

## FACTORI DE RISC PENTRU WHEEZING RECURENT (WR) LA COPILUL MIC

Dr. Emanuela Arganisciuc, Dr. M. Colța, Dr. Ileana Ioniuc, Dr. Monica Alexoe,  
Dr. Alina Murgu, Conf. Dr. Aurica Rugină, Prof. Dr. Stela Goția  
*Clinica II Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași*

### REZUMAT

**Obiectiv.** Evaluarea anamnestică, clinică și paraclinică a principalilor factori predictivi pentru apariția WR la vârstă mică.

**Metodă.** Au fost incluși în studiu 387 de copii internați pentru prezența de wheezing și tuse, aplicându-se o schemă complexă de explorare pentru depistarea factorilor de risc ai wheezing-ului recurent și conturarea diagnosticului.

**Rezultate.** Principalii factori de risc pentru wheezing-ul recurent identificați în studiu, în ordinea frecvenței, au fost: sexul masculin (65,37%), vârsta mică la debut (62,27% sub 2 ani), mediul urban (56,04%), debutul simptomatologiei în perioada de iarnă (48,32%), infecțiile respiratorii frecvente (39,01%), alimentația artificială (37,08%), fumatul pasiv (25,58%), manifestările alergice asociate (17,05%), atopia familială (16,53%), sensibilizarea alergică (11,11%).

**Concluzii.** Diagnosticul de wheezing recurent postbroșiolitic neînsoțit de atopie familială sau personală a fost cel mai frecvent, istoricul fiind dominat de infecția virală la vârsta de sugar și expunerea la fum de țigară. Sexul masculin a fost dominant ca frecvență la toate grupele de vârstă. Ancheta alergologică familială pozitivă și manifestările alergice asociate cu wheezing-ul recurent dovedesc existența debutului precoce al alergiei respiratorii. Prezența wheezing-ului recurent impune o dispensarizare specială, mai ales la cei atopici, datorită riscului crescut de inflamație cronică alergică în căile respiratorii.

**Cuvinte cheie:** wheezing recurent, copil, factori de risc, atopie

### INTRODUCERE

Studiile populaționale arată că aproximativ o treime dintre copii prezintă cel puțin un episod de wheezing până la vârsta de 3 ani, iar prevalența cumulată a wheezing-ului se apropie de 50% până la vârsta de 6 ani. (1,2)

Motivația studiului: identificarea factorilor ce fac diferența dintre boala persistentă și o largă paletă de boli manifestate prin wheezing tranzitor este importantă pentru îmbunătățirea managementului astmului bronșic (AB) la copil.

Obiectivele cercetării: identificarea principalilor factori predictorii pentru apariția wheezing-ului recurent (WR) la copilul mic; departajarea WR atipic de cel tipic și încadrarea etiopatogenetică a WR tipic.

### MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul este de tip retro-prospectiv, de cohortă, efectuat pe un lot de 387 de pacienți diagnosticați cu WR în Clinica II Pediatrie a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, Iași, în perioada 2005-2011. Criteriile de includere: cel puțin 3 episoade de wheezing în interval de 6 luni, însoțit de tuse, cu sau fără febră. Protocolul de analiză a cuprins:

- variabile familiale – istoricul familial de AB/manifestări alergice/boli pulmonare cronice/altă patologie;
- variabilele pre- și perinatale – greutatea la naștere, reanimarea la naștere;
- variabilele postnatale – alimentația în primele 6 luni, condițiile de viață vizând factorii de risc cunoscuți ai WR, patologia asociată;

Adresa de corespondență:

Dr. Emanuela Arganisciuc, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, Str. V. Lupu Nr. 62-64, Iași  
e-mail: emushia@yahoo.com

- investigații: determinarea markerilor evoluției unei infecții, radiografie pulmonară, explorări cardiologice, pH-metrie esofagiană, iontoforeză, evidențierea cotininei urinare (metabolit al acidului isonicotinic), imunogramă, teste alergologice (IgE totale/specifice și testări cutanate pentru alergeni alimentari și aeroalergeni).

Pacienții incluși în studiu au fost grupați în loturi – Tabelul 1.

