

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**TEZĂ
DE
DOCTORAT**

**ABORDAREA WHEEZINGULUI ÎN
PRACTICA PEDIATRICĂ
A CABINETULUI
MEDICULUI DE FAMILIE**

REZUMAT

Conducător de Doctorat:
Profesor Universitar Dr. Iancu Emil PLEȘEA

Student-Doctorand:
Gheorghe Gindrovel DUMITRA

2015

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

<u>CUPRINS</u>	I
<u>ABREVIERI</u>	VI
<u>INTRODUCERE</u>	1
<u>STADIUL CUNOAȘTERII</u>	6
<u>CAPITOLUL I WHEEZINGUL LA COPIL DATE GENERALE</u>	7
<u>DEFINIȚIE</u>	8
<u>CLASIFICARE</u>	9
<i>Fenotipuri în funcție de aspectul temporal</i>	10
<i>Fenotipuri în funcție de durata wheezingului</i>	12
<u>CAUZELE WHEEZINGULUI</u>	14
<u>EPIDEMIOLOGIE</u>	17
<i>Astmul bronșic</i>	17
<i>Tuberculoza</i>	18
<u>CAPITOLUL II WHEEZINGUL LA COPIL ELEMENTE FUNDAMENTALE DE DIAGNOSTIC</u>	20
<u>MORFOPATOLOGIE</u>	21
<i>Astmul Bronșic</i>	21
<i>Tuberculoza</i>	21
<u>FIZIOPATOLOGIE</u>	23
<i>Astmul Bronșic</i>	23
<i>Tuberculoza</i>	24
<u>DIAGNOSTIC</u>	24
<i>Astmul bronșic</i>	25
<i>Tuberculoza</i>	32
<i>Alte afecțiuni însoțite de wheezing</i>	42
<u>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</u>	47
<u>OBIECTIVELE STUDIULUI</u>	48
<u>OBIECTIVUL GENERAL</u>	49
<u>OBIECTIVE SPECIFICE</u>	49

CAPITOLUL III MATERIAL ȘI METODE 50

<u>MATERIALUL STUDIAT</u>	51
<u>METODELE DE LUCRU</u>	52
<u>Constituirea loturilor</u>	52
<u>Direcții de analiză</u>	53
<u>Tipul de studiu</u>	53
<u>Parametrii evaluați</u>	54
<u>Algoritmul de culegere a datelor</u>	55
<u>Prelucrarea datelor</u>	56
<u>Interpretarea rezultatelor</u>	57
<u>Trasarea reprezentărilor grafice</u>	62

CAPITOLUL IV STUDIUL CONTEXTULUI CLINIC

GENERAL 63

<u>DISTRIBUȚIA GRUPURILOR ÎN LOTUL "CAZ"</u>	64
<u>PARTICULARITĂȚI ALE LOTULUI STUDIAT</u>	66
<u>VÂRSTA PACIENȚILOR</u>	67
<u>Distribuția în funcție de scala de vârstă clasică</u>	67
<u>Distribuția în funcție de scala de vârstă pentru wheezing</u>	69
<u>SEXUL PACIENȚILOR</u>	73
<u>ETNIA</u>	76
<u>MEDIUL DE PROVENIENȚĂ</u>	80
<u>VÂRSTA MAMEI LA NASTERE</u>	82
<u>NIVELUL EDUCAȚIONAL AL MAMEI</u>	86
<u>NIVELUL SOCIO-ECONOMIC AL FAMILIEI</u>	90
<u>STATUSUL FAMILIEI LA NASTERE</u>	93
<u>EXPUNEREA GRAVIDEI LA FUMAT</u>	96
<u>EXPUNEREA SUGARULUI LA FUMUL DE TUTUN</u>	99
<u>ALIMENTAȚIA COPILULUI ÎN PRIMELE 6 LUNI DE VIAȚĂ</u>	102
<u>ANTECEDENTE HEREDOCOLATERALE</u>	105
<u>COMORBIDITĂȚI RELEVANTE PENTRU DIAGNOSTIC</u>	107
<u>EXCESUL PONDERAL</u>	110

CAPITOLUL V STUDIUL GRUPULUI DE PACIENȚI CU ASTM BRONȘIC.....113

<u>INTRODUCERE</u>	114
<u>PARAMETRI CLINICI</u>	114
<u>Număr de episoade respiratorii înaintea confirmării diagnosticului de astm</u>	114
<u>Simptome asociate wheezingului la debut</u>	115
<u>PARAMETRI SPECIFICI</u>	116
<u>Durata wheezingului</u>	116
<u>Aspectul temporal al wheezingului</u>	117
<u>Fenotipul combinat</u>	117
<u>CORELAȚII ÎNTRE PARAMETRI</u>	119
<u>Comparația între fenotipuri de wheezing la grupul cu AB și restul lotului</u> <u>Caz</u>	119
<u>Corelația Vârstă – Etnie</u>	120
<u>CORELAȚIA VÂRSTA MAMEI – ETNIE</u>	121

CAPITOLUL VI STUDIUL GRUPULUI DE PACIENȚI CU TUBERCULOZĂ PULMONARĂ.....124

<u>PREZENTAREA CAZURILOR</u>	125
<u>Cazul 1</u>	125
<u>Cazul 2</u>	126
<u>Cazul 3</u>	126
<u>Cazul 4</u>	127
<u>ANALIZA GRUPULUI CU TBC</u>	129
<u>Ponderea wheezingului</u>	129
<u>Grupa de vârstă</u>	130
<u>Etnia</u>	131
<u>Statusul familiei la naștere</u>	131
<u>Nivelul de educație al părinților</u>	131
<u>Nivelul socio-economic</u>	131
<u>Antecedente heredocolaterale specifice</u>	131
<u>Comorbidități relevante pentru diagnostic</u>	131

<i>Simptome asociate wheezingului la debut</i>	132
<u>DISCUȚII</u>	132
<u>CAPITOLUL VII COMENTARII FINALE ASUPRA</u>	
<u>REZULTATELOR OBTINUTE</u>	137
<u>VALOAREA APLICATIVĂ A STUDIULUI</u>	138
<u>PERSPECTIVE DE CERCETARE</u>	140
<u>CONCLUZII</u>	144
<u>BIBLIOGRAFIE</u>	147

CUVINTE CHEIE

Wheezing, wheezing recurent, astmul bronșic, tuberculoza la copil.

