

ARTICOL DIN EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL

Bolile respiratorii în pediatrie: trecut, prezent și viitor Contribuția Secțiunii de Pediatrie la celebrarea a 20 de ani ai ERS*

G. Hedlin¹, E. Eber², P. Aurora³, K.C. Lødrup Carlsen⁴, F. Ratjen⁵, J.E. Dankert-Roelse⁶,
R.I. Ross-Russell⁷, S. Turner⁸, F. Midulla⁹, E. Baraldi¹⁰, A. Bush¹¹

¹Women's and Children's Health and Centre for Allergy Research, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, ²Paediatric Dept, Medical University of Graz, Graz, Austria, ³Cardiorespiratory and Critical Care Division, Great Ormond Street Hospital for Children, ⁴Paediatrics, Division of Woman-Child, Ullevål University Hospital, Oslo, Norway, ⁵Respiratory Medicine, Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada, ⁶Paediatrics, Atrium Medisch Centrum Parkstad, Heerlen, The Netherlands, ⁷Paediatrics, Addenbrookes Hospital, Cambridge, UK, ⁸Child Health, University of Aberdeen, Royal Aberdeen Children's Hospital, Aberdeen, UK, ⁹Cystic Fibrosis, University of Rome, Rome, ¹⁰Paediatric Pneumology, University of Padova, Padova, Italy, ¹¹Dept of Respiratory Paediatrics, Royal Brompton Hospital, London.

Bolile respiratorii în pediatrie s-au schimbat în ultimii 20 de ani, am putea umple un număr al revistei omagiind faimoșii înaintași. Punem în față colegilor noștri din domeniul bolilor respiratorii ale adultului noi provocări. Ei trebuie să facă față unor condiții care acum 20 de ani erau rare în pneumologia adultului, cum ar fi fibroza chistică (CF) și consecințele pe termen lung ale nașterilor premature și malformațiilor congenitale ale tractului respirator. Mai mult, studiile asupra copilului se referă la concepte fiziopatologice care reprezintă o provocare pentru toată viața.

Numeroasele studii prospective de cohortă de naștere au făcut lumină asupra diferitelor modele de wheezing, factorilor lor de risc și evoluției lor de-a lungul copilăriei. Cine ar fi crezut că e bine să te naști într-un hambar! Devine din ce în ce mai limpede că și pentru bolile „adultului”, cum ar fi bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC), evenimentele antenatale și din prima parte a vieții sunt la fel de importante ca fumatul la vârsta adultă¹. CF a devenit o boală și a adulților². Deși au contribuit mulți factori, motivul principal a fost dezvoltarea centrelor specializate CF, un model adoptat din ce în ce mai des de echipele pentru adulți. Aceasta poate servi ca model pentru alte boli, dacă abordul structurat multidisciplinar al tratamentului se poate traduce în beneficii pentru pacient.

Câștigul numeric cel mai important este probabil în domeniul sănătății publice. Beneficiul scăderii infecțiilor bacteriene invazive ca urmare a programelor de vaccinare pentru sugari se numără printre realizările cele mai importante ale trecutului.

Alte domenii de schimbare includ supraviețuirea nou-născuților prematuri tot mai mici. Acești copii ajung la vârsta adultă cu funcție pulmonară redusă și imagini tomografice

computerizate anormale. Ce se va întâmpla când plămânii lor vor îmbătrâni? Pneumopatiile interstițiale difuze (PID) sunt tot mai bine înțelese, cu noi entități genetice cum ar fi mutațiile proteinei C a surfactantului ce au relevanță pentru PID ale adultului³. Apariția noilor terapii puternice, mai ales antibiotice și antiinflamatorii, a condus la nevoia unor mai bune instrumente de monitorizare, printre care bronhoscoape suficient de mici pentru examinarea nou-născuților prematuri și noi tehnici de testare fiziologică. Viitoarele provocări specifice sunt tratate mai jos. Mai întâi, diversele maladii, apoi instrumentele de monitorizare și în cele din urmă terapia intensivă pediatrică.

