

# Factori de risc, priorități și perspective în bolile alergice și respiratorii cronice

## *Risk factors, priorities and perspectives in allergic and chronic respiratory diseases*

Șef Lucr. Dr. Poliana Mihaela LERU, Prof. Dr. Dumitru MATEI

Disciplina Medicina de Familie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

### REZUMAT

Articolul de față își propune o trecere în revistă a problematicii actuale a bolilor alergice și respiratorii cronice, din perspectiva indicatorilor epidemiologici, a factorilor de risc și a unor aspecte actuale privind abordarea clinică. De asemenea, am urmărit corelarea cu proiecte de cercetare multinaționale și abordarea actuală a acestei patologii la nivelul autorităților europene.

Alergiile respiratorii, în special rinita alergică și astmul bronșic, sunt boli cu prevalență în creștere în multe zone ale lumii, în special în țările dezvoltate, și care afectează în special copiii, adolescenții și grupele active de vârstă.

În prezent există o preocupare crescută la nivelul autorităților europene pentru identificarea și studierea factorilor de risc ai bolilor alergice și respiratorii cronice, pentru implicarea factorilor responsabili la nivel național în prevenirea acestora și pentru creșterea nivelului de educație și implicare a populației și asociațiilor de pacienți. În același timp, există un interes evident pentru creșterea fondurilor alocate cercetării în domeniul bolilor alergice, pentru demararea unor proiecte multinaționale de amploare și pentru integrarea rezultatelor cercetării în practica medicală.

Programul de prevenire a astmului și a alergiilor (Prevention of Asthma, Prevention of Allergy – PAPA), coordonat de către Centrul de Colaborare OMS pentru Astm și Rinită, din Montpellier, reprezintă unul dintre proiectele europene cele mai importante de prevenire a astmului și a altor boli alergice, ținând cont de severitatea acestora și de particularitățile fiecărei țări.

**Cuvinte cheie:** alergii respiratorii, cercetare, factori de risc, priorități

### ABSTRACT

The aim of this paper is to review the actual problematic of allergic and chronic respiratory diseases, from point of view of prevalence, risk factors, and some clinical aspects, as well as correlation with research projects and priorities at european authorities level. Respiratory allergies, mainly allergic rhinitis and asthma, have increasing prevalence worldwide and predominantly affect children and active young people.

There is an increasing interest of european authorities for better understanding of risk factors of allergies and chronic respiratory diseases, for implication of national responsible and decision factors in elaborating preventive strategies, for improved education of population and collaboration with patients associations. It is generally accepted the need for increased financial allocation for research in allergology and for develop-

Adresă de corespondență:

Șef Lucr. Dr. Poliana Mihaela Leru, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, B-dul Eroilor Sanitari, nr. 8, București  
e-mail: polianaleru@yahoo.com

*ment of large multinational studies in this field, effective strategies are needed to reduce asthma and allergies burden in Europe and worldwide.*

*The project entitled Prevention of Asthma, Prevention of Allergy – PAPA, coordinated by WHO Collaborative Centre for Asthma and Rhinitis from Montpellier, France is one of the most important recent projects for implementation of cost-effective preventive policies of these diseases in many European countries.*

**Key words:** respiratory allergies, research, risk factors, priorities

**A**rticolul de față își propune o trecere în revistă a problematicei actuale a bolilor alergice și respiratorii cronice, din perspectiva indicatorilor epidemiologici, a factorilor de risc și a unor aspecte actuale privind abordarea clinică. De asemenea, am urmărit corelarea cu proiecte de cercetare multinaționale și abordarea actuală a acestei patologii la nivelul autorităților europene.

Bolile alergice în general și alergiile respiratorii în special reprezintă o problemă importantă pentru sistemele de sănătate din toată lumea, din perspectiva complexă a dinamicii epidemiologice, a factorilor de risc implicați, a costurilor și a consecințelor individuale și sociale.

Alergiile respiratorii, în special rinita alergică și astmul bronșic, sunt boli cu prevalență în creștere în multe zone ale lumii, în special în țările dezvoltate și care afectează în special copiii, adolescenții și grupele active de vârstă. Sunt boli complexe, cu impact sever asupra calității vieții, ducând la scăderea randamentului școlar și profesional și asociată numeroase complicații și comorbidități.

## PRIORITĂȚI ȘI PROIECTE EUROPENE

În prezent există o preocupare crescută la nivelul autorităților europene pentru identificarea și studierea factorilor de risc ai bolilor alergice și respiratorii cronice, pentru implicarea factorilor responsabili la nivel național în prevenirea acestora și pentru creșterea nivelului de educație și implicare a populației și asociațiilor de pacienți. În același timp, există un interes evident pentru creșterea fondurilor alocate cercetării în domeniul bolilor alergice, pentru demararea unor proiecte multinaționale de amploare și pentru integrarea rezultatelor cercetării în practică medicală.

Federația Europeană a Asociațiilor Pacienților cu Boli alergice și Respiratorii (EFA) constituită din 35 de asociații, cu peste 400.000 pacienți, din 22 țări, a lansat un apel, la începutul anului

2013, intitulat „Creșterea nivelului de conștientizare și îndepărtarea poverii alergiilor respiratorii în Europa” (Raise Awareness, Relieve the Burden of Respiratory Allergies în Europe) (1).

Obiectivele acestei acțiuni sunt: recunoașterea politică a importanței și gravității alergiilor respiratorii, promovarea programelor naționale de control al acestora, prioritizarea managementului și controlului alergiilor respiratorii, promovarea trainingului alergologic pentru personalul medical și îmbunătățirea diagnosticului precoce al bolilor alergice, corelarea asistenței medicale cu politicile de finanțare și îmbunătățirea calității aerului.

La nivelul Parlamentului Uniunii Europene a avut loc, în noiembrie 2012, un eveniment important, o dezbatere intitulată „Impactul diagnosticului precoce și al controlului bolilor respiratorii cronice asupra îmbătrânirii active și sănătății”, iar rezumatul acesteia a fost publicat în revista *Allergy* din mai 2013 (2). Dezbaterea a fost organizată de către Regiunea Languedoc-Roussillon din Franța, sub auspiciile conducerii Cipriote a Uniunii Europene din 2012, fiind continuarea priorităților enunțate de către conducerea poloneză din anul precedent (2011). Discursul inaugural a aparținut reprezentantului țării noastre, Claudiu Ciprian Tănăsescu, care a subliniat importanța conceptului de îmbătrânire activă și sănătoasă, ca parte a medicinei moderne, și nevoia implementării unor politici de sănătate concertate la nivelul Uniunii Europene (UE). Au participat peste 15 organizații, cele mai cunoscute fiind: Parlamentul European (PE), Președinția Cipriotă a Consiliului UE, Organizația Mondială a Sănătății (OMS), Societatea Europeană de Pneumologie (ERS), Academia Europeană de Alergologie și Imunologie Clinică (EAACI), Universitatea din Montpellier, Societățile Franceze de Alergologie și Pneumologie, asociații de pacienți (EFA).

Mesajele principale ale dezbaterii sunt următoarele:

1. Alergiile debutează la începutul vieții și sunt cauza multor boli cronice invalidante.

2. Principalii factori de risc ai bolilor respiratorii cronice sunt alergiile, fumatul, poluarea și substanțele chimice iritante, iar prevenirea acestora are rol important în controlul bolilor.

3. Cercetarea în alergologie poate contribui la îmbătrânirea activă și sănătoasă în special prin înțelegerea mecanismelor inflamației cronice, prevenirea și monitorizarea progresiei acesteia, definirea fenotipurilor de boală, transformarea cunoștințelor la nivel molecular în instrumente clinice.

Principalele concluzii ale dezbaterii au fost: definirea priorităților pentru proiecte ample de cercetare, inițierea unor studii epidemiologice naționale și internaționale și creșterea fondurilor alocate cercetării în domeniul bolilor alergice și respiratorii cronice.

Implicarea crescută a autorităților europene în prevenirea și îmbunătățirea asistenței medicale a acestor boli se reflectă în proiecte de cercetare de mare amploare și adoptarea unor strategii eficiente pe termen lung, aplicate în toate țările (3). Programul finlandez de prevenire a astmului, derulat între 1994-2004 și urmat de Programul pentru alergii, în curs de derulare (2008-2018) reprezintă un model european care a fost deja implementat în alte șapte țări, unde s-a obținut reducerea prevalenței astmului (4).

Programul de prevenire a astmului și a alergiilor (Prevention of Asthma, Prevention of Allergy – PAPA), coordonat de către Centrul de Colaborare OMS pentru Astm și Rinită, din Montpellier, reprezintă unul dintre proiectele europene cele mai importante de prevenire a astmului și a altor boli alergice, ținând cont de severitatea acestora și de particularitățile fiecărei țări (5).

## EPIDEMIOLOGIA ALERGIILOR RESPIRATORII

Prevalența bolilor alergice în general și a celor induse de aeroalergene în particular a crescut constant în ultimele decenii și continuă să crească. Se estimează că prevalența actuală este de aprox. 25%, ceea ce înseamnă că unul din patru europeni suferă o formă de alergie în cursul vieții, iar în 2040, prevalența va fi de 40% (6). Rinita alergică este cea mai frecventă alergie respiratorie, cu o prevalență de 25-30%, urmată de astmul bronșic, cu o prevalență medie cuprinsă între 8-12%, în funcție de zona geografică. Prevalența astmului la copii ajunge până la 20-30% în unele țări, fiind cea mai ridicată în Anglia, Australia și Noua Zeelandă. Prevalența astmului a crescut de peste 10 ori în ultimii 30 de ani (7).

În întreaga lume trăiesc peste 300 milioane de pacienți cu astm, iar în 2025 vor mai fi încă 100 de milioane. În Europa sunt peste 30 de milioane de astmatici (populația României și Bulgariei la un loc). (GINA Global Burden of Asthma 2004)

## ASTMUL BRONȘIC

Este cea mai frecventă boală cronică a copilului, iar astmul acut este cea mai frecventă urgență medicală a copilului și adultului tânăr. 10-20% dintre formele de astm sunt severe, cu mortalitate ridicată, în special la unele categorii de populație (ex. afroamericani). Atât astmul, cât și rinita alergică afectează semnificativ calitatea vieții, cresc absenteismul la școală și munca și reduc randamentul, ceea ce se numește prezenteism (8).

Prevalența astmului în România este estimată la 7-9%, ceea ce înseamnă peste 1 milion de astmatici.

Costurile îngrijirii astmului în general sunt ridicate, fiind estimate în prezent la peste 20 de miliarde de euro, cu o creștere estimată de 10 ori până în 2050. În același timp, fondurile alocate pentru cercetarea acestor boli sunt insuficiente, reprezentând 2-3% din fondurile pentru cancer și HIV/SIDA.

Cauzele creșterii prevalenței astmului sunt complexe, incluzând: poluarea de interior și de exterior, creșterea expunerii la aeroalergene, modificări climatice (încălzirea globală), stilul de viață occidental, modificări de dietă, sedentarismul, reducerea stimulării microbiene în primii ani de viață (teoria igienei).

Etiopatogenia astmului este complexă, fiind rezultatul interacțiunii dintre factori genetici (boala este de 5-6 ori mai frecventă la rudele de gradul I ale persoanelor cu astm) și factori de mediu, dintre care unii intervin la începutul vieții (9). Aceștia sunt: expunerea alergică (> 80% dintre copiii cu astm sunt sensibilizați la factori de mediu), durata sarcinii și unele complicații, fumatul matern, greutatea la naștere, prematuritatea, alimentația artificială. Alți factori de mediu intervin în copilărie, cum sunt: unele infecții virale (ex. virusul sincitial respirator), mediul de viață excesiv protejat față de infecții ușoare, obezitatea, sedentarismul și tipul de alimentație occidental (excesiv procesat).

Factorii trigger ai exacerbărilor astmului sunt: expunerea la aeroalergene, infecțiile respiratorii, efortul fizic și hiperventilația, condițiile meteorologice (ceața, frigul, vântul, umezeala), bioxidul de sulf, aspirină sau alte medicamente,

alimentele și aditivii alimentari, emoțiile puternice, fumatul. De asemenea, unele boli asociate, netratate, cum sunt rinita, sinuzita și boala de reflux gastro-esofagian pot exacerba sau complica astmul.

Astmul este considerat un grup heterogen de sindroame, cu caracteristici clinice, evolutive și terapeutice diferite, iar definirea fenotipului este importantă pentru prognosticul bolii.

Fenotipul reprezintă ansamblul caracteristicilor observate ale unui organism, rezultate din interacțiunea dintre factorii genetici și de mediu.

Endotipul reprezintă un subgrup al unei afecțiuni caracterizat prin mecanisme fiziopatologice distincte.

Diferențierea fenotipurilor este importantă atât pentru corelarea genotipurilor specifice cu manifestările clinice, cât și pentru dezvoltarea biomarkerilor caracteristici unor fenotipuri și introducerea unor terapii țintite (10).