STADIUL CUNOAȘTERII

INTRODUCERE

Datele din literatură tratează problema wheezingului disparat. Abordarea acestuia în resurse bibliografice de referință, uneori ca simptom, alteori ca semn, este destul de săracă dar semnificația sa din punct de vedere diagnostică este din ce în ce mai invocată. De-a lungul timpului, wheezingul a fost nominalizat ca simptom în bronșita astmatiformă, bronșiolită, astm bronșic sau alte situații mai rare. Prezent fie ca wheezing izolat sau însoțit de alte semne și simptome, plasat în context epidemiologic sau al condițiilor de viață în familie, a antecedentelor heredo-colaterale, a prezenței anumitor factori de risc, a cunoașterii datelor anamnestice și mai ales, a recunoașterii corecte a semnificațiilor informațiilor primite din partea familiei, el poate orienta uneori corect întreg demersul diagnostic și mai apoi cel terapeutic.

WHEEZINGUL LA COPIL DATE GENERALE

Tratatele de semiologie medicală vorbesc despre termenul de wheezing ca nefiind specific patologiei pediatrice, pentru a defini “un zgomot șuierător caracteristic care se aude numai la distanță și care apare numai în expir” [Bruckner, 2002]

Autori de referință vorbesc despre confuzia definițiilor aplicabile la copiii sub 6 ani deoarece foarte mulți dintre cei care vor fi diagnosticați după vârsta preșcolară cu astm bronșic au debutul episoadelor de wheezing la vârsta preșcolară. [Stoicescu and Pleșca, 2009].

Referindu-ne la grupul de vârstă sub 6 ani, din păcate datele din literatură folosite pentru a emite recomandări bazate pe calitatea dovezilor sunt foarte sărace. Grupurile de lucru constituite pentru a emite recomandări au luat în considerare evidențe de calitate redusă precum opinia experților sau prezentări de caz. Din acest motiv, abordarea wheezingului la copilul sub 6 ani este într-o continuă evoluție, recomandările putându-se modifica de la un ghid la altul [Brand et al, 2008].

În literatură, sunt descrise mai multe fenotipuri de wheezing [Brand et al, 2008].

În funcție de aspectul temporal, se descrie wheezingul episodic (viral) – wheezingul care apare în asociere cu episoade de infecții virale sugerate de aspectul clinic chiar cu semne și simptome discrete. În afara acestora, wheezingul dispare și wheezingul cu triggeri multipli – wheezingul cu discrete exacerbări chiar și între episoade infecțioase virale

În funcție de durată se descriu wheezingul tranzitoriu – simptomele debutează înainte de vârsta de 3 ani, pot fi identificate chiar și retrospectiv și dispar până la vârsta de 6 ani, wheezingul persistent – simptomele pot fi identificate chiar și retrospectiv și persistă peste vârsta de 6 ani, wheezingul cu debut tardiv – Simptomele debutează după vârsta de 3 ani. Acestea pot fi episodic sau wheezing cu triggeri multipli [Brand et al, 2008, Stoicescu and Pleșca, 2009]

Wheezingul poate fi întâlnit în multe afecțiuni în patologia pediatrică.

Cauzele frecvente sunt: astmul bronșic, reacții alergice sistemice, boala de reflux gastro-esofagian, infecțiile respiratorii, apneea obstructivă în somn.

Cauze rare sunt descrise: aspirația de corp străin, displazia bronhopulmonară, anomalii congenitale cum ar fi laringomalacia, fibroza chistică, și sindroame de imunodeficiență, disfuncțiile corzilor vocale, formațiuni tumorale benigne sau maligne, adenopatie sau de altă cauză [Stoicescu and Pleșca, 2009, Weiss, 2008].

Mai sus sunt prezentate principalele condiții acceptate și considerate valide de către literatura de specialitate. În anul 2009, pediatrii reunți la Viena în cadrul Congresului anual al European Respiratory Society concluzionau: „diagnosticul diferențial al wheezingului la copii ar trebui să includă, de asemenea, îngustarea căilor respiratorii de către o adenopatie compresivă în tuberculoză”. [Brand et al, 2011]. Introducerea tuberculozei respiratorii între bolile care se pot manifesta cu wheezing la copil nu este nouă. Despre această posibilitate vorbesc variați autori de-a lungul timpului care aduc în discuție și mecanismul de producere a wheezingului. [Daly et al, 1952] Pe lângă mecanismul compresiv sunt citate și perforația bronșică precum și leziunile endobronșice care constituie o altă cauză generatoare de wheezing [Lee et al., 2004]

Din punct de vedere epidemiologic, datele din literatură vorbesc despre faptul că cel puțin o treime din copii vor dezvolta un episod de wheezing în primii trei ani din viață. Procentul acestora ajunge la 50% până la vârsta de 6 ani. Cele mai frecvente episoade la copilul preșcolar sunt asociate cu infecțiile respiratorii și cu recurențele acestora. [Brand et al, 2008] Se estimează că povara afecțiunilor asociate cu wheezing la copilul preșcolar consumă circa 0,15% din bugetul total alocat sănătății în Marea Britanie [Stevens et al, 2003].