Diversele maladii

Copilul nou-născut

S-au făcut progrese notabile în practica neonatală, inclusiv mai buna aplicare a unor terapii consacrate, cum ar fi corticosteroizii antenatali și surfactantul exogen, ca și recunoașterea efectelor lor pe termen lung. Această lecție a generat și studii mai ample, cum ar fi utilizarea oxidului nitric la prematuri⁴ și ventilația noninvazivă la această populație⁵. Definițiile fiziologice au fost îmbunătățite – de exemplu boala pulmonară cronică a prematurității (CLD) sau displazia bronhopulmonară (BPD) și studiile în curs din toată lumea se concentrează pe saturația optimă în oxigen pentru nou-născuții prematuri (BOOST Beneficiile abordării saturației în oxigen și BOOST2). Rezultatele respiratorii pe termen mai lung sunt esențiale pentru a determina dacă prematuritatea este un factor de risc pentru dezvoltarea BPOC. Se recunoaște tot mai mult că acești copii cu boală pulmonară neonatală ușoară pot avea consecințe semnificative pe termen lung⁶. Recunoașterea

* Articol tradus din Eur. Resp. J., Aug 2010; 36, 2: 225-228, Permission agreement: FPM 066-2010-11. Disclaimer of ERS: „This Romanian translation has not been reviewed by ERS prior to publication, therefore the ERS may not be responsible for any errors, omissions or inaccuracies, or for any consequences arising there from, in the Romanian content”. Traducere: dr. Irina Strâmbu

infecției antenatale cu *Ureaplasma* spp.⁷ drept cauză a nașterii premature reintră în discuție ca posibilă țintă pentru a reduce povara CLB/BPD.

Astmul pediatric

Astmul în copilărie va continua să fie un element central al specialității. Deși prevalența sa a ajuns staționară în părți ale lumii dezvoltate, crește în alte regiuni⁸. Noile abordări pentru înțelegerea mecanismelor ce îi stau la bază se axează pe caracterizarea fenotipică⁹ și sunt necesare tehnici biologice de vârf pentru a defini fenotipurile. Un exemplu este U-BIO-PRED (Unbiased Biomarkers For Prediction for the Respiratory Diseases Outcome), un parteneriat între mediul academic și industrie în cadrul IMI (Inițiativa medicamentelor inovative) a Uniunii Europene. Originile foarte precoce ale astmului, printre care sănătatea pulmonară antenatală, vor continua să fie în centru^{10,11}, incluzând în mod particular mecanismele epigenetice.

Sensibilizarea alergică este o trăsătură comună dar nu obligatorie în astm. Sensibilizarea IgE față de alergeni specifici nu e suficientă să producă singură boala alergică. Descoperiri recente s-au concentrat asupra funcției barierei epiteliale. ORMDL3, demonstrat recent ca fiind important în metabolismul sfinngomielinei¹² și genele exprimate în epitelium (ex: filaggrin¹³) sunt implicate în astm. Oare reducerea funcției barierei combinată cu infecția și expunerea alergică conduce la astm?

Deși mulți copii astmatici sunt controlați cu ușurință cu corticosteroizi inhalatori în doză mică, un număr de astmatici severi rezistenți la terapie rămân simptomatici. Provocarea va fi să se identifice caracteristicile acestor copii și să se selecteze individual terapia modernă citokin-specifică adecvată. Trebuie găsită modalitatea sigură și etică de a testa aceste tratamente la copii.

Fibroza chistică

Accentul clasic pe terapiile simptomatice a fost important, dar o mai bună înțelegere a consecințelor celulare ale mutațiilor regulatorului transmembranar de conductanță din fibroza chistică (CFTR) a condus la strategii care se adresează anomaliilor primare. Terapia genică, farmacoterapia specifică CFTR și modulatorii de canale ionice se află în prezent în studii clinice și unii compuși vor fi disponibili probabil în viitorul apropiat¹⁴. Mai mult, tratamentul ce se adresează diferitelor aspecte ale disfuncției celulare (ex: traficul intracelular și deschiderea canalelor) poate demonstra cea mai mare eficacitate, dar definirea celor mai bune combinații va fi dificilă.

Screening-ul nou-născuților va fi disponibil probabil în toată Europa în următorul deceniu. Doar un diagnostic precoce și implementarea îngrijirii CF nu vor fi suficiente pentru evitarea afectării pulmonare precoce¹⁵. Deși sunt în curs studii pentru a identifica strategii eficiente de intervenție precoce, nu există măsurători validate a rezultatelor pentru sugari și copii mici. De aceea, în paralel cu dezvoltarea noilor terapii, validarea noilor parametri de rezultat devine o prioritate înaltă în viitorul apropiat¹⁶.

Dischinezia ciliară primitivă și bronșiectaziile non-CF

În dischinezia ciliară primitivă (PCD) va crește nivelul de cunoaștere a spectrului de mutații genice și a consecințelor lor funcționale. Pