

# 1.

## FACTORII DECLANȘATORI ÎN ASTM (TRIGGERI)

*Edith-Simona IANOȘI, Roxana Maria NEMEȘ,  
Hédi Katalin SÁRKÖZI, Gabriela JIMBOREAN*

### **Definiție**

Un factor declanșator de astm este un stimul care determină o creștere a simptomatologiei astmatice și/sau limitarea fluxului de aer. Ghidul GINA abordează acești declanșatori ca factori de mediu care pun în pericol un subiect prin agravarea tranzitorie acută a simptomelor de astm.<sup>1</sup>

Alții definesc declanșatorii astmului ca substanțe chimice, agenți fizici sau biologici care durează de la ore până la zile și care ar putea duce la deteriorarea acută a simptomatologiei.<sup>2</sup>

Expunerile sau stimulii care pot declanșa sau contribui la dezvoltarea astmului se numesc factori de risc.

Factorii de risc tradiționali pentru dezvoltarea astmului sunt: predispoziția genetică, vârsta, sexul, alergiile din mediul ambiental, obezitatea, statusul socio-economic, gradul de urbanizare și expunerea la fumul de tutun.

Deși această diferențiere poate părea clară și ușor de înțeles, pot exista unele suprapuneri, pentru că unele evenimente sau agenți ar putea fi factori de risc pentru dezvoltarea astmului (de exemplu, expunerea timpurie la fumul de tutun) și simultan să fie triggeri astmatici (de exemplu, expunere primară sau secundară la fumul de țigară).

Literatura abundă în terminologii confuze pentru declanșatorii de astm și factorii de risc, utilizându-i uneori în mod interschimbabil. În cazul unui control slab al astmului, declanșatorii variază foarte mult de la pacient la pacient, de la perceput (cunoscut) la neperceput (ocult), iar acest lucru poate fi o distincție utilă. Pentru categoria din urmă, intervențiile terapeutice sunt mai provocatoare și uneori destinate eșecului.

O caracterizare mai exactă a fenotipului bolii astmatice poate ajuta la instituirea unei terapii individualizate pentru pacienții cu astm. O schemă potențial utilă pentru analiza declanșatorului astmatic este așa-numita schemă 3P dezvoltată de Arthur J. Spielman pentru patogeneza insomniei: factori predispozanți, precipitanți și care se perpetuează.<sup>3</sup> (Fig. 1) În acest caz, deși foarte puțini factori declanșatori ai astmului se află în categoria factorilor predispozanți (majoritatea fiind de fapt factori de risc pentru dezvoltarea bolii) restul aparțin categoriei

precipitante (care este responsabilă pentru exacerbările și lipsa de control al astmului).

Cei mai bine reprezentați declanșatori sunt cei din domeniul perpetuator reprezentat de comorbidități, adică afecțiuni medicale care pot duce la progresia bolii, pierderea funcției pulmonare și evolutivitatea procesului de remodelare. Această schemă evidențiază, de asemenea, importanța factorilor de mediu și a comorbidităților în cronicizarea bolii, persistența simptomelor, limitarea fluxului de aer, exacerbarea și progresia bolii.

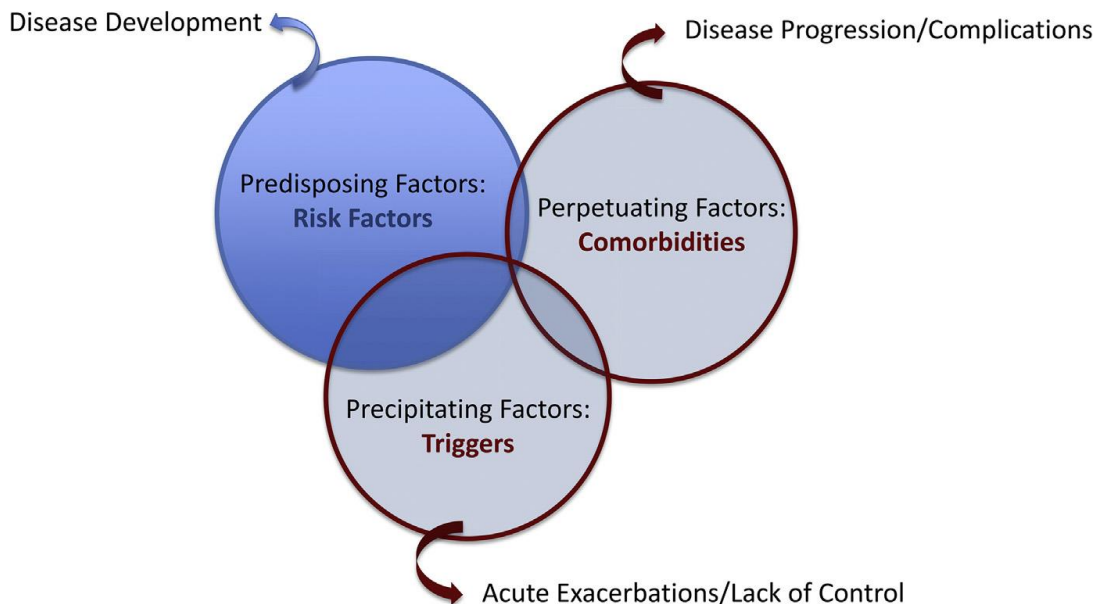
### Caracterizarea triggerilor

Abordarea astmului se poate face cel mai bine, cunoscând patogeneza complexă a acestei boli din prisma atopiei și a evitării diferiților factori declanșatori.

Acești declanșatori se pot clasifica în două mari categorii: alergici (polen, praf sau acarieni, mușegai, păr de animale, gândaci, alergenii alimentari etc.) și nealergici. (Tabel 1)

Declanșatorii nealergici sunt poluarea aerului și iritanții, infecțiile respiratorii, mirosurile puternice, exercițiile fizice, aerul rece, medicamentele și factorii emoționali.

O altă clasificare a declanșatorilor ar fi de tip endogen (factorii psihologici) sau exogeni (toți ceilalți alergeni, iritanți).



**Figura 1.** Schema 3P - factori predispozanți, precipitanți și de perpetuare după Arthur J. Spielman

**Tabel 1.** Triggeri alergici versus triggeri non-alergici

TRIGGERI ALERGICI	TRIGGERI NON-ALERGICI
Polen	Poluare atmosferică sau iritanți fum de țigară
Acarieni	Infecții respiratorii
Păr de animale	Mirosuri puternice
Alergeni alimentari	Medicamente
	Exerciții
	Condițiile atmosferice
	Factori emoționali

Majoritatea pacienților cu boală indusă de aeroalergeni se încadrează în categoria fenotipului alergic de ex. la acarieni de praf și au un răspuns inflamator centrat pe celulele T-helper CD4+ tipul 2, cu inflamație eozinofilică, niveluri crescute de citokine de tip 2, cum ar fi interleukina-4 (IL-4), IL-5 și IL-13 și creșterea producției de imunoglobulină E (IgE).

Factorii care influențează dezvoltarea și expresia astmului sunt:

*I. Factori ce țin de gazdă:*

- Factori genetici:
  - Atopia;
  - Hiperreactivitatea bronșică;
- Sexul, obezitatea.

*II. Factori din mediul înconjurător:*

- Alergene;
- Sensibilizanți ocupaționali, fumul de tutun, poluarea atmosferică;
- Infecțiile respiratorii.

Alergenele pot fi domestice sau exogene și acționează mai ales la persoanele atopice:

**Trofoalergene** – alimente: carne, brânzeturi, lapte, condimente, fructe, vin;

**Pneumoalergene:** polen (arbori cu flori, graminee, Ambrosia etc.) praful de casă (conține o mixtură de alergene variate, cu risc mare fiind glicoproteinele din acarieni), pene, fanere animaliere, mușegaiuri (ex. aspergillus), cereale, oleaginoase etc.

**Triggeri alergici**

Astmul este asociat adesea cu diateza alergică. Totuși, este important să evaluăm această boală și din punct de vedere al declanșatorilor non-alergici.

**Declanșatorii non-alergici**

**Infecțiile virale**

Infecțiile virale sunt cea mai frecventă cauză de exacerbări ale astmului.

Identificarea factorilor declanșatori infecțioși este utilă, mai ales în stabilirea tratamentului adecvat în exacerbările virale și pentru o rezoluție cât mai rapidă a simptomatologiei acute respiratorii.

Infecțiile respiratorii virale care sunt frecvente în copilărie au ca și consecință dezvoltarea hiperreactivității bronșice la nivelul căilor respiratorii. Este important să diferențiem infecția virală reală versus colonizare (epifenomen) pentru a stabili clar rolul infecției virale în exacerbările astmatice.<sup>4</sup> Cel mai răspândit factor declanșator infecțios de tip viral la adulți este rinovirusul, care este detectat în aproximativ două treimi din exacerbările astmului cauzat de viruși.<sup>4</sup>

Infecția cu rinovirus este, de obicei, asociată cu un răspuns Th2 exagerat, cu un număr mai mare de eozinofile și neutrofile serice, atât la pacienții astmatici, cât și la cei nonastmatici.<sup>5</sup>

Infecțiile virale pot duce la agravarea simptomatologiei clinice, dar nu există o diferență în recuperarea funcției pulmonare la 4 săptămâni de monitorizare postexacerbare, în comparație cu exacerbările fără coinfectie virală.<sup>5</sup>

Infecțiile cu rinovirus pot fi rezistente la efectele antiinflamatorii ale corticosteroidelor, care se datorează capacității virusului de a induce transformarea factorului de creștere  $\beta$  în epiteliul căilor respiratorii.

Glucocorticoizii accentuează, de asemenea, replicarea virală, ceea ce poate explica agravarea simptomatologiei respiratorii, în exacerbările cauzate de rinovirusuri.<sup>6,7</sup>

Unele studii susțin că macrolidele au rolul de reducere a titrului de rinovirus.<sup>8</sup>

## **Gripa**

Gripa este o boală respiratorie acută cauzată de infecția cu virusul gripal, care poate fi severă în special la subiecții cu risc crescut și poate duce la creșterea morbidității și mortalității pacienților cu astm.

Într-o recenzie sistematică și meta-analiză asupra rezultatelor vaccinării la astmatici, s-a constatat că eficacitatea combinată a vaccinurilor vii atenuate în reducerea gripei a fost de 81%, iar vaccinul a redus boala febrilă cu 72% și a prevenit cu 59% până la 78% din atacurile de astm care se soldau cu vizite de urgență la camera de gardă sau spitalizări.<sup>9</sup>

## **Infecțiile bacteriene**

Infecțiile, în special cele cu germeni „atipici”, pot contura debutul diagnosticului de astm. În studiile clinice efectuate, dintre agenții patogeni infecțioși, atât *Chlamydia pneumoniae*, cât și *Mycoplasma pneumoniae* au fost detectate la niveluri mai mari la astmatici versus lotul de control, cu o creștere la două treimi a celor testați pozitiv pentru *Mycoplasma* la pacienții cu astm refractar la tratament.

Cu toate acestea, este dificil să se facă distincția între o colonizare de tip „nevino-vat” cu bacterii „atipice” în astmul cronic stabil și un agent cauzator al exacerbării.

Deși nu sunt stabilite indicații clare pentru testarea infecției bacteriene atipice într-o exacerbare acută a astmului, clinicienii ar trebui să ia în considerare o terapie mai orientată spre macrolide când există un indice puternic de suspiciune de

infecție cu bacterii atipice. Macrolidele s-au dovedit promițătoare în îmbunătățirea controlului astmului, datorită proprietăților lor antibacteriene și antiinflamatorii.

Tratamentul cu azitromicină a dus la o reducere a frecvenței exacerbărilor la pacienții cu astm și cu simptomatologie persistentă (studiul AMAZES) și o îmbunătățire a calității vieții pacientului astmatic.<sup>10</sup>

### **Infecțiile fungice**

Organismele fungice sunt implicate ca factori declanșatori ai exacerbărilor astmatice.

Cei mai cunoscuți fungi sunt speciile din genul *Aspergillus* care declanșează un răspuns imun de tip IgE în aspergiloza bronhopulmonară alergică; alte micoze (de exemplu, *Candida*) pot provoca și ele micoze bronhopulmonare alergice. Odată cu creșterea importanței microbiomului în diferite condiții patologice, inclusiv la pacienții cu afecțiuni pulmonare, este probabil că și astmul prezintă un aspect unic, complex și posibil legat de interacțiunea patogenă între microbiom și căile respiratorii care necesită investigații suplimentare.<sup>11</sup>

### **Exercițiile fizice**

Deși mulți indivizi pot prezenta dispnee odată cu efectuarea de exerciții fizice, oamenii care experimentează o reducere cu peste 10% a volumului expirator maxim în prima secundă (FEV<sub>1</sub>) în timpul exercițiului fizic sunt calificați ca având bronhospasm indus de efort.<sup>11</sup>

Prevalența este crescută în special la sportivii de performanță.<sup>12,13</sup>

Identificarea exercițiului fizic ca un declanșator al astmului este crucial pentru îmbunătățirea calității vieții și controlul severității astmului. Cu toate că mecanismul este încă neclar, bronhospasmul indus de efort se crede că se datorează îngustării și hiperreactivității unei căi respiratorii „deshidratate”, ducând la activarea mecanismelor inflamatorii.<sup>14,15</sup>

Dereglarea neurologică (de exemplu, o creștere a tonusului parasimpatic) poate juca, de asemenea, un rol în bronhoconstricția din timpul exercițiului fizic.<sup>16</sup>

Testele de bronhoprovocare, inclusiv hiperpneea voluntară eucapnică, exercițiile fizice, manitolul sau provocarea cu metacolină pot fi de ajutor în stabilirea unui diagnostic. Pentru că pacienții pot avea un răspuns variabil, individualizat la fiecare test, pot fi necesare mai multe teste care să confirme bronhospasmul indus de efort.<sup>17</sup>

Deoarece sportivii cu bronhospasm indus de efort, de obicei, nu au inflamație eozinofilică a căilor respiratorii, răspunsul lor la medicamentele controler de tip corticosteroizi inhalatori este de obicei diminuat. Pilonul principal al terapiei rămâne terapia cu  $\beta_2$  agoniști cu acțiune de scurtă durată; cu toate acestea, pacienții trebuie avertizați să o utilizeze mai puțin de 3 ori pe săptămână, deoarece a fost raportată o intoleranță crescută la acest tip de medicație.<sup>18</sup>

## **Fumatul**

Comparativ cu nefumătorii, pacienții cu astm care fumează activ au rate mai mari de exacerbare, care pun în pericol viața pacientului și rezultă o mortalitate crescută. Exacerbările frecvente duc la creșterea numărului de prezentări neprogramate la camera de gardă și a spitalizărilor.

Fumătorii cu astm au rate mai mari de exacerbări amenințătoare de viață, de asemenea mortalitatea este mult mai crescută. Riscul de agravare al astmului este deosebit de pronunțat la pacienții cu antecedente de fumat mai mari de 20 pachete/an.<sup>19,20</sup>

La pacientele însărcinate cu astm, fumătoarele sunt mai predispuse la agravarea simptomelor astmului versus nefumătoare.<sup>21</sup>

Fumătorii cu astm au spută neutrofil predominantă și scăderea răspunsului la tratamentul corticosteroid administrat atât sub formă orală, cât și inhalator versus pacienții nefumători cu astm<sup>22,23</sup>. Nivelurile de oxid nitric fracționat expirat (FeNO) par a fi scăzute la subiecții cu expunere activă sau pasivă la tutun, cu sau fără astm.

În momentul ajustării terapiei de control al astmului ar trebui să fie luate în considerare întotdeauna și simptomele raportate de pacient prin completarea chestionarelor de control al astmului.<sup>24</sup>

Această evaluare a simptomatologiei astmaticilor prin completarea chestionarelor de control al astmului, ajută la instituirea terapiei în trepte la pacienții cu astm care fumează și de asemenea, se poate obține un control îmbunătățit al simptomatologiei. Pacienții cu debut al astmului la vârstă adultă și care au în antecedente peste 10 PA (PACHETE-ANI) au un declin accelerat al funcției pulmonare față de cei cu mai puțin de 10 PA.

## **Fumatul pasiv (mediul înconjurător)**

**Fumatul pasiv** este de asemenea, un factor declanșator pentru exacerbările acute ale astmului. Deși, în studiile clinice care s-au efectuat doar 11,6% până la 15,4% dintre pacienți raportează cel puțin o oră de fumat pasiv, după expunerea cuantificată la nicotină s-a constatat că aceasta se apropie de 72% dintre subiecții expuși la fumatul pasiv.

Pacienții cu nivele mai ridicate de nicotină și cotinină în foliculii de păr, s-a constatat că prezintă un risc mai mare de spitalizare, nivelurile ridicate de nicotină au fost asociate cu rate mai mari de admitere la terapie intensivă.<sup>25</sup>

La femeile însărcinate care nu fumează, expunerea la fumatul pasiv este, de asemenea, asociată cu episoade crescute de astm necontrolat.<sup>26</sup>

Mai multe studii populaționale, au constatat că interzicerea fumatului în zonele publice a fost asociată cu scăderea vizitelor de urgență la spital pentru astmul necontrolat și o nevoie mai scăzută de asistență medicală.<sup>27,28</sup> Încetarea fumatului la pacienții cu astm este asociată cu scăderea neutrofilelor din spută și refacerea capacității de răspuns la tratamentul cu corticosteroizi. Pacienții care au renunțat la fumat, au sesizat o îmbunătățire în calitatea vieții lor precum, reducerea utilizării și