotipuri diferite de rinită încă slab definite.¹⁰ Majoritatea studiilor se bazează doar pe simptomele raportate de pacienți, iar chestionarele utilizate colectează, cel mai frecvent, autoevaluările respondenților care confirmă că suferă de „rinită alergică” sau „febra fânului”. Simptomele sugestive pentru rinită includ obstrucția nazală și/sau pruritul nazal, rinoreea și strănutul, care pot fi sezoniere (de ex., asociate expunerii la polen în cazul febrei fânului) sau perene. În cazul rinoconjunctivitei, simptomele includ, de asemenea, și afectarea oculară, precum eritemul conjunctival și lăcrimarea. Totuși, aceste simptome sunt relativ nespecifice, iar atunci când se utilizează doar chestionare pentru evaluare, simptomatologia poate fi confundată cu cea a unei infecții virale de la nivelul tractului respirator superior. Recunoscând potențialele capcane menționate anterior, studiile epidemiologice raportate până în prezent arată că rinită alergică este una dintre cele mai frecvente boli cronice, în special în rândul școlărilor și al adulților tineri din țările dezvoltate.

Dermatita atopică/Eczema

Dermatita atopică (DA) este una dintre cele mai frecvente afecțiuni cutanate, dar, la fel ca în cazul astmului și al rinitei, nu există o definiție universal acceptată a acesteia în studiile epidemiologice¹¹ și nu există niciun test obiectiv care să confirme diagnosticul.¹² În ciuda eforturilor depuse de a ajunge la un consens privind nomenclatura, în prezent coexistă doi termeni (DA și eczema) care descriu dermatita definită clinic drept o afecțiune

TABELUL 3.1 Definiții ale astmului

Sursă	An	Definiție
Fundația CIBA ⁶	1959	Afecțiune a subiecților caracterizată prin îngustarea extinsă a căilor respiratorii bronșice, care își modifică severitatea pe perioade scurte de timp, spontan sau în timpul tratamentului.
Societatea Americană de Torace ⁸	1962	Boală caracterizată printr-un răspuns exagerat al traheii și al bronhiilor la diverși stimuli și manifestată prin îngustarea extinsă a căilor respiratorii, a cărei severitate se modifică spontan sau în urma tratamentului.
Organizația Mondială a Sănătății (OMS) ⁹	1975	Afecțiune cronică caracterizată prin bronhospasm recurent, ce rezultă din tendința apariției unei îngustări reversibile a lumenului căilor respiratorii ca răspuns la stimuli cu niveluri și intensități care nu induc o astfel de îngustare la majoritatea indivizilor.
Societatea Americană de Torace ¹⁰	1987	Sindrom clinic caracterizat printr-o responsivitate crescută a arborelui traheobronșic la o varietate de stimuli. Simptomele principale sunt reprezentate de accese de dispnee, respirație șuierătoare (<i>wheezing</i>) și tuse, care pot varia de la ușoare și aproape nedetectabile la severe persistente (de ex., <i>status asthmaticus</i>). Manifestarea fiziologică primară a acestei hiperreactivități este obstrucția variabilă a căilor respiratorii, care apare sub forma unor fluctuații ale severității obstrucției după utilizarea bronhodilatatorului sau a corticosteroizilor, sau intensificarea obstrucției cauzată de medicamente sau alți stimuli, precum și dovezi ale edemului mucoasei bronșice, infiltrarea acesteia sau a submucoasei cu celule inflamatorii (în special eozinofile), desprinderea epitelului și obstrucția căilor respiratorii periferice cu mucus.
NHLBI/NIH ¹¹	1991	Boală pulmonară cu următoarele caracteristici: (1) obstrucția căilor respiratorii, reversibilă (dar nu complet la unii pacienți) spontan sau cu tratament, (2) inflamația căilor respiratorii și (3) hiperreactivitatea căilor respiratorii la o varietate de stimuli.
NHLBI/NIH ^{12,13}	1993 1995 1997	Afecțiune inflamatorie cronică a căilor respiratorii, în care au un rol numeroase celule, în special mastocitele, eozinofilele și limfocitele T. La persoanele susceptibile, această inflamație provoacă, dimineața devreme, episoade recurente de respirație șuierătoare (<i>wheezing</i>), senzație de lipsă de aer (dispnee), senzație de apăsare în piept și tuse. Simptomele sunt, de obicei, asociate cu o limitare generalizată, dar variabilă, a fluxului de aer, care este cel puțin parțial reversibilă spontan sau cu tratament. De asemenea, inflamația determină o creștere a reactivității căilor respiratorii la o varietate de stimuli.
NIH/NHLBI ¹⁴	2002	Afecțiune inflamatorie cronică a căilor respiratorii, în care au rol numeroase celule și elemente celulare. Inflamația cronică determină o creștere a hiperreactivității căilor respiratorii, care duce la episoade recurente de respirație șuierătoare (<i>wheezing</i>), senzație de lipsă de aer, senzație de apăsare în piept și tuse, în special noaptea sau dimineața devreme. De obicei, aceste episoade sunt asociate cu obstrucția generalizată, dar variabilă, a fluxului de aer, care este adesea reversibilă spontan sau cu tratament.

NIH, Institutul Național de Sănătate (*National Institutes of Health*); NHLBI, Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui (*National Heart, Lung, and Blood Institute*).

cutanată inflamatorie cronică, pruriginoasă și recidivantă, care apare în zone anatomice specifice.¹³ De obicei, acești termeni sunt folosiți în mod interschimbabil¹⁴, alături de alte denumiri, precum sindromul eczemă/dermatită atopică (*atopic eczema/dermatitis syndrome* – AEDS).¹⁵ În prezent, DA rămâne termenul utilizat cel mai frecvent, cu mențiunea că acesta diferă în publicațiile din diferite limbi și specialități.¹⁴ Chiar și atunci când același termen (de ex., DA) este utilizat în studiile epidemiologice¹⁶, similar cu situația astmului descrisă anterior, indivizii sunt repartizați drept „cazuri” și „controale”¹⁶⁻¹⁹, utilizându-se numeroase definiții diferite, ceea ce împiedică generalizarea și comparațiile între diferite studii și zone geografice. S-a demonstrat că utilizarea unor definiții diferite ale DA duce la o diferență substanțială privind estimările prevalenței, performanța modelelor de predicție și asocierea acesteia cu factorii de risc.²⁰

Marșul atopic, comorbiditatea sau multimorbiditatea în DA, astm și rinită alergică

După cum s-a subliniat în secțiunile anterioare, DA, astmul și rinita alergică includ o serie de afecțiuni complexe și

multifactoriale legate între ele, cauzate de o varietate de mecanisme diferite și care determină fenotipuri clinice heterogene. De exemplu, unii pacienți au simptome care afectează un singur organ, în timp ce alții pot prezenta simptome care implică mai multe organe (de ex., pielea, căile respiratorii superioare și inferioare). Tiparul de manifestare a simptomelor la nivelul diferitelor organe/sisteme (precum pielea, plămânilor și nasul) poate oferi indicii cu privire la fiziopatogenia de bază, însă vârsta de debut, evoluția și rezoluția simptomelor diferă considerabil de la o persoană la alta. Termenul de „marș atopic” (sau „marș alergic”) este interpretat ca o dezvoltare secvențială a simptomelor (sau a bolilor) de la DA la sugari, la astm și apoi la rinită alergică în copilăria târzie.^{21,22} Folosirea termenului de „marș” subliniază faptul că există o secvență exclusivă de evenimente bazate pe observațiile studiilor epidemiologice conform cărora, la începutul vieții, prevalența punctuală a DA este cea mai mare, urmată de creșterea prevalenței astmului la mijlocul vârstei de școlar și apoi a rinitei alergice în copilăria târzie. Astfel de observații la nivel de populație ar putea reflecta progresia simptomelor la pacienții individuali, iar această ipoteză a fost utilizată pentru a sugera faptul că

medicii din asistența medicală primară „ar trebui să informeze părinții cu privire la faptul că, în cazul copiilor cu eczemă, există posibilitatea de a dezvolta ulterior astm”²³, că „tratamentul eficient al eczemei poate reduce riscul de apariție a astmului”²⁴ și că „de asemenea, un control eficient al eczemei atopice [...] poate preveni marșul atopic”²³. Cu toate acestea, unele studii au sugerat că există o heterogenitate considerabilă între pacienți în ceea ce privește tiparul de dezvoltare a simptomelor, punând astfel sub semnul întrebării existența marșului atopic.²⁵

Inteligența artificială și învățarea automată oferă modalități noi de a identifica heterogenitatea tiparelor diverselor simptome la pacienții individuali, acolo unde abordările epidemiologice convenționale ar putea supra-agrega complexitatea de bază. De exemplu, s-a utilizat un model bayesian automat pentru a modela dezvoltarea DA, a *wheezing*-ului și a rinitei în timpul copilăriei la ~10.000 de copii din 2 cohorte populaționale urmărite de la naștere din Regatul Unit, cu un accent specific pe modificările longitudinale la nivel individual.²⁶ Global, ~50% dintre copii au cel puțin una dintre aceste boli alergice, dar numai ~6% dintre

cei cu astfel de simptome au urmat o traiectorie asemănătoare „marșului atopic”. Prezența doar a unuia sau a două dintre cele trei simptome menționate a fost identificată și în cazul altor șase clase de boală (Fig. 3.1), ceea ce indică faptul că mult peste 90% dintre copiii cu simptome comune asociate cu atopia în copilărie nu urmează traiectoria marșului atopic.²⁶ Dintre cei peste 2.500 de copii cu DA, ~60% au avut doar DA, dar nu și alte boli alergice, ceea ce arată că modelul marșului atopic de progresie liniară de la un simptom la altul nu este, în majoritatea cazurilor, un descriptor precis al istoriei naturale a bolilor alergice la pacienții individuali și nu surprinde heterogenitatea fenotipurilor alergice. Un studiu ulterior a confirmat existența unor asocieri genetice diferențiate între diferite clase de boli ($p = 3,3 \times 10^{-13}$)²⁷, sugerând că structura genetică diferă între diferitele asocieri de simptome (de ex., locusul filagrinei, considerat un marker genetic al DA, a fost asociat cu toate profilurile cu DA, dar este mai puternic la cei cu *wheezing* și rinită concomitentă).²⁷ Dovezile disponibile până în prezent sugerează că bolile alergice apar mai degrabă într-un cadru de multimorbiditate, în care nicio afecțiune unică nu are