Clasificarea fenotipurilor de astm se face după mai multe criterii:

1. clinice și fiziopatologice:
  - pattern de severitate: astm sever netratat, dificil de tratat, rezistent la tratament;
  - predispus la exacerbări (exacerbation prone);
  - cu limitare funcțională cronică.
2. după vârsta debutului – în copilărie (early onset asthma), la adult sau după vârsta de 65 ani (late onset asthma)
3. după factorii trigger specifici: aspirină și alte AINS, alergene de mediu, factori ocupaționali, menstre, efort, emoții
4. după tipul inflamației: eozinofilică, neutrofilică sau paucigranulocitară.

## **BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ (BPOC)**

Este a doua boală obstructivă pulmonară, după astmul bronșic, caracterizată prin limitarea fluxului aerian în căile respiratorii, limitare care este incomplet reversibilă.

Obstrucția căilor aeriene este de obicei progresivă și se asociază cu un răspuns inflamator anormal al plămânilor la particule nocive sau gaze, inflamația având un pattern caracteristic, diferit de cea din astm.

Se consideră în prezent că boala poate fi prevenită și tratată, cu condiția diagnosticării precoce și a prevenirii factorilor de risc. BPOC are consecințe extrapulmonare semnificative, care pot contribui la severitatea bolii la unii pacienți și permit caracterizarea unor fenotipuri clinice și terapeutice. (GOLD guidelines)

Este recunoscut faptul că BPOC este subdiagnosticată în toate stadiile, în special în cele incipiente și că cei mai mulți pacienți se prezintă la medic doar în momentul în care au pierdut deja peste 50% din funcția pulmonară.

Recunoașterea precoce a bolii ar putea încetini declinul funcției pulmonare și opri progresia bolii, în special prin îndepărtarea factorilor de risc și tratament susținut.

Prevalența BPOC a crescut progresiv în ultimii 10 ani și continuă să crească. Se estimează că peste 10% dintre adulții europeni au semne de limitare a fluxului aerian și peste 5% au semne clinice de boală. (European Lung White Book 2003)

Riscul dezvoltării BPOC în timpul vieții a fost analizat într-un studiu populațional longitudinal, efectuat în Canada, pe o populație de 13 milioane de locuitori cu vârsta peste 35 ani, urmăriți timp de 14 ani (1996-2000) și publicat în revista Lancet în 2011 (11). Rezultatul studiului a evaluat un risc de BPOC de 27,6%, respectiv unul din 4 indivizi, ceea ce reprezintă un risc mai mare decât cel pentru infarct miocardic, insuficiența cardiacă și cancer.

Mortalitatea globală prin BPOC este, de asemenea, în creștere. Dacă în 1990 BPOC a reprezentat a șasea cauză de deces din întreaga lume, în 2020 se estimează că BPOC va deveni a treia cauză de deces, cu aprox. 4,5 milioane de decese (12). Această mortalitate este depășită doar de boala cardiacă ischemică și bolile cerebrovasculare.

În România au fost înregistrate în anul 2006 un număr de 10.695 de decese din cauza BPOC, dar este probabil că mortalitatea datorată acestei boli este mai mare, o parte dintre decese fiind raportate de cauză cardiacă.

Factorii de risc pentru BPOC sunt în primul rând fumatul activ și de aceea combaterea fumatului reprezintă o prioritate pentru reducerea prevalenței acestei boli, în special în rândul tinerilor și al persoanelor mai susceptibile, cum sunt femeile. Alți factori de risc sunt expunerea la noxe respiratorii din mediul ocupațional, poluarea de interior și exterior și infecțiile respiratorii.

S-a dovedit că unii factori de risc pot interveni încă din primii ani de viață și pot induce un declin accelerat al funcției pulmonare la vârsta adultă, cu creșterea prevalenței BPOC. Acești factori de risc sunt: astmul matern sau patern, fumatul matern, astmul în copilărie, infecții respiratorii în copilărie (13).

Inflamația este mecanismul patogenic cheie din BPOC. Inflamația pulmonară subiacentă și

consecințele patologice ale acesteia pot explica simptomele, tulburările funcționale și complicațiile BPOC. Inflamația este prezentă în toate stadiile BPOC, iar inflamația sistemică este de asemenea frecventă, în special în unele fenotipuri de boală.

Inflamația sistemică persistentă de intensitate redusă în stadii incipiente de BPOC se asociază cu invaliditate generală progresivă și diverse complicații sistemice. Cele mai frecvente dintre acestea sunt: cașexie, atrofie și slăbiciune musculară, status nutrițional deficitar și IMC redus, boli cardiovasculare, diabet zaharat, osteoporoză, anemie, depresie.

BPOC crește riscul decesului prin alte boli. S-a dovedit că pacienții cu BPOC au o probabilitate de 2-5 ori mai mare de a deceda din cauza bolilor cardiovasculare, față de persoanele care nu au BPOC (14). 25-55% dintre decesele pacienților cu BPOC sunt datorate bolilor cardiovasculare și accidentelor vasculare cerebrale. De asemenea, BPOC se asociază cu risc crescut de cancer pulmonar și cu reducerea supraviețuirii pacienților cu cancer pulmonar.

Riscul diabetului zaharat de tip 2 este aproximativ dublu la femeile care au BPOC, iar riscul complicațiilor cronice crește semnificativ dacă acestea continuă să fumeze.

Obiectivele managementului BPOC sunt: ameliorarea simptomelor, prevenirea progresiei

bolii, îmbunătățirea toleranței la efort, îmbunătățirea stării de sănătate, prevenirea și tratarea complicațiilor, prevenirea și tratarea exacerbărilor și scăderea mortalității (GOLD guidelines).

Renunțarea la fumat reprezintă cel mai eficient mod de a reduce riscul apariției BPOC și de a încetini declinul funcției pulmonare, reducând în același timp mortalitatea prin cancer pulmonar, boli cardiovasculare și alte comorbidități.

## CONCLUZII

Boliile alergice și respiratorii cronice, în special astmul bronșic și BPOC reprezintă o categorie importantă de boli cronice, cu prevalență în creștere, multipli factori de risc și consecințe majore pentru individ și societate.

În prezent există o preocupare crescută la nivelul autorităților europene pentru identificarea și prevenirea factorilor de risc ai acestor boli, care se reflectă în elaborarea unor strategii și proiecte de mare amploare. Principalele obiective ale acestora sunt: reducerea prevalenței bolilor alergice și respiratorii cronice, în special la copii și tineri, diagnosticarea precoce și tratarea eficientă, îmbunătățirea calității vieții pacienților și asigurarea îmbătrânirii active și sănătoase a populației, reducerea costurilor de îngrijire și a poverii pentru societate.

## BIBLIOGRAFIE

- EFA, disponibil la <http://www.efanet.org/about-efal>
- Impact of early diagnosis and control of chronic respiratory diseases on active and health ageing. A debate at the European Union Parliament. *Published Allergy* 68 (2013), 555-561.
- Samolinski B., Fronczak A., Kuna P., Akdis C.A., Anto J.M., Bialoszewski A.Z. et al.** Prevention and control of childhood asthma and allergy in the EU from the public health point of view: Polish presidency of the European Union. *Allergy* 2012 ; 67:726-731.
- Hahtela T., von Hertzen L., Makela M., Hannuksela M.** Finish Allergy Programme 2008-2018 – time to act and change the course. *Allergy* 2008; 63:634-645.
- Papadopoulos N.G., Agache I., Bavbek S., Bilo B.M., Braido F., Cardona V. et al.** Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Translat Allergy* 2012;2:21.
- Davos Declaration: Allergy as a global problem. *Published Allergy* 67(2012), 141-143
- Pearce N., Ait-Khaled N., Beasley R., Mallol J., Keil U., Mitchell E. et al.** Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007; 62:758-766.
- Cazzoletti L., Marcon A., Janson C., Corsico A., Jarvis D., Pin I. et al.** Asthma control in Europe: a real world evaluation based on an international population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1360-1367.
- Craig T.J.** Aeroallergen sensitization in asthma: prevalence and correlation with severity. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31:96-102.
- Wenzel S.E.** Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012; 18:716-725.
- Gershon A., Warner L., Cascagnette P. et al.** Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet* 2011; 378:991-96.
- Lopez A.D., Shibuya K., Rao C., Mathers C.D., Hansell A.L., Held L.S. et al.** Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27(2):397-412.
- Martino D.J., Prescott S.L.** Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease. *Allergy* 2010; 65:7-15.
- National Heart, Lung and Blood Institute. Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services. Public Health Service, National Institutes of Health, 2004.