Autorii americani vorbesc despre faptul că între 25-30% dintre sugari vor dezvolta un episod de wheezing. Procentul se ridică la 40% la copii care împlinesc vârsta de 3 ani și la 50% la cei care au împlinit 6 ani [Weiss, 2008]. Într-un studiu realizat în statul Arizona, (studiul Tucson) s-a constatat că doar 51,5% dintre copii cu vârsta de 6 ani nu au prezentat nici un episod de wheezing. 19,9% au prezentat cel puțin un episod de afecțiune de tract respirator inferior care s-a manifestat și cu wheezing până la 3 ani dar nu au mai prezentat nici un episod de wheezing până la vârsta de 6 ani. 15% nu au prezentat nici un episod de wheezing până la 3 ani dar au prezentat cel puțin un episod până la vârsta de 6 ani și 13,7% au prezentat wheezing atât înainte de 3 ani cât și după 3 ani [Martinez et al, 1995].

WHEEZINGUL LA COPIL ELEMENTE FUNDAMENTALE DE DIAGNOSTIC

Pentru diagnostic, într-o primă etapă este necesară evaluarea copilului cu wheezing în context clinic. În funcție de modul de debut, brusc sau insidios, semne și simptome asociate (febră, stridor, semne de insuficiență respiratorie acută precum bătăi ale aripilor nazale sau retracția mușchilor intercostali, modificări ale caracterului wheezingului în funcție de poziție, prezența cianozei, sufocare, tuse cu sau fără expectorație, prezența de raluri subcrepitante, crepitante sau sibilante, zgomote cardiace anormale, etc) clinicianul orientează intervenția imediată în investigarea cauzei, de regulă după luarea măsurilor de prim ajutor acolo unde acestea se impun.

Astmul Bronșic. Diagnosticul de astm bronșic este foarte dificil în special la copii sub 5 ani iar criteriile de diagnostic se modifică în fiecare an.

Factori de risc - pot juca rol atât în favorizarea apariției astmului dar și în apariția crizelor. Putem cita: infecții – cel mai frecvent este implicat virusul sincițial respirator, rareori sunt implicate bacterii, fumatul - riscul de astm la sugarii cu mame fumătoare este de 4 ori mai mare, dieta – este binecunoscut rolul protector al alăptării. Există însă și factori de risc care sunt considerați factori favorizanți pentru dezvoltarea astmului bronșic din categoria celor alimentari, (tartrazina, alune), medicamente (aspirina, alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene), efortul fizic, poluarea atmosferică dar și poluarea microclimatului, statusul socio-economic, antecedentele heredocolaterale de atopie [GAMA, 2008].

Diagnosticul de astm la copii este unul dificil. Criteriile de diagnostic se referă la contextul clinic – dispnee paroxistică cu wheezing, teren atopic – rinita alergică, dermatita atopică, alergii alimentare digestive, manifestări atopice în familie, criteriul funcțional – obstrucție bronșică reversibilă sau terapeutic - răspuns eficient la tratament cu bronhodilatatoare de scurtă durată și corticosteroizi inhalatori [GAMA, 2008].

Dealtfel, toate ghidurile GINA precum și alte lucrări de specialitate abordează această temă în diagnosticul astmului la copilul preșcolar și diagnosticul astmului la copilul mai mare de 5 ani. Ghidul român de management al astmului tratează diagnosticul copilului mai mare de 5 ani la fel ca diagnosticul de astm bronșic al adultului. Acest aspect se datorează tocmai posibilităților diferite de a demonstra reversibilitatea obstrucției bronșice care se poate face doar prin test terapeutic la copilul sub 5 ani iar la copilul peste 5 ani pot fi folosite toate mijloacele tehnice disponibile adultului. Din acest motiv, pentru multă vreme s-a preferat a nu se folosi diagnosticul de astm la această categorie de vârstă [Bogdan et al, 2008].

Tuberculoza. În cazul copilului cu wheezing care provine dintr-o familie în care evoluează un caz de tuberculoză, se impune excluderea diagnosticului de tuberculoză Suspiciunea se ridică atunci când există context epidemiologic și alte semne clinice.

Se utilizează de regulă următorul algoritm diagnostic: Context epidemiologic/sursă, Tablou clinic sugestiv, IDR la PPD, Tablou radiologic și Examine paraclinice (diagnostic bacteriologic al TB) [Marica and Didilescu, 2011].

La un copil simptomatic, criteriul epidemiologic (contactul cu un caz bacilifer sau tușitor cronic) joacă un rol foarte important în diagnosticarea tuberculozei [Stoicescu and Crișan, 2006].

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

MATERIAL ȘI METODE

Lotul inițial de studiu a fost constituit din 1204 copii născuți în intervalul 01.01.1997 – 30.06.2014 care s-au aflat în evidența a două cabinete din localitatea Sadova în intervalul 2008-2015. Din acest lot inițial, folosind drept criteriu de selectare a cazurilor prezența wheezingului, au fost constituite, într-un prim pas, două loturi: **Lotul principal, numit "Lot Caz"**, care a inclus copii care au prezentat de-a lungul vieții cel puțin un episod de wheezing și **Lotul de control, numit "Lot Martor"**, care a inclus copii care nu au prezentat de-a lungul vieții nici un episod de wheezing.

Materialele obținute au fost din două surse de date diferite: (a) documentele de evidență primară medicală ale pacienților incluși în studiu și (b) fișa de evaluare a condițiilor de viață din ancheta socială a Consiliului local Sadova

Criteriile de includere pentru Lotul Caz au fost: pacienți de vârstă pediatrică născuți în intervalul 01.01 1997 – 30.06.2014, înscrși pe lista celor două cabinete de medic de familie din localitatea Sadova și aflați în evidența acestora în intervalul 2008-2015; pacienți care s-au prezentat la consultație având ca manifestare wheezingul în intervalul 2008-2015; pacienți care au avut în atecedente cel puțin un episod de wheezing. Ca și criteriu de includere pentru Lotul Martor, am folosit pacienți de vârstă pediatrică aflați în evidența celor două cabinete care nu au prezentat nici un episod de wheezing.

Criteriile de excludere s-au referit la pacienții ce au îndeplinit cel puțin unul din următoarele criterii: pacienți consultați în cabinet cu sau fără wheezing care nu sunt înscriși la cele două cabinete; pacienți de vârstă pediatrică aflați la un moment dat în evidență, dar născuți în afara intervalului selectat; pacienți aflați inițial în evidența cabinetelor în intervalul derulării studiului dar care s-au transferat la alte cabinete făcând imposibilă urmărirea acestora.

Studiul de față a fost unul de tip ”**Caz – Martor**”, și a avut două componente: **Componenta retrospectivă** care a inclus pacienții de vârstă pediatrică ce au suferit cel puțin un episod de wheezing până în anul 2008 și **Componenta prospectivă** care a inclus pacienții de vârstă pediatrică care s-au prezentat cel puțin o dată cu wheezing în cele două cabinete în intervalul 2008-2015

Din materialul de studiu au fost selectate date care au fost organizate în două seturi de parametri și introduse în calculator în fișiere de tip ”Baze de Date”.

Cele două seturi de parametri analizați au fost următoarele: **Parametri epidemiologici** (etnia, statusul familiei la naștere, nivelul educațional al mamei, nivelul social al familiei, expunerea gravidei la factori de risc precum fumatul activ sau fumatul pasiv, expunerea sugarului la factori de risc cu accent pe fumul de tutun, alimentația copilului în primele 6 luni de viață, parametri clinici, vârsta mamei la naștere, sexul pacientului, vârsta pacientului, excesul ponderal, vârsta la momentul confirmării diagnosticului, antecedente heredocolaterale specifice, număr de episoade respiratorii în ultimele 6 luni înaintea confirmării diagnosticului de către medici din alte specialități medicale, comorbidități relevante pentru diagnostic, simptome asociate wheezingului la debut) și **Parametri specifici** (durata wheezingului, aspectul temporal al wheezingului).

STUDIUL CONTEXTULUI CLINIC GENERAL

Distribuția cazurilor cu wheezing pe grupuri în funcție de diagnostic este următoarea: astm bronșic 69 cazuri (9,76% lot caz - 5,73% total), TBC cu wheezing la debut 3 cazuri (0,4% -0,24%), reacții alergice sistemice 59 cazuri (7,9% - 4,9%), apnee obstructivă în somn 6 cazuri (0,8% - 0,49%), infecții respiratorii cu wheezing 604 cazuri (81, 07% - 50,16%), BRGE 4 cazuri (0,53% - 0,3%).

Prevalența astmului în loturile aflate în studiu este de 5,73%. Raportându-ne la datele statistice observăm că cifra este inferioară cifrei de 8% considerată de unii autori ca cifră maximă. De altfel literatura de specialitate estimează o prevalență cuprinsă între 1 și 8%, intervalul fiind destul de larg [GAMA, 2008]. 61,8 % din copii aflați în urmărire au prezentat cel puțin un episod de wheezing.

Toți copiii provin de pe listele a doi medici de familie din localitatea Sadova și care, de asemenea provin în proporție de 95% din această localitate. Acest aspect oferă lotului câteva caracteristici care îl particularizează precum populație rurală, preponderent zonă agrară, număr crescut de populație beneficiară de venitul minim garantat; nivel redus educațional, expunere aproximativ omogenă la aceeași factori de mediu și influențe culturale, absența poluării aerului printre factori de risc posibili, accesibilitate crescută la medic pneumolog, context epidemiologic pentru tuberculoză, servicii medicale continue prin Centrul de Permanență Sadova, comportamentul profesional al celor doi medici implicați în studiu este relativ asemănător.

Raportându-ne la grupele de vârstă folosite în literatura de specialitate ca limite clasice de vârstă pentru definirea perioadelor copilăriei, am observat că intervalul în care se manifestă preponderent wheezingul indiferent de cauză este grupa de vârstă

de 1-3 ani adică în cea de copil mic (antepreșcolar) (358 de cazuri), iar majoritatea copiilor diagnosticați cu astm bronșic se regăsesc înainte de 3 ani (72,4%).

Raportându-ne la grupele de vârstă folosite în literatura de specialitate ca valori prag pentru evaluarea wheezingului am observat că acesta s-a manifestat ca prim simptom înainte de a împlini vârsta de 3 ani. La aproape jumătate din copiii care au prezentat de-a lungul copilăriei wheezing. Luând în considerare toți pacienții aflați în studiu rezultă faptul că pînă la vârsta de 3 ani, 30,31% au dezvoltat wheezing. Pînă la vârsta de 6 ani, 51,4% au avut cel puțin un episod de wheezing iar pînă la 18 ani 61,86 au dezvoltat wheezing.

A fost analizată distribuția în funcție de sex în loturile și grupurile studiate. În cercetarea noastră datele nu sunt semnificative statistic.

Analizând comparativ distribuția pe sexe se observă că sexul masculin este progresiv mai afectat la pacienții din lotul caz. Afectarea cea mai mare se întâlnește la pacienții care au prezentat wheezing în cadrul manifestărilor astmului bronșic.

Există studii care evidențiază diferențe etnice care rezultă mai mult din mediul din care provin, stilul de viață și caracteristicile economice [von Mutius, Hartert, 2013]. Lotul nostru prezintă caracteristica provenienței din același mediu rural dar cu influențe culturale și mai ales comportamentale.

Distribuția în funcție de etnie a pacienților incluși în lotul de studiu arată o distribuție preponderentă a etniei majoritare, raportul fiind aproape de 2/1.

Am constatat faptul că în grupul copiilor cu infecții respiratorii, cei care se nasc din etnia majoritară par să aibă un risc mai mare de a dezvolta wheezing izolat în copilărie comparativ cu copiii care provin din etnia romă, deci etnia romă poate fi considerată factor de protecție deoarece diferența este semnificativă statistic – OR = 0,7478; (95%CI 0,5809 – 0,9627); p = 0,0241 (<0.05).

Datele obținute arată că nu există o predispoziție bazată pe considerente etnice în ceea ce privește astmul bronșic dar dacă un copil de etnie roma prezintă wheezing este mai puțin probabil să fie doar un wheezing izolat.

Analizând afectarea în funcție de mediul de proveniență observăm că distribuția este aproximativ egală comparând lotul caz vs lotul control cu o ușoară deplasare a creșterii ponderii în mediul urban pentru grupul wheezing și nu poate fi considerat factor de risc deoarece diferența nu este semnificativă statistic

Analizând vârsta mamei la nașterea copilului, am observat faptul că în cazul copiilor născuți din mame cu vârsta peste 30 ani la naștere parametrul ar putea fi considerat un factor de protecție pentru apariția wheezingului la copil dar nu este semnificativ statistic

Vârsta cea mai mică a unei mame al cărui copil a dezvoltat wheezing este cea de 13 ani iar vârsta cea mai mare a unei mame al cărui copil a dezvoltat wheezing este cea de 42 ani, ambele extreme recrutându-se din grupul pacienților diagnosticați cu infecții respiratorii. Vârsta medie de apariție a wheezingului este comparabilă și foarte apropiată în cele 3 grupuri.

Din analiza statistică reiese faptul că nivelul de studii superioare ale mamei poate fi considerat un factor de risc pentru apariția wheezingului care este semnificativ statistic – OR = 1,9467; (95%CI 1,0043 – 3,7732); p = 0,0449 (<0.05). Pentru grupul cu astm bronșic, parametrul poate fi considerat un factor de risc deoarece este înalt semnificativ statistic – OR = 6,313559; (95%CI 2,6134 – 15,2525); scor Z = 4,095; $\chi^2 = 21,1952$; p = 0,000004 (<0.01). În cazul astmului bronșic chiar și nivelul de studii liceale poate fi considerat un factor de risc pentru astm bronșic care este semnificativ statistic – OR = 2,034954; (95%CI 1,0365 – 3,9954); scor Z = 2,064; $\chi^2 = 4,4054$; p = 0,035824 (<0.05). Dacă însă considerăm că și mamele cu studii universitare au și studii liceale, rezultatele din analiza statistică

arată faptul că parametrul care ia în calcul toate mamele absolvente de studii liceale poate fi considerat un factor de risc pentru astm bronșic care este înalt semnificativ statistic – OR = 3,3898; (95%CI 1,9164 – 5,996); p = 0,000012 (<0.01).

În timpul cercetării am emis mai multe ipoteze de lucru pentru a justifica această asociere:

- Ipoteza asocierii cu un alt factor de risc semnificativ sau nesemnificativ pentru acest grup populațional;
- Ipoteza accesului mai facil la servicii medicale, rezultatul constituindu-l astfel un supradiagnostic;
- Ipoteza unor influențe comportamentale în timpul gravidității și creșterii.

Nivelul socio-economic reprezintă unul dintre factorii de risc pentru dezvoltarea atopiei (GINA, 2015) în sensul în care un nivel socio-economic redus este un factor de risc. Nivelul socio-economic bun poate fi un factor de risc pentru apariția wheezingului – OR = 1,5496; (95%CI 1,1064 – 2,1704); p = 0,0108 (<0.05), a astmului bronșic – OR = 2,93; (95%CI 1,6275 – 5,3012); p = 0,000213 (<0.01) și pentru wheezingul izolat – OR = 1,43; (95%CI 1,0171 – 2,0294); p = 0,0397 (<0.05)

Din analiza ponderilor celor două extreme rezultă că atât nivelul redus dar mai ales nivelul socio-economic bun este mai frecvent întâlnit în grupul copiilor care au dezvoltat astm bronșic. Semnificație statistică are însă, surprinzător, nivelul socio-economic bun dar nu în sensul în care ar trebui să fie un factor protector ci dimpotrivă.

În susținerea acestor date putem invoca “ipoteza igienei”, care sugerează că păstrarea unei igiene cât mai precare determină dezvoltarea unui risc redus de apariție a bolilor alergice deci și a astmului bronșic [GAMA 2008].

Am constatat că nu există diferențe procentuale între lotul caz și lotul control în ceea ce privește statusul familiei la nașterea copilului.. Statusul legal al familiei nu poate fi considerat un factor de risc

Expunerea sugarului la fumatul pasiv atât în timpul sarcinii cât și în perioada de sugar, constituie unul din factorii de risc adjuvanți [Bogdan et al, 2008].

Expunerea mamei prenatal la fumul de tutun este asociată cu tulburări în dezvoltarea pulmonară la făt [GAMA, 2008]. Am constatat că expunerea gravidei la fumat atât ca fumat activ cât și ca fumat pasiv nu este un factor de risc semnificativ statistic pentru lotul wheezing și wheezing izolat însă pentru grupul copiilor cu astm bronșic, este un factor de risc înalt semnificativ statistic – OR = 2,7; (95%CI 1,5985 – 4,5714); p = 0,000138 (<0.01).

În timpul desfășurării consultațiilor la domiciliu am constatat de nenumărate ori existența fumului sau doar a mirosului de tutun. În timpul studiului am încercat să evaluăm impactul expunerii sugarului la fumul de tutun.

Din corelarea celor doi parametrii (expunerea gravidei la fumat și expunerea sugarului la fumul de tutun în perioada de sugar) rezultă faptul că în grupul copiilor cu astm bronșic, de 69 de cazuri, 42 de copii au fost expuși fumatului pasiv în primul an de viață și tot aceștia plus alți doi au fost expuși în perioada prenatală la fumatul pasiv sau activ al gravidei. Ca urmare, nu vom considera acest factor de risc.

Unul din factorii protectori pentru dezvoltarea atopiei o constituie alimentația naturală exclusivă în primele 6 luni de viață. Organizația Mondială a Sănătății afirmă că efectul protector al alimentației exclusive este evidențiat în cazul sugarilor care sunt alimentați exclusiv în primele 3 luni de viață [WHO, 2014].

Datele noastre confirmă datele din literatură dar nu sunt semnificative statistic datorită numărului mic de copii care sunt alimentați artificial în primul an de viață atât în lotul martor (23- 8,7%) cât și în grupul caz (6 - 5%).

Am constatat o repartiție egală a ponderii cazurilor de wheezing și wheezing izolat comparativ cu lotul de control analizând copii care prezintă antecedente heredocolaterale pozitive și nu poate fi considerat factor de risc rezultatul nefiind semnificativ statistic, însă au un risc mai mare de a dezvolta astm bronșic OR = 4,14; (95%CI 2,1954 – 7,8337); p = 0,000003 (<0.01).

În ceea ce privește astmul bronșic, datele noastre sunt corelate cu datele din literatură stabilind un risc ușor de identificat în cadrul anamnezei.

În timpul cercetării am identificat comorbidități pe care literatura de specialitate le citează ca fiind asociate cu atopia în general și în particular cu astmul bronșic. Acestea au fost: rinita alergică, conjunctivita alergică, dermatita atopică, urticaria.

Din analiza statistică reiese faptul că prezența asocierii cu alte afecțiuni atopice poate fi considerat un factor de risc pentru manifestarea wheezingului care este înalt semnificativ statistic – OR = 2,2415; (95%CI 1,7339 – 2,8976); p = 0,000..1 (<0.01), pentru astmul bronșic – OR = 10,89474; (95%CI 5,9198 – 20,0507); p = 0,00000..1 (<0.01) și pentru manifestarea wheezingului izolat – OR = 2,76; (95%CI 2,1431 – 3,575); p = 0,0001 (<0.01).

Excesul ponderal este un factor de risc asumat de literatură. În cercetarea noastră datele nu sunt semnificative statistic.

Absența semnificației statistice este posibilă datorită numărului mic de copii cu exces ponderal raportat la întreg lotul aflat în studiu sau în lotul de control. Doar 15,25% dintre copii din lotul de control prezintă exces ponderal.

STUDIUL GRUPULUI DE PACIENȚI CU ASTM BRONȘIC

Pentru grupul pacienților cu astm bronșic s-a impus o analiză separată a unora dintre parametrii epidemiologici, clinici și specifici precum și, mai ales, a corelațiilor dintre diferiții parametri care pot avea semnificație pentru practica medicală.

Evaluând numărul de episoade respiratorii înaintea confirmării diagnosticului de astm, am constatat că 21,74% dintre copii au prezentat 3 episoade respiratorii sugestive anterioare confirmării diagnosticului, 31,88% între 4-6 episoade și 46,38% mai mult de 6 episoade. Deoarece nu avem parametru de referință în lotul de control, acesta nu poate fi evaluat statistic.

Analizând simptomele asociate wheezingului la debut, am constatat faptul că tabloul clinic a fost dominat de triada febră, tuse, dispnee. Doar 17 cazuri reprezentând 24,7% au prezentat doar tuse seacă asociat wheezingului, un caz (1,44%) a prezentat doar dispnee și wheezing, 6 cazuri (8,7%) au asociat wheezing, tuse, dispnee și 45 (65,21%) au asociat alături de wheezing, tuse, dispnee și febra. Tusea a fost întâlnită asociată wheezingului în 98,55% din cazuri, dispneea în 75,36% iar febra în 65,21%

Literatura citează între simptomele care să constituie un semnal de alarmă aspectul particular în care se manifestă wheezingul, tusea, dificultăți la respirație, limitarea activității și predominanța nocturnă la care se adugă criteriul privind frecvența [GINA, 2015].

În cercetarea noastră am luat în calcul și febra deoarece pentru copilul mai mic de 5 ani, simptomele sugestive astmului debutează în special în context infecțios [GINA, 2015]. De altfel, febra s-a întâlnit în grupul nostru în special la această grupă de vârstă, din cele 45 de cazuri care au prezentat febră, 40 (88,8%) întâlnindu-se ca simptom înainte de 6 ani. Doar 5 copii (11,2%) cu vârsta mai mare de 6 ani care au prezentat febră la debut au fost diagnosticați cu astm bronșic.

Nici din cercetarea noastră nu reies date care să ne orienteze doar pe baza simptomatologiei, cât mai precoce către astm bronșic. În funcție de coloratura acestor simptome și asocierea cu celelalte elemente care susțin diagnosticul putem suspiciiona sau nu un copil cu wheezing ca fiind un debut de astm bronșic.

În demersul nostru am încercat clasificarea wheezingului în fenotipuri folosind recomandările actuale. Astfel, încadrarea în fenotipul de wheezing în funcție de durată este un demers dificil care nu este recomandat în practica curentă însă are valoare în cercetare putând fi folosit la analiza cohortelor populaționale. Clasificarea în funcție de aspectul temporal al wheezingului poate avea însă importanță clinică. [Brand et al, 2008].

Distribuția cazurilor diagnosticate cu astm bronșic în funcție de durata wheezingului arată că mai mult de jumătate dintre pacienți (53,62%) au fost încadrați în fenotipul „tranzitoriu”, 39,13 în fenotipul cu “debut tardiv” iar 7,24% în fenotipul „persistent”.

Clasificarea fenotipului astmului bronșic în funcție de aspectul temporal al wheezingului în cazul copiilor diagnosticați cu astm bronșic se observă că mai mult de jumătate (59,03%) au fost încadrați în fenotipul „wheezing cu triggeri multipli”. Un număr de 28 (40,57%) pacienți au putut fi încadrați în fenotipul „episodic (viral)” aceștia prezentând ca și caracteristică apariția exacerbărilor în contextul unor infecții virale și preponderent în timpul anotimpurilor reci.

STUDIUL GRUPULUI DE PACIENȚI CU TUBERCULOZĂ PULMONARĂ

În intervalul luat în studiu am întâlnit un număr de 4 pacienți diagnosticați cu tuberculoză pulmonară, ganglionară asociată sau nu cu pleurezie. În studiu am inclus 3 copii în grupul pacienților cu tuberculoză și unul în grupul de control având în vedere că nu a prezentat wheezing.

În debutul capitolului sunt descrise caracteristicile clinice ale celor patru cazuri incluse în studiu. Un caz clinic provine din lotul astm bronșic și prezintă wheezing în perioada de sugar asociat cu un contact strâns în familie cu tatăl bolnav de tuberculoză pozitiv în primele 3 luni de viață ale copilului și trei cazuri de tuberculoză pulmonară asociată cu wheezing.

Din analiza rezultă faptul că din cei patru pacienți cu tuberculoză, trei au avut ca manifestare în cadrul tabloului clinic și wheezingul, 3 cazuri au fost la sexul feminin,

Distribuția în funcție de sex a pacienților cu tuberculoză incluși în lotul de studiu arată predominanța sexului feminin, toate cele 3 cazuri de TBC cu wheezing s-au întâlnit la grupa de vârstă 1-3 ani. De asemenea, 2 din 3 pacienți provin din etnia romă, toți cei 3 copii copiii proveneau din familii neconstituite legal, dezorganizate cu nivel de educație al mamei cu studii primare (2 cazuri) sau cel mult gimnaziale (un caz) cu nivel socio-economic redus (3 cazuri). Toți cei 3 copii cu tuberculoză și wheezing au avut contact apropiat cu membrii ai familiei bolnave. Modalitatea de debut a tuberculozei în ceea ce privește simptomele asociate wheezingului nu a prezentat un pattern specific. Tusea seacă a fost elementul comun alături de wheezing.

Sugarul petrece un timp mai mare cu părinții sau ceilalți membri ai familiei creând astfel condițiile pentru un contact persistent cu sursele bacilifere. Aceste date se corelează și cu proveniența mai mare a copiilor din mediul rural care au fost diagnosticați, caracteristicile locuințelor din mediul rural cu un volum de aer mai mic decât cele din urban favorizând dezvoltarea bolii [Bulucea, 2006].

Este binecunoscut faptul că apariția tuberculozei la copil indică prezența unei surse de infecție în rândul contactilor acestuia, intrafamilială dar și la școală [Bulucea et al, 2006].

Ca urmare, într-un teritoriu cu incidență mare a tuberculozei, medicul de familie trebuie să prezinte o atenție sporită la copiii care prezintă simptome sugestive, printre care și wheezingul posibil a fi indus de tuberculoză.

Cazurile prezentate au evoluat în perioadele cu incidența maximă în localitatea Sadova. Cazul nr 1, în anul 2009 (incidența TBC în Sadova = 223,5‰000), cazul nr. 2 în anul 2007 (incidența TBC în Sadova = 236,3‰000), cazul nr. 3 în anul 2006 (incidența TBC în Sadova = 247‰000). De asemenea, cazul cu tuberculoză la copil fără wheezing a fost notificat în anul 2008.

De reținut, că anii 2006, 2007, 2008, 2009 reprezintă anii în care nr de cazuri noi în localitatea urmărită a avut valoarea cea mai mare din ultimii 10 ani. Acestea au provenit din familii în care a existat un caz sursă în contact intim, în 2 din situațiile de mai sus, pacienții prezentând complianță scăzută la tratament.

O atenție sporită trebuie distribuită către copiii care vin pentru prima oară din țări în care vaccinarea BCG este opțională, adresându-se doar grupurilor la risc.

COMENTARIILE FINALE ASUPRA REZULTATELOR OBȚINUTE

În demersul meu m-am concentrat pe clasificarea și evaluarea factorilor de risc care pot fi atribuiți cazului pediatric cu wheezing, stabilirea semnificației unora în cadrul grupului copiilor diagnosticați cu astm bronșic și pe evidențierea unei situații destul de rare dar extrem de importantă, cea a copilului cu tuberculoză.

Analizând impactul acestor factori de risc asupra întregului lot wheezing observăm că doar unul dintre aceștia se corelează înalt semnificativ statistic și anume asocierea cu alte comorbidități atopice și unul semnificativ statistic - nivelul socio-economic.

Am identificat factorii de risc care se corelează semnificativ statistic cu diagnosticul de astm bronșic și anume: Comorbidități relevante pentru diagnostic, Nivelul educațional al mamei - studii superioare, Antecedente heredocolaterale specific, Nivelul social al familiei – bun, Expunerea gravidei la fumatul activ sau pasiv și Expunerea sugarului fumului de tutun.

Analizând impactul acestor factori de risc asupra lotului wheezing izolat observăm că doar unul dintre aceștia se corelează înalt semnificativ statistic și anume asocierea cu alte comorbidități atopice și alți doi semnificativ statistic - nivelul social al familiei - bun și etnia.

Printre **perspectivele de cercetare** pentru viitor am identificat:

- Evaluarea în viitor, prin studii de cohortă în mod prospectiv, a influenței acestor factori de risc considerați semnificativi
- Demonstrarea ipotezei emise în cadrul acestei teze privind factorii care determină riscul copiilor născuți din mame cu studii superioare și a celor care provin din familii cu nivel socio-economic bun privind contactul tardiv cu alergenii.
- Continuarea cercetării pentru identificarea și apoi evaluarea intervențiilor propuse în cazul părinților cu studii superioare și nivel socio-economic bun astfel încât copiii născuți din astfel de familii să fie mai puțin predispuși la dezvoltarea terenului atopic;

- Studiarea în comunitatea locală a factorilor care împiedică aderența la tratamentul bronhodilatator.
- Identificarea celei mai potrivite soluții de monitorizare a administrării corecte a tratamentului bronhodilatator;
- Aplicarea adaptată și măsurarea celui mai potrivit instrument de monitorizare a copilului cu astm bronșic;
- Dezvoltarea unui ghid de management al wheezingului la copil.

CONCLUZII

La un copil cu wheezing, prezența în antecedentele personale de comorbidități relevante pentru diagnosticul de astm bronșic (rinită alergică, conjunctivită alergică, dermatită atopică, urticarie) reprezintă unul dintre indicatorii de orientare cei mai relevanți și cu cel mai mare grad de probabilitate;

Prezența în familie a unui istoric de afecțiuni atopice constituie un factor de risc înalt semnificativ pentru manifestarea wheezingului în general, în particular în grupul copiilor cu diagnostic de astm bronșic;

Proveniența copilului dintr-o familie cu nivel socio-economic declarat subiectiv de familie ca "bun" constituie un factor de risc pentru apariția astmului bronșic.

Nivelul de studii universitare și postliceale ale mamei se corelează înalt semnificativ cu riscul de astm bronșic iar nivelul de studii liceale se corelează semnificativ statistic într-o populație în care majoritatea covârșitoare a mamelor sunt cel mult absolvente de studii gimnaziale.

Expunerea copilului din perioada prenatală la fumul de tutun constituie un factor de risc pentru astmul bronșic înalt semnificativ care are și posibilitatea de a fi modificabil.

În loturile aflate în studiu s-a evidențiat păstrarea comportamentului părinților privind expunerea și a sugarului la fumul de tutun.

Nu a fost stabilită nici o diferență între manifestarea astmului bronșic în etnia romă comparativ cu etnia majoritară.

Prezența wheezingului asociat unei infecții respiratorii este mai frecvent întâlnit în etnia română decât în etnia rromă.

Într-o localitate sau regiune cu incidență crescută a tuberculozei, pentru un copil care prezintă wheezing, aflat în contact apropiat cu un pacient cu tuberculoză, este foarte importantă excluderea mai întâi a cauzei bacilare. Acest aspect e cu atât mai important cu cât vârsta copilului este mai mică;

În cazul copiilor născuți în țări din Uniunea Europeană care nu au fost vaccinați BCG, este importantă recuperarea acestora cât mai rapidă pentru a preveni formele severe de tuberculoză precum miliara și meningita tuberculoasă.

În fața unui copil cu wheezing, proveniența dintr-o zonă cu nivel socio-economic bun și studii avansate ale mamei pledează pentru astm bronșic, pe când proveniența unui copil din familii cu nivel socio-economic redus, familii neconstituite legal și context epidemiologic sugestiv, obligă medicul de familie să excludă tuberculoza.

În lotul aflat în studiu am constatat diferențe față de datele din literatură cauzate de particularitățile lotului. Pentru un medic de familie, mai ales din mediul rural, e important să cunoască particularitățile grupului populațional avut în grijă pentru a lua cea mai bună decizie diagnostică..

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Bogdan MA, Bumbăcea D. et al. Astmul. Pneumologie, Editura Universitară Carol Davila București 2008,233-224
2. Bogdan MA, Bumbăcea D. et al. Tuberculoza pulmonară, Pneumologie, Editura Universitară Carol Davila București 2008;133-167
3. Brand PLP, Ratjen F and al. Paediatrics in Vienna. ultima accesare 26 11 2011. <http://erj.ersjournals.com/content/35/5/1172.full>.
4. Brand PLP., Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA and al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. Eur Respir J, 2008, pg. 32: 1096-1110.
5. Bruckner I.I., Semiologie Medicală. Editura Medicală 2002
6. Bulucea D, Bulucea C, Roșca A. Tuberculoza pulmonară la sugar și copilul mic. Medicina Modernă, 2006, vol. XIII; nr.5: 257-262
7. Bulucea D, Stănescu L, Bulucea C, Dinescu S. Tuberculoza sugarului mic. Medicina Modernă, 2006, vol. XV; nr.3: 146-149
8. Daly JF, Brown DS and al. Endobronchial Tuberculosis in Children. <http://journal.publications.chestnet.org/>, 1952, ultima accesare 17 12 2012. <http://journal.publications.chestnet.org/data/Journals/CHEST/21224/380.pdf>.
9. Ghid GAMA, Ghid actualizat pentru managementul astmului. [http://www.srp.ro/download/GAMA\[1\].pdf](http://www.srp.ro/download/GAMA[1].pdf). 2008 Revision:. ultima accesare 2015.
10. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://www.ginasthma.org>. 2006 Revision:. ultima accesare 2011.
11. GINA Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://www.ginasthma.org>., 2015 Revision:. ultima accesare 2015.
12. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Holgate ST, Arshad SH. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. Eur Respir J, 2003;22(5):767–771
13. Lee YH, Sin KN, et al. Endobronchial tuberculosis simulating bronchial asthma. Singapore Med J, 2004, pg. vol 45(8): 390-393.
14. Lynch SV, Wood RA et al. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014, Volume 134 , Issue 3 , 593 - 601.e12
15. Marica C, Didilescu C, Tănăsescu M, Murgoci G, Arghir O. Tuberculoza copilului in Compendiu de tuberculoză. 2011, Editura Curtea Veche, 5; 113-137
16. Martinez F. Clinical features of the wheezy infant. In: Martinez F, Godfrey S, editors. Wheezing disorders in the preschool child. New York: Martin Dunitz; 2003. pp. 55-72
17. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med, 1995, pg. 332(3):133–138.
18. Stevens CA, Turner D, Kuehni CE, Couriel JM, Silverman M. The economic impact of preschool asthma and wheeze. Eur Respir J, 2003; 21:1000–1006

19. Stoicescu P, Pleșca D. Wheezingul recurent la copilul cu vârsta mai mica de 6 ani. [www.medability.ro. www.medability.ro/pdf/wheezingul_recurent.pdf](http://www.medability.ro/pdf/wheezingul_recurent.pdf). 2009. [Citat: 16 12 2012.]
20. Stoicescu P., Crișan M., Macri A., et al. Ghidul pentru diagnosticul și tratamentul tuberculozei la copii, sub egida Institutului Național de Cercetare-Dezvoltare în Sănătate București (INCDSB), Public H Press București, 2006,
21. Weiss LN. The diagnosis of wheezing in children. *Am Fam Physician*, 2008, 1109-1114, Vol. 77(8).
22. WHO. Exclusive breastfeeding for six months best for babies everywhere, Statement 15 January 2011. http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/breastfeeding_20110115/en/, ultima accesare decembrie 2015
23. WHO. The Global Asthma Report 2014. <http://www.globalasthmareport.org/burden/burden.php>, ultima accesare decembrie 2015