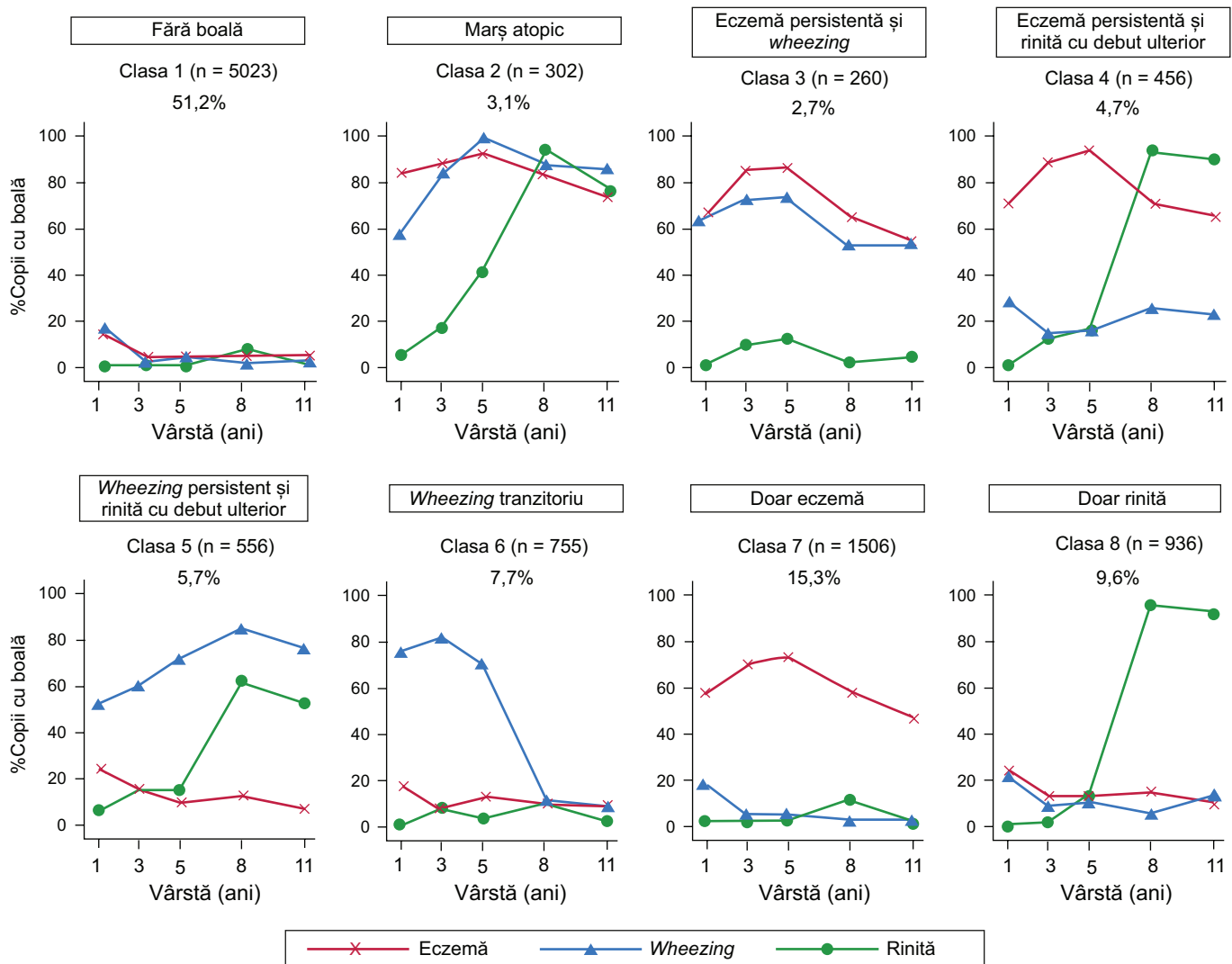


Fig. 3.1 Modelul computerizat bayesian de apariție a eczemei, a *wheezing*-ului și a rinitei la copii din două cohorte populaționale de nou-născuți a evidențiat opt profiluri distincte de boală – clasele latente de boli alergice (*latent classes of allergic diseases* – LCAD). Numărul de copii și proporția din populația studiată sunt indicate pentru fiecare clasă. Graficele indică traiectoriile longitudinale ale *wheezing*-ului, ale eczemei și ale rinitei în cadrul fiecărei clase. (Din Belgrave DC, Granell R, Simpson A, Guiver J, Bishop C, Buchan I, et al. *Developmental Profiles of Eczema, Wheeze, and Rhinitis: Two Population-based Birth Cohort Studies*. PLoS Med 2014;11:e1001748).

prioritate față de oricare dintre afecțiunile concomitente²⁸, fără să urmeze o evoluție secvențială specifică a simptomelor.

Sensibilizarea alergică

Multe studii epidemiologice au arătat că sensibilizarea alergică este un factor de risc puternic pentru astm, rinită și DA/eczemă²⁹, iar grupul de experți al Institutului Național de Sănătate din SUA (*US National Institutes of Health*) a recomandat screeningul sensibilizării polialergenice ca biomarker principal în astm.³⁰ Cu toate acestea, există o variabilitate considerabilă în diferitele zone geografice în ceea ce privește intensitatea asocierii dintre sensibilizare și astm³¹, iar la nivel populațional, o proporție considerabilă de subiecți sensibilizați (de ex., cei care produc anticorpi IgE împotriva alergenilor inhalatori și alimentari comuni) nu prezintă dovezi de boală alergică.³² Un motiv al neconcordanțelor dintre constatările privind asocierea dintre sensibilizare și astm se poate datora heterogenității fenotipice a indicatorilor bolii primare, prezentată anterior. Totuși, pot apărea îngrijorări asemănătoare cu privire la definițiile actuale ale sensibilizării alergice utilizate în epidemiologie și în practica clinică. Majoritatea studiilor epidemiologice definesc sensibilizarea prin prezența IgE alergen-specifice serice pozitive (cel mai frecvent cu valoare de $>0,35$ kU_A/l) sau un test cutanat pozitiv (de obicei, dar nu exclusiv, un diametru al papulei >3 mm) la cel puțin un alergen alimentar sau inhalator comun. Cu toate acestea, testele pozitive de „alergie” indică doar prezența IgE alergen-specifice (fie în ser, fie legate de membrana mastocitelor cutanate) și nu se asociază neapărat cu apariția simptomelor clinice în urma expunerii la alergeni. Mai multe studii au arătat că nivelul anticorpilor IgE specifici și dimensiunea diametrului papulei în cadrul testării cutanate sunt factori predictivi mai buni ai prezenței și ai severității bolilor alergice (atât pentru alergiile respiratorii, cât și pentru cele alimentare) decât simpla prezență a unui test alergic pozitiv.³²⁻³⁴ Folosind abordări de învățare automată bazate pe date cu inferență bayesiană aplicate „testelor de alergie” (teste cutanate *prick* și măsurători ale anticorpilor IgE alergen-specifiți), colectate longitudinal în două cohorte populaționale, de la naștere până la vârsta școlară, s-a realizat o stratificare a sensibilizării în mai multe subtipuri.³⁵⁻³⁶ Aceste analize au luat în considerare momentul apariției sensibilizării, progresia și/sau remisiunea acesteia și tipul de alergen care a provocat sensibilizarea. Majoritatea copiilor care ar fi fost considerați „sensibilizați” conform definițiilor epidemiologice convenționale au fost încadrați în patru subtipuri distincte. Pe baza caracteristicilor lor, aceste subtipuri de atopie au fost denumite vulnerabilități atopice „multiple precoce”, „multiple tardive”, „predominant la acarieni” și „fără acarieni”.³⁵ Relevanța acestui aspect pentru studiile epidemiologice poate fi evidențiată folosind relația dintre sensibilizare și astm ca exemplu. Abordarea bazată pe date descrisă anterior a evidențiat un factor de risc neașteptat, dar foarte puternic pentru astm; deși mai puțin de o treime dintre copiii considerați a fi „sensibilizați” pe baza definițiilor convenționale au fost încadrați în clasa „multiple precoce”, riscul de astm a fost semnificativ crescut în rândul copiilor din această clasă (cu un raport de probabilitate de 29,3), dar nu și în rândul celor din alte subtipuri de atopie (Fig. 3.2). În plus, copiii din subtipul de atopie „multiple precoce” au avut o funcție pulmonară semnificativ mai scăzută și au prezentat un risc ridicat de exacerbări severe ale astmului în comparație cu toate celelalte clase (subtipuri).^{35,36} Cu toate acestea, aceste clase de sensibilizări pot fi identificate doar prin modelarea unor cantități mari de date

colectate longitudinal de la un număr mare de subiecți și nu pot fi încă diferențiate sau confirmate într-o situație clinică sau în studii transversale. Recent s-a utilizat o abordare de tip „*machine learning*” pentru a demonstra că modelul de interacțiune între IgE specifice componentelor alergice pe matricele de diagnostic molecular (*component-resolved diagnostic* – CRD) poate ajuta în predicția astmului, în timp ce doar IgE specifice unui alergen individual nu ajută în această predicție.³⁷ În cadrul studiului de cohortă U-BIOPRED, care a inclus pacienți cu astm sever, s-a arătat că predicția privind severitatea astmului este posibilă pe baza utilizării tiparelor de interacțiune dintre IgE și multiple proteine alergice³⁸, ceea ce sugerează că dezvoltarea de algoritmi de interpretare pentru matricele CRD este posibilă, acestea ajutând la defalcarea pe tipuri de sensibilizări alergice și la facilitarea diagnosticării astmului³⁷, precum și la predicția riscului ulterior la indivizii sensibilizați.³⁹

Având în vedere dovezile menționate anterior, în acest capitol, sensibilizarea alergică nu va fi menționată ca un simplu fenomen da/nu, ci mai degrabă ca o sumă a mai multor vulnerabilități atopice care diferă în ceea ce privește relația acestora cu alergica clinic manifestă.

Alergia alimentară

Acest capitol se axează pe alergia alimentară IgE-mediată. Diagnosticul de alergie alimentară se bazează pe istoricul clinic și pe rezultatele testelor diagnostice, iar standardul de aur în confirmarea sau infirmarea diagnosticului este testul de provocare orală la alimente dublu-orb, controlat cu placebo.⁴⁰ Cu toate acestea, multe dintre alergiile alimentare raportate nu sunt confirmate prin intermediul unei astfel de evaluări diagnostice amănunțite. Ca urmare, efectuarea studiilor epidemiologice de amploare bazate doar pe chestionare ar putea să nu aibă ca rezultat obținerea de date exacte privind adevărata prevalență, iar estimările prevalenței obținute prin chestionare sunt susceptibile de a fi exagerate. Prin urmare, nu este surprinzător faptul că analizele sistematice ale literaturii de specialitate privind prevalența alergiilor alimentare au raportat o heterogenitate considerabilă între diferitele studii și au confirmat faptul că estimările prevalenței bazate pe simptome auto-raportate tind să fie mai mari decât cele bazate pe evaluări obiective.⁴¹

Pentru a facilita desfășurarea studiilor ulterioare, ar fi utilă dezvoltarea unor teste mai simple care să diferențieze cu exactitate subiecții cu alergii alimentare de cei toleranți la alimente, fără a fi nevoie de testul de provocare orală la alimente controlat cu placebo.⁴¹

ESTIMĂRILE PREVALENȚEI MONDIALE A ASTMULUI, A RINITEI, A DERMATITEI ATOPICE ȘI A ALERGIILOR ALIMENTARE

Majoritatea studiilor efectuate au colectat date obținute prin folosirea de chestionare standardizate care solicitau informații despre simptome, evaluând, în general, prevalența punctuală (proporția de indivizi dintr-o populație care au suferit o boală la un moment dat) a bolilor alergice sau prevalența lor pe parcursul vieții (proporția indivizilor dintr-o populație care au suferit o boală la un moment dat în viață până la momentul evaluării). Pentru copii, cel mai utilizat chestionar a fost cel elaborat pentru ISAAC.⁴²⁻⁴⁴ Pentru studiile la adulți, chestionarul elaborat pentru Uniunea Internațională împotriva Tuberculozei și a Bolilor Pulmonare

STRUCTURA CAPITOLULUI**Rezumatul conceptelor importante, 124****Introducere și prezentare generală, 124**

- Context, 124
- Diagnostic, 124
- Inflamația și remodelarea căilor respiratorii, 125
- Tratament, 125
- Prevalența și impactul astmului, 126

Perspectivă istorică, 126**Epidemiologie, 126**

- Incidență, 126
- Prevalență, 126
- Schimbarea tendințelor, 127

Patogeneză și etiologie, 127

- Modificări inflamatorii, 128
- Modificări structurale și remodelarea căilor respiratorii, 128
- Factori imunologici, 128
- Genetică și epigenetică, 129

Caracteristici clinice și fenotipuri de astm, 130

- Fenotipuri de astm la adulți, 130
- Fenotipuri la copii, 131

Evaluare și diagnostic, 136

- Diagnosticul la adulți, 136
 - Factori de risc, 136*
 - Istoric și examinare, 136*
 - Funcția pulmonară, 136*
 - Hiperreactivitatea bronșică (HRB sau hiperresponsivitatea bronșică), 138*
 - Determinarea statusului alergic, 138*
 - Evaluarea inflamației căilor respiratorii, 138*
 - Imagistică, 138*

Diagnosticul astmului în contexte speciale, 139

- Astmul ocupațional, 139*
- Astmul la vârstnici, 140*
- Astmul la sportivi, 140*
- Afecțiuni care pot mima astmul, 140*

Diagnosticul la copii, 140

- Istoric și examinare, 140*
- Investigații radiologice, 140*
- Teste funcționale pulmonare, 140*
- Evaluare de laborator, 141*

Monitorizarea astmului, 141

- Severitate, 143*
- Controlul simptomelor, 143*
- Exacerbări, 143*

Calitatea vieții asociată astmului, 143

Funcția pulmonară, 143

Utilizarea medicației de urgență, 144

Aderența la medicația de fond și tehnica inhalatorie, 144

Planul personal de acțiune pentru astm, 144

Managementul astmului, 144

Managementul pe termen lung la adulți, 144

Controlul factorilor de mediu, 144

Comorbiditatea, 144

Tratamentul farmacologic la adulți, 145

Medicamente de ameliorare rapidă, 146

Medicamente de control pe termen lung, 146

Abordarea în trepte a managementului astmului, 148

Astmul intermitent, 148

Astmul persistent, 149

Imunoterapia, 151

Managementul astmului la sugari și copii, 152

Managementul non-farmacologic la copii, 152

Controlul mediului, 152

Factori psihosociali, 154

Educația privind astmul, 154

Terapia farmacologică la copii, 154

Astmul acut și orientarea către îngrijirea spitalicească, 156

Introducere, 156

Evaluare, 156

Tratament, 157

Adulți: managementul la domiciliu al exacerbării astmului, 157

Adulți: îngrijirea în spital și în serviciul de urgență, 157

Îngrijirea după spitalizare și vizite la serviciul de urgență, 160

Managementul exacerbărilor la copii, 161

Managementul la domiciliu, 161

Managementul în cabinet sau în serviciul de urgență la copii, 162

Managementul în spital la copii, 162

Îngrijirea post-spitalicească, 162

Concluzii, 162**Diagnosticul și monitorizarea astmului, 162**

Tratamentul astmului, 163

Utilizarea mai eficientă a tratamentelor actuale, 163

Tratamente noi, 163

Prevenție, 164

Referințe bibliografice, 164

REZUMATUL CONCEPTELOR IMPORTANTE

- Astmul este un sindrom clinic comun, dar complex, care afectează persoane de toate vârstele, caracterizat prin obstrucția variabilă a fluxului de aer, hiperresponsivitate bronșică și inflamație a căilor respiratorii, manifestându-se sub forma unor fenotipuri distincte.
- Aproape toate tipurile de astm rezultă din inflamația căilor respiratorii de conducere, cel mai frecvent inflamație de tip 2 (cu mastocite, eozinofile și limfocite de tip 2 [celule Th2 și ILC2]), implicând cel mai adesea mecanisme alergice, în special în cazul bolii cu debut în copilărie.
- Simptomele astmului sunt nespecifice, iar diagnosticul poate fi dificil de stabilit în mediile comunitare. Spirometria este utilizată pentru a demonstra obstrucția fluxului de aer, iar variabilitatea obstrucției fluxului de aer este evidențiată cu ajutorul *peak flow meter*-ului deținut de către pacient.
- Simptomele și limitarea fluxului de aer variază între indivizi și în timp, fie spontan, ca răspuns la factori declanșatori (cum ar fi alergenii, poluarea atmosferică și infecțiile virale), fie ca rezultat la tratament.
- Se recomandă o abordare în trepte a tratamentului, cu intensificare (*step-up*) în cazul unui control inadecvat și reducere (*step-down*) atunci când astmul este controlat. Corticosteroidii inhalatori (CSI) reprezintă principalul tratament al tuturor pacienților cu astm, indiferent de severitate, bronhodilatatoarele inhalatorii cu durată scurtă de acțiune fiind utilizate doar ca medicație de urgență.
- Mulți pacienți au un control inadecvat al astmului dintr-o varietate de motive. Acestea includ forma severă de boală, expunerea continuă la factori de mediu, tratamentul inadecvat sau inefficient, lipsa de aderență la tratament și impactul comorbidităților. Exceptând lipsa de aderență la tratament, în prezent sunt disponibile noi biologice care vizează căile de tip 2 ce cauzează astmul și aduc managementul bolii mai aproape de îngrijirea personalizată.

INTRODUCERE ȘI PREZENTARE GENERALĂ

Context

Astmul este un sindrom clinic complex, caracterizat prin obstrucția variabilă a fluxului de aer, hiperreactivitate bronșică (HRB) și inflamație celulară. Inițiativa Globală pentru Astm (GINA)¹ definește astmul ca „o boală heterogenă, cel mai adesea caracterizată prin inflamația căilor respiratorii. Este definită prin prezența simptomelor respiratorii, precum *wheezing*, dispnee, senzație de constricție toracică și tuse, care variază în timp și în intensitate, asociate cu limitarea variabilă a fluxului de aer expirator.”

Astmul este o afecțiune frecventă și potențial severă, care afectează aproximativ 300 de milioane de persoane de toate vârstele la nivel mondial, cuprinzând între 1% și 18% din populația diferitelor țări; este cel mai ridicat în țările dezvoltate economic, dar în creștere în timp în țările cu venituri mici și medii.^{2,3} Aceasta reprezintă o povară majoră pentru pacienți, familiile și comunitățile din care fac parte, dar și pentru bugetele din sistemul de sănătate.⁴

Astmul are ca rezultat simptome respiratorii variabile și limitarea variabilă a fluxului de aer, ceea ce duce la afectarea activității și a calității vieții (*quality of life* – QoL) și, uneori, la crize episodice („atacuri de astm” sau exacerbări) care pot necesita

utilizarea serviciilor de urgență, spitalizare și, în cazuri rare, chiar deces. Simptomele clasice ale astmului includ dispnee, *wheezing*, constricție toracică, producție de mucus și tuse, în special noaptea sau dimineața devreme. Astmul se poate manifesta doar printr-o tuse cronică (formă tusigenă) sau ca dispnee și *wheezing* induse de efort fizic.

Simptomele și limitarea fluxului de aer variază între indivizi și în timp, fie spontan, ca răspuns la factori declanșatori, fie ca rezultat la tratament. Deși poate fi tratat cu terapii inhalatorii, orale și parenterale eficiente, nu există încă un tratament curativ, cu excepția astmului ocupațional (AO), în cazul căruia este responsabil un singur agent sensibilizant ce poate fi evitat. Astfel, astmul impune o povară majoră asupra sistemelor de sănătate, asupra societății prin costurile tratamentului și pierderea productivității și asupra vieții personale și de familie. Deoarece este o afecțiune atât de frecventă, în majoritatea țărilor dezvoltate economic, cea mai mare parte a diagnosticului și a managementului are loc în cadrul asistenței medicale primare, asistența de specialitate fiind în general rezervată celor cu formă mai severă de boală, control slab sau cu diagnostic incert.

La persoanele cu astm, căile respiratorii prezintă de obicei inflamație persistentă, dar modificabilă terapeutic, cea mai frecventă fiind inflamația de tip 2, care implică limfocite T activate și eozinofile, iar la cei alergici, mastocite și imunoglobuline (Ig) E față de alergenii specifici la care individul este sensibilizat. Totodată, persoanele cu astm prezintă hiperresponsivitate bronșică (a căilor respiratorii) (HRB, adică o sensibilitate crescută la stimuli bronhoconstrictori fizici și/sau chimici). HRB se întâlnește la majoritatea pacienților astmatici simptomatici⁵, poate crește după expuneri la agenții sensibilizanti și poate scădea după tratamentul antiinflamator. Declanșarea astmului poate avea loc prin interacțiunea cu o varietate de factori declanșatori, inclusiv alergeni, iritanți aerieni, stres, infecții respiratorii virale, poluare atmosferică și expunere ocupațională, fiecare dintre aceștia acționând probabil prin diferite căi pentru a produce același rezultat final: inflamație multiceulară limitată la căile respiratorii de conducere, HRB și obstrucția fluxului de aer. Expunerea la factori declanșatori poate duce la contracția musculaturii netede a căilor respiratorii (bronhospasm), simptome respiratorii și atacuri de astm, în special la cei cu astm necontrolat sau insuficient tratat.

Diagnostic

Simptomele astmului sunt nespecifice și comune cu alte afecțiuni respiratorii și non-respiratorii, iar diagnosticul poate fi dificil de stabilit. Inflamația căilor respiratorii și HRB, în prezent rareori măsurate în cadrul asistenței medicale primare, sunt fundamentale pentru mecanismele care stau la baza astmului, ducând la obstrucția variabilă a fluxului de aer care definește boala. Spirometria este utilizată pentru a demonstra prezența și reversibilitatea obstrucției fluxului de aer, iar PEF-metrele portabile de vârf expirator (*peak expiratory flow* – PEF) deținute de pacient evidențiază variabilitatea obstrucției fluxului de aer pe o perioadă de timp (de ex., 2-4 săptămâni). Obstrucția variabilă și reversibilă a fluxului de aer este specifică, dar fără sensibilitate pentru diagnosticul astmului, deoarece fiziologia căilor respiratorii poate fi normală în absența factorilor declanșatori ai astmului.⁶ Deși există dovezi ale „subdiagnosticării”, bazate pe existența simptomelor sugestive și a constatărilor din anchetele populaționale la persoanele fără diagnostic de astm⁷, există, de asemenea, tot mai multe dovezi că o minoritate considerabilă dintre pacienții

Rinita și conjunctivita alergică

Jonathan Corren și Fuad M. Baroody

STRUCTURA CAPITOLULUI

Rezumatul conceptelor importante, 170

Introducere, 171

Perspectivă istorică, 171

Epidemiologie, 171

Incidență și prevalență, 171

Calitatea vieții și impactul economic, 171

Afecțiuni asociate, 172

Patogeneză și etiologie, 172

Caracteristici clinice, 172

Evaluarea pacientului, diagnosticul și

diagnosticul diferențial, 173

Examen fizic, 173

Rinoscopie cu fibră optică, 173

Teste de laborator, 173

Testarea imunoglobulinei E specifice, 173

Eozinofilele din sânge și imunoglobulina E serică totală, 174

Radiologie și imagistică medicală, 174

Alte teste, 174

Diagnosticul diferențial al rinitei alergice, 174

Rinita asociată cu locul de muncă, 174

Rinosinuzita cronică, cu sau fără polipi nazali, 174

Rinita non-alergică, 175

Anomalii structurale nazale și faringiene, 176

Diagnosticul diferențial al conjunctivitei alergice, 176

Alte forme de conjunctivită asociate alergiilor, 176

Conjunctivita infecțioasă, 176

Sindromul de ochi uscat, 176

Blefarita, 176

Conjunctivita toxică, 176

Rozaceea oculară, 176

Keratita, 176

Glaucomul cu unghi închis, 176

Tratament, 177

Evitarea alergenilor, 177

Farmacoterapie, 177

Antihistaminice, 177

Decongestionante, 177

Corticosteroizi intranazali, 178

Corticosteroizi sistemici, 178

Inhibitori de leucotriene, 178

Cromolina sodică, 178

Anticolinerigice, 178

Medicamente pentru simptome oculare, 178

Combinatii de medicamente, 179

Imunoterapia cu alergen, 179

Chirurgie, 179

Abordarea generală a tratamentului, 179

Rinita alergică, 179

Rinita non-alergică, 180

Considerații privind tratamentul la populații speciale, 180

Sarcina, 180

Vârșnici, 180

Indicații pentru trimiterea la specialist, 180

Concluzii, 181

Referințe bibliografice, 181

REZUMATUL CONCEPTELOR IMPORTANTE

- Incidența rinitei cronice a crescut semnificativ începând cu anul 2000, în special în țările dezvoltate.
- S-a demonstrat că rinita moderată până la severă are un impact negativ asupra performanței la locul de muncă și la școală, contribuind astfel în mod semnificativ la costurile financiare indirecte ale acestei boli.
- Aproximativ 50% până la 60% dintre pacienții cu rinită alergică au simptome asociate de conjunctivită alergică.
- Prezența rinitei are efecte semnificative asupra dezvoltării și severității altor afecțiuni, inclusiv astm, sinuzită, afecțiuni ale urechii medii și malocluzie dentară.

- Două dintre cele mai frecvente sindroame de rinită sunt rinita alergică și rinita idiopatică, iar diferențierea acestor două afecțiuni necesită o evaluare a imunoglobulinei E (IgE) specifice.
- Un subgrup restrâns de pacienți cu rinită pot avea simptome cauzate de mecanisme alergice strict localizate, fără dovezi sistemice ale IgE specifice.
- Deși rinita poate fi tratată în mod eficient cu o serie de medicamente, atât produse disponibile cu, cât și fără prescripție medicală, imunoterapia cu alergen rămâne singurul tratament care modifică evoluția bolii, capabil să producă îmbunătățiri pe termen lung în ceea ce privește simptomele nazale și reducerea cazurilor incidente de astm.

INTRODUCERE

Rinita cronică este o afecțiune din ce în ce mai frecventă, fiind recunoscută în prezent ca având un impact major asupra sănătății. Disfuncția nazală persistentă poate avea efecte semnificative asupra funcționării fizice și emoționale, ducând la absentarea de la școală și de la locul de muncă, la scăderea productivității lucrătorilor și la afectarea performanțelor școlare. În plus, inflamația nazală cronică poate agrava sau poate contribui la dezvoltarea altor afecțiuni semnificative, inclusiv astm, rinosinuzită și afecțiuni ale urechii medii. Progresele recente privind înțelegerea actuală a mecanismelor patogenice ale rinitei oferă informații-cheie pentru dezvoltarea unor noi tratamente, inclusiv noi terapii imunologice. Acest capitol prezintă o imagine de ansamblu asupra epidemiologiei, diagnosticului, fiziopatogeniei și tratamentului rinitei și al conjunctivitei alergice și non-alergice.

PERSPECTIVĂ ISTORICĂ

John Bostock a fost un medic englez care a acuzat simptome de „catar de vară” în fiecare lună iunie, încă din copilărie. În 1819 a descris pentru prima dată simptomele acestei noi boli, care includeau congestie nazală, strănut și oboseală, despre care el credea că sunt provocate de căldura epuizantă a verii. În 1859, Charles Blackley, care suferea, de asemenea, de această afecțiune recurentă, s-a convins că polenul era asociat cu apariția acestor simptome nazale din timpul verii și că acestea erau cel mai probabil cauzate de o toxină. În volumul său din 1873, „Cercetări experimentale asupra cauzei și naturii *Catarrhus Aestivus*” (*Experimental Researches on the Cause and Nature of Catarrhus Aestivus*), a raportat rezultatele primei provocări intranasale cu polen de iarbă de secară și a remarcat apariția imediată a rinoreei abundente, urmată de obstrucție nazală.¹ Apoi a realizat prima încercare de imunoterapie cu polen prin aplicarea repetată a granulelor de polen pe pielea sa cu abraziuni, care nu a fost eficientă. În 1911, Noon a publicat primul studiu fundamental al imunoterapiei cu extract de polen de graminee.² În urma acestui studiu, injecțiile cu extract de polen de graminee au fost acceptate ca tratament important pentru rinita sezonieră, iar în 1954, Augustin a prezentat primul studiu dublu-orb controlat cu placebo privind injectarea cu extract de polen pentru a-i demonstra eficacitatea.³

EPIDEMIOLOGIE

Incidență și prevalență

Creșterea prevalenței bolilor alergice a început să atragă atenția epidemiologilor la sfârșitul anilor 1980. Studiul Internațional al Astmului și Alergiilor în Copilărie (ISAAC) a fost inițiat pentru a stabili prevalența bolilor alergice la 257.800 de școlari cu vârstă între 6 și 7 ani și la 463.801 copii cu vârstă între 13 și 14 ani, folosind chestionare standardizate și validate.⁴ Ratele de prevalență a rinitei colectate din toate centrele au variat între 0,8% și 14,9% (mediană, 6,9%) la copiii de 6-7 ani și între 1,4% și 39,7% (mediană, 13,6%) la cei de 13-14 ani.⁴ Cele mai mari rate de prevalență a rinitei au fost observate în zone din Europa de Vest, America de Nord și Australia, iar cele mai mici rate au fost observate în zone din Europa de Est și Asia Centrală și de Sud. Analizele selective au arătat că ratele de prevalență au crescut, înregistrându-se rate de prevalență pe parcursul a 12 luni între 1,8% și 24,2% la copiii

CASETA 8.1 Factori care influențează apariția rinitei alergice

Risc crescut

- Sexul feminin
- Poluarea aerului cu particule
- Fumatul în timpul sarcinii

Risc scăzut

- Număr crescut de frați și surori
- Expunerea la polen de graminee
- Mediul de fermă
- Dieta mediteraneeană

cu vârsta de 6-7 ani (mediană, 8,5%) și între 1,0% și 45% (mediană, 14,6%) la cei de 13-14 ani⁵; aceste constatări au indicat în mod concludent că prevalența rinitei a crescut într-o perioadă relativ scurtă de timp, cu precădere în țările occidentalizate cu un nivel de trai mai ridicat. Într-o analiză a unui subgrup format din 2.810 copii din Germania urmăriți de la vârsta de 9-11 ani până la vârsta de 15-18 ani⁶, incidența rinitei alergice a crescut de la o rată inițială de 7%, la 14%. Aceste date longitudinale oferă dovezi convingătoare că incidența rinitei alergice crește semnificativ pe măsură ce copiii trec de la copilărie la adolescență. O serie de expuneri în copilăria timpurie pot duce la creșterea riscului de a dezvolta rinită (Casetă 8.1).

Din punct de vedere istoric, datele disponibile privind epidemiologia rinitei cronice la adulți sunt mult mai limitate. Pe baza datelor colectate de la 15.394 de adulți cu vârste cuprinse între 20 și 44 de ani, în cadrul *European Community Respiratory Health Survey I* (ECRHS I), prevalența rinitei alergice a variat de la 4,6% în Oviedo, Spania, la 31,8% în Melbourne, Australia.⁷ În cel mai recent studiu al *National Health and Nutrition Examination* (NHANES) din SUA, desfășurat între anii 2005 și 2006, prevalența rinitei pe parcursul a 12 luni pentru întreaga cohortă a fost de 23,5%, atingând o valoare maximă de 31,3% la pacienții cu vârste cuprinse între 40 și 49 de ani.⁸ Din întregul grup, 24% au avut rinită sezonieră și 10% rinită perenă⁽ⁱ⁾.

Calitatea vieții și impactul economic

Studiile extinse bazate pe populație au arătat că rinita cronică afectează semnificativ calitatea vieții din punctul de vedere al sănătății. Chestionarele care se axează pe calitatea generală a vieții (precum se utilizează în studiul *SF 36 Health Survey*) au demonstrat scăderi semnificative în ceea ce privește funcționarea fizică, nivelul de energie, percepția generală a stării de sănătate, funcționarea socială, emoțiile, sănătatea mintală și pragul de durere la pacienții cu rinită alergică perenă moderată până la severă, comparativ cu subiecții de control.⁹ Lipsa somnului poate juca un rol esențial în determinarea calității vieții, deoarece poate duce la fatigabilitate în timpul zilei și la scăderea capacității de concentrare la școală, afectând procesul de învățare.¹⁰

De asemenea, chestionarele privind calitatea vieții au arătat că rinita cronică poate influența starea de dispoziție și funcția cognitivă. Studiile efectuate în timpul și după sezonul alergic relevă

⁽ⁱ⁾ Conform Ghidului ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) 2008, rinita alergică se clasifică în: rinită alergică intermitentă (simptome prezente în mai puțin de 4 săptămâni consecutiv sau mai puțin de 4 zile/săptămână) și persistentă (simptome prezente în mai mult de 4 săptămâni consecutiv sau mai mult de 4 zile/săptămână) (N. tr.).