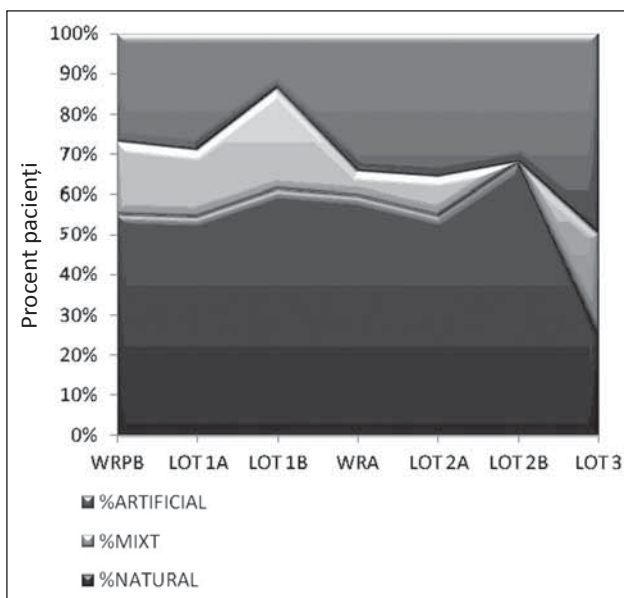
**TABELUL 1.** Repartiția pacienților pe loturi în funcție de diagnosticul conturat

Lot	Nr.	Criterii de includere
LOT 1	312	Wheezing recurent post-bronșiolitic (WRPB)
LOT 1A	268	WRPB fără atopie familială sau personală
LOT 1B	44	WRPB cu risc atopic
LOT 2	67	WR atopic
LOT 2A	42	WR atopic ca primă manifestare a alergiei respiratorii
LOT 2B	25	WR atopic și manifestări alergice asociate (dermatită atopică, rinită alergică)
LOT 3	8	WR asociat altor entități clinice

### REZULTATE

La momentul luării în evidență:

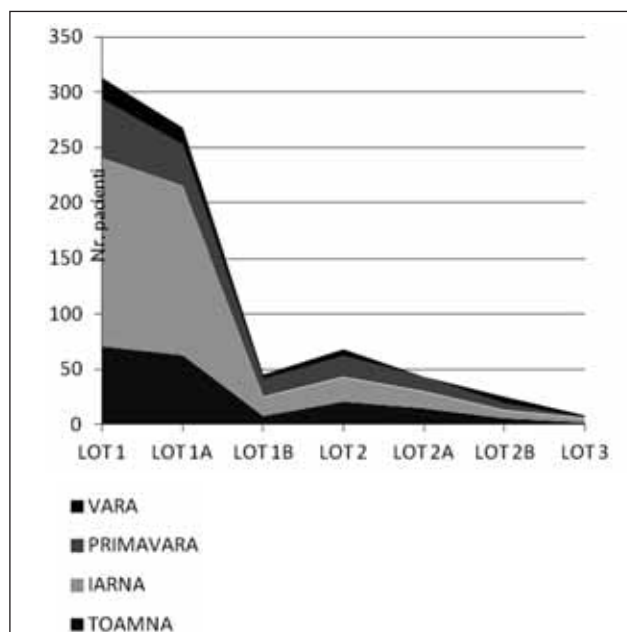
- Sexul masculin (65,37%) a dominat în toate loturile, în lotul 1 (72,75%) și 2 (59,70%), OR (95%CI) fiind de 2,16 și respectiv 1,48 la copiii cu WRPB, respectiv WR atopic.
- 241 de bolnavi (62,27%) au aparținut grupei de vârstă 0-2 ani, cu debut al bolii sub vârsta de 1 an în majoritatea cazurilor.
- 56,04% dintre cazuri au provenit din mediul urban, iar 43,96% din mediul rural.
- Majoritatea copiilor investigați (77,77%) s-au situat în limite normale din punct de vedere al greutății la naștere. 16 copii au fost reanimați la naștere, în rate egale în lotul 1 și 2.
- Tipul alimentației în primele 6 luni de viață a fost evaluat anamnestic (Fig. 1).
- Patologia asociată (Fig. 2): infecțiile de tract respirator au fost frecvente în lotul WRPB, iar dermatita atopică și rinita alergică au predominat în cadrul lotului de WR atopic.
- Manifestarea recurențelor de wheezing a fost mai frecventă în sezonul rece (Fig. 3).
- Cotinina urinară a fost pozitivă la un număr de 99 copii – 25,58% dintre copii au fost expuși fumului de țigară, proporțiile fiind apropiate la nivelul subgrupurilor, cu o frecvență ușor mai mare (28,35%) la nivelul lotului 2 – WR atopic.



**FIGURA 1.** Alimentația în primele 6 luni de viață



**FIGURA 2.** Patologia asociată manifestărilor de WR



**FIGURA 3.** Repartiția loturilor în funcție de perioada de debut

- Expunerea la mușcări a fost raportată anamnestic în 9 cazuri (4,41%), iar la alți

alergeni (praf, animale, gândac de bucătărie) în 36 cazuri (9,32%).

- Patologia membrilor familiei a fost raportată ca: AB – 34 cazuri (8,78%); manifestări alergice – 30 cazuri (7,75%); boli pulmonare – 8 cazuri (2,06%); patologie diversă – 37 cazuri (9,56%).
- Sensibilizarea alergică a fost prezentă la 43 pacienți (64,1791%) din lotul de WR atopic.

## DISCUȚII

Copiii sub vârsta de 2 ani reprezintă o grupă de risc pentru WR: bronhospasmul, edemul mucoasei și acumularea excesivă de secreții au un efect obstructiv mai pronunțat pe căile aeriene de dimensiuni mai mici. În prima decadă de viață, atât WR, cât și diagnosticul de AB sunt mai comune la băieți, incidența cumulată fiind similară cu datele din literatură (3). Motivele pentru diferența de prevalență a WR și AB în funcție de sex rămân însă neclare. Prevalența mai mare a wheezing-ului recurent la băieți ar putea fi atribuită debutului simptomatologiei, mai precoce în cazul sexului masculin, ceea ce duce la o adresabilitate mai mare față de medic, cu mai multe oportunități de diagnosticare în primii ani de viață (3).

Prevalența mai mare a WR în mediul urban față de cel rural ar putea fi explicată prin gradul de instruire al părinților și adresabilitatea crescută la medic în mediul urban, dar și prin gradul de poluare determinat de industrializare și trafic rutier, expunerea la poluanți gazoși sau particulați crescând reactivitatea bronșică. Lipsa posibilităților de determinare a nivelului de poluare în mediul de proveniență al pacienților și la momentul prezentării simptomatologiei reprezintă o limitare a studiului de față.

Asocierea între expunerea la fum de țigară și wheezing-ul precoce a fost bine documentată în diverse studii (6) și a fost observată și în acest studiu, în pofida numărului relativ mic de copii expuși. Expunerea timpurie la fumul de țigară poate avea consecințe pe termen lung asupra dezvoltării hiperreactivității bronșice și alergiei respiratorii. Prezența cotininei în urina a 99 cazuri de WR constituie un semnal alarmant privind impactul acestui factor de risc. Este necesară o campanie susținută de reducere a expunerii copiilor la fumul de țigară.

Istoricul familial de AB și alergie (16,53% cazuri), cu frecvența mai mare în cadrul lotului 1B și lotului 2, indică o predispoziție genetică pentru persistența episoadelor de wheezing. Rezultatele sunt, de asemenea, în concordanță cu raportările unui

studiu multicentric, ce identifică interacțiunea dintre sensibilizarea atopică persistentă și istoricul parental de atopie/AB ca fiind asociată cu dezvoltarea ulterioară a AB (4).

Sensibilizarea alergică a fost corelată cu atopia (anamnestic și clinic) într-un procent de 64,17% – concordant cu alte raportări: 35-65% până la 80% sensibilizare la copiii spitalizați pentru WR, prevalența fiind corelată cu vârsta mică (6,9,10); acest aspect sugerează posibilitatea instalării unui astm bronșic alergic încă de la vârstă mică. Riscul crește în cazul copiilor cu atopie familială. Prezența sensibilizării și/sau a manifestărilor atopice la copii cu anchetă alergologică familială negativă sugerează existența resetărilor epigenetice intrauterine sub efectul factorilor de mediu asupra gravidei. Prezența eczemei la vârstă mică anunță riscul crescut de dezvoltare a alergiei respiratorii (11). Pacienții cu risc atopic au fost mai frecvent simptomatici primăvara, explicabil prin expunerea mai mare la alergenii de tip polen.

Pacienții cu WRPB fără risc atopic au prezentat cele mai multe exacerbări în perioada de iarnă – sezonul rece fiind un factor favorizant pentru infecțiile tractului respirator.

Infecțiile respiratorii recidivante pot reprezenta un factor de risc pentru WRPB. Este necesară urmărirea ulterioară pentru a evalua dacă diferite infecții virale în primul an de viață sunt protectoare sau predictive pentru AB alergic. Este posibil ca factorii care determină iritația căilor aeriene sau cresc răspunsul imun la virusuri să crească riscul de WR în primul an de viață.

Faptul că analizele virusologice nu au fost efectuate limitează concluziile privind relația cauză-efect în cazul asocierii bronșiolitei cu virus sincițial respirator și WR. Este posibil că factorii fiziopatologici ce predispun copilul la wheezing să crească riscul ca infecțiile virale să devină infecții respiratorii simptomatice. O altă ipoteză ar fi aceea că infecțiile virale la vârste mici au un efect protector față de dezvoltarea atopiei. (8).

## CONCLUZII

Diagnosticul de WR postbronșiolitic fără atopie familială sau personală a fost cel mai frecvent, istoricul înregistrând infecții virale frecvente, precoce și expunere la fum de țigară pre- și postnatal. Ancheta alergologică familială pozitivă (16,53% cazuri) și manifestările alergice asociate cu WR (dermatită atopică, rinită alergică) – 17,05% cazuri, dovedesc debutul precoce al alergiei. Cazurile cu WR și atopie pun problema debutului precoce al

inflamației cronice alergice din căile respiratorii și impun un tratament de fond susținut. Ținând seama de existența unor cazuri cu risc minor de atopie încadrate clinico-evolutiv ca WRPB, posibilitatea

migrării cazurilor dintr-o categorie de WR în alta (AB indus viral sau observație de astm alergic) impune o dispensarizare corectă, în echipă (medic de familie-specialist).

## *Risk factors for recurrent wheezing (WR) in young children*

**Emanuela Arganisciuc, M. Colta, Ileana Ioniuc, Monica Alexoae, Alina Murgu, Aurica Rugină, Stela Goția**

*2<sup>th</sup> Pediatric Clinic, “Gr. T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iasi*

### ABSTRACT

**Objective.** Anamnestic, clinical and paraclinical evaluation of main predictive factors for the occurrence of recurrent wheezing in young children.

**Method.** The study included 387 children warded for the presence of wheezing and coughing, applying a complex scheme of exploration in order to detect the risk factors for recurrent wheezing and shape the diagnosis.

**Results.** The most common risk factors for recurrent wheezing identified in descending order of frequency, were: male gender (65.37%), young age at onset of symptoms (62.27% under 2 years of age), urban environment (56.04%), onset of symptoms in the winter (48.32%), frequent respiratory infections (39.01%), infant formula feeding (37.08%), passive smoking (25.58%), associated allergic manifestations (17.05%), family atopy (16.53%), allergic sensitization (11.11%).

**Conclusions.** The diagnosis of recurrent wheezing unaccompanied by family or personal atopy was the most common, medical history being dominated by viral infections at infant age and exposure to cigarette smoke. Male gender was predominant in all age groups. Positive familial allergological survey and allergic manifestations associated with recurrent wheezing prove the existence of early onset of respiratory allergy. The presence of recurrent wheezing requires a special dispensary system, especially in the atopic children, due to the risk of developing chronic allergic inflammation of the airways.

**Key words:** recurrent wheezing, child, risk factors, atopy

### BACKGROUND

Studies regarding population have shown that about one third of children have at least one episode of wheezing before the age of 3, and the cumulative prevalence of wheezing is close to 50% by the age of 6 years (1,2).

Motivation of the study: identifying factors that make the difference between the persistent disease and a wide range of diseases manifested by transient wheezing is important in improving the management of bronchial asthma (BA) in children.

Research objectives: identifying the main predictors for the occurrence of recurrent wheezing (RW) in young children; segregation between the

typical and atypical RW's and etiopathogenic classification of typical RW.

### MATERIALS AND METHODS

We performed a retro-prospective cohort study, conducted on a sample of 387 patients diagnosed with WR in Children's Emergency Hospital "St. Maria" Iasi between 2005-2011. Inclusion criteria: at least 3 episodes of wheezing within 6 months accompanied by cough with or without fever. The analysis protocol included:

- Familial variables – family history of BA/allergic symptoms/chronic lung disease/other pathology.



- Pre-and perinatal variables – birthweight, resuscitation at birth.
- Postnatal variables – nutrition in the first six months, living conditions targeting known risk factors for RW, associated pathology.
- Investigations: determination of markers of an infection in progress, chest x-ray, cardiological explorations, esophageal pH-metry, iontophoresis, evidence of the urinary cotinine (isonicotinic acid metabolite), immunology tests, allergy tests (total IgE / skin prick tests for food allergens and aeroallergens).

The study was divided into lots – Table 1.

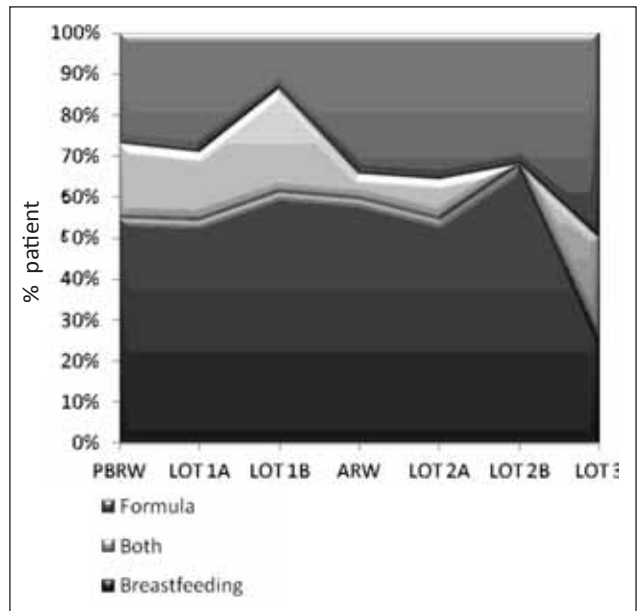
**TABLE 1.** Distribution of patients by lots.

Lot	No.	Inclusion criteria
LOT 1	312	Post-bronchiolitic recurrent wheezing (PBRW)
LOT 1A	268	PBRW without personal or familial atopy
LOT 1B	44	PBRW with atopic risk
LOT 2	67	Atopic RW
LOT 2A	42	Atopic RW as the first manifestation of respiratory sensitisation
LOT 2B	25	Atopic RW and other allergic diseases (atopic dermatitis, allergic rhinitis)
LOT 3	8	RW associated to other diseases

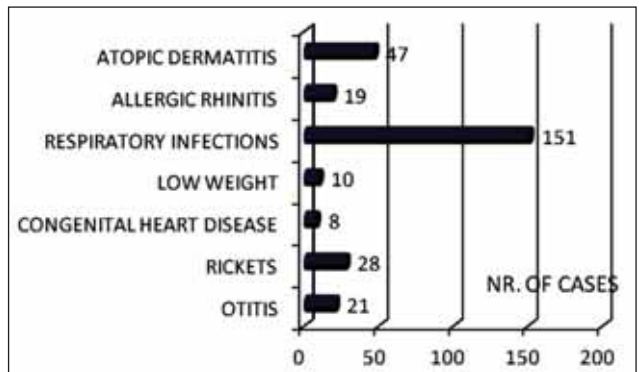
**RESULTS**

At the time of admission:

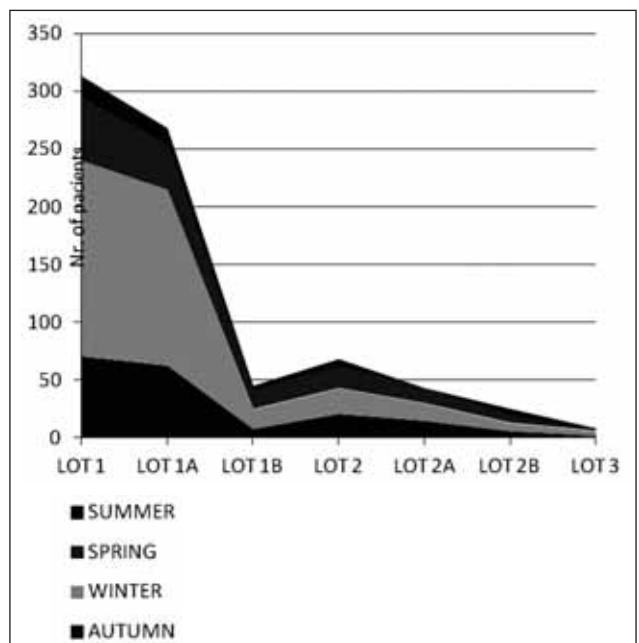
- Male gender (65.37%) was predominant in all lots. In Lot 1 (72.75%) and 2 (59.70%) OR (95%CI) was 2.16, respectively 1.48 in children with PBRW, respectively atopic RW.
- Most patients (241 children – 62.27%) were located in the 0-2 years age group, developing first symptoms of RW under one year of age in most of the cases.
- 56.04% of the cases came from urban areas and 43.96% from rural ones.
- Most of the investigated children (77.77%) were found in the normal range in terms of birth weight. 16 children were resuscitated at birth, in equal installments in group 1 and 2.
- The type of feeding during the first 6 months of life was assessed anamnestic (Fig. 1).
- Associated pathology (Fig. 2): respiratory tract infections were common in the PBRW group and atopic dermatitis and allergic rhinitis predominated in atopic RW lot.
- The recurrence of wheezing was more frequent in winter (Fig. 3).
- According to the family members' pathology there were reported as follows: BA – 34 cases (8.78%), allergic manifestations – 30 cases (7.75%), lung disease – 8 cases (2.06%), other disease – 37 cases (9.56%).



**FIGURE 1.** Alimentation in the first 6 months of age



**FIGURE 2.** Associated pathology in RW children



**FIGURE 3.** Patients' repartition according to RW onset

- Urinary cotinine was positive in a number of 99 children – 25.58% of the children were

exposed to cigarette smoke, the proportions being close in all subgroups, with a slightly higher frequency (28.35%) in the atopic RW group.

- Exposure to mold has been reported anamnestic in 9 cases (4.41%) and to other allergens (dust, animals, cockroaches) in 36 cases (9.32%).
- Allergic sensitization was present in 43 patients (64.1791%) of atopic RW group.

## DISCUSSION

Children under 2 years of age are particularly prone to RW, as bronchospasm, mucosal oedema and excessive secretions have a more pronounced obstructive effect on smaller airways. In the first decade of life, both RW and BA are the more frequently diagnosed in boys, the cumulative incidence being similar to the literature reports(3). The reasons for the difference in the prevalence of RW and BA according to sex continue to remain unclear. Higher prevalence of recurrent wheezing in boys could be attributed to an earlier onset of symptoms, leading to a higher addressability to the physician, with more opportunities for diagnosis in the first years of life (3).

Higher RW prevalence in urban areas could be explained by parents' level of education of and the increased addressability to medical services in urban areas. Also, air pollution caused by industrialization and traffic, exposure to gaseous and particle allergens increase bronchial responsiveness. The lack of opportunities for determining the level of pollution in the patients' living area and at the moment of presentation of symptoms, represent a limitation of this study.

The association between exposure to tobacco smoke and early wheezing has been well documented in various studies (6) and was also observed in this study, despite the relatively small number of exposed children. Early exposure to tobacco smoke can have dramatic consequences on the development of airway responsiveness and respiratory allergies. The presence of cotinine in the urine of 99 cases of WR constitutes an alarming signal concerning the impact of this risk factor. A sustained campaign is required in order to reduce children's exposure to tobacco smoke.

The family history regarding BA and allergy (16.53% of the cases), with greater frequency in Lot 1B and Lot 2, indicates a genetic predisposition for the persistence of wheezing episodes. The results are in line with reports of a multicenter

study, which identifies the interaction between atopic sensitization and persistent parental history of atopy/BA, to be associated with subsequent development of BA (4).

Allergic sensitization was correlated with atopy (anamnestic and clinical) at a rate of 64.17% – in accordance with other reports: 35-65% up to 80% rate of sensitization in children admitted in hospital for RW, the prevalence being correlated with lower age (6,9,10). This aspect suggests the possibility of installation of an allergic bronchial asthma at young age. The risk increases in children with familial atopy. The presence of sensitization and/or atopic manifestations in children with negative family allergological survey suggests the existence of in-uterus epigenetic resets under the effect of environmental factors on the pregnant woman. The presence of eczema in infants announces an increased risk for developing respiratory allergies (11). Atopic risk patients were more frequently symptomatic in spring, explainable by higher exposure to pollen allergens.

Patients with non-atopic PBRW experienced exacerbations during the winter – as cold season is a contributing factor for respiratory tract infections. Recurrent respiratory infections may represent a risk factor for PBRW. Follow up is needed to assess whether different viral infections in infancy are predictive or protective for allergic BA. It is possible that factors that cause airway irritation or increase the immune response to viruses may increase the risk of RW in the first year of life. The fact that no virological tests were performed is limiting possible conclusions on a cause-effect relationship of syncytial respiratory virus bronchiolitis and RW. It is possible that the physiological wheezing-predisposing factors increase the risk of viral infections to become symptomatic respiratory diseases. Another hypothesis is that viral infections at young ages have a protective effect against the development of atopy. (8)

## CONCLUSIONS

Post-bronchiolitic RW without family or personal atopy was the most frequent diagnosis, recording a history of early, frequent viral infections and exposure to cigarette smoke before and after birth. Positive familial allergological survey (16,53% of cases) and allergic manifestations associated with WR (atopic dermatitis, allergic rhinitis) – 17.05% of cases, prove the early onset of allergy. Associated RW and atopy cases raise the question of an early onset of chronic allergic inflammation

of the airways and require a sustained controller-treatment. Given the existence of cases with lower risk of atopy classified clinical and evolutionary as PBRW, the possibility of migration of a number of

cases from one category of RW to another (viral-induced BA or observation of allergic asthma) requires a proper dispensary treatment in teamwork (family physician-specialist).

## REFERENCES

1. **Anghelescu I.** – Factorii de risc ai wheezing-ului recurent post bronșiolitic la copil. Prahova: Editura Printeuro, 2004.
2. **Kurukulaaratchy R.J., Matthews S., Holgate S.T., Arshad S.H.** – Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. *Eur Respir J* 2003;22:767-771.
3. **Wright A.L., Stern D.A., Kauffmann F., Martinez F.D.** – Factors influencing gender differences in the diagnosis and treatment of asthma in childhood: The Tucson Children's Respiratory Study. *Pediatric Pulmonol* 2006; 41:318-325
4. **Hermann C., Westergaard T., Pedersen B.V. et al.** – A comparison of risk factors for wheeze and recurrent cough in preschool children. *Am J Epidemiol* 2005; 162:345-350.
5. **Park J.H., Gold D.R., Spiegelman D.L. et al.** – House dust endotoxin and wheeze in the first year of life. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 163:322-328.
6. **Gold D.R., Burge H.A., Carey V. et al.** – Predictors of repeated wheeze in the first year of life. The relative roles of cockroach, birth weight, acute lower respiratory illness, and maternal smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:227-236.
7. **Cifuentes L., Caussade S., Villagrán C. et al.** – Risk factors for recurrent wheezing following acute bronchiolitis: a 12-month follow-up. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36:316-321.
8. **Openshaw P., Hewitt C.** – Protective and harmful effects of viral infections in childhood on wheezing disorders and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:40-43.
9. **Kotaniemi-Syrjänen A., Reijonen T.M., Romppanen J. et al.** – Allergen-specific immunoglobulin E antibodies in wheezing infants: the risk for asthma in later childhood. *Pediatrics* 2003; 111; e255-e261.
10. **Schauer U., Hoffjan S., Bittscheidt J. et al.** – RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life. *Eur Respir J* 2002; 20:1277-1283.
11. **Gustafsson D., Sjöberg O., Foucard T.** – Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis: a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000 Mar; 55(3):240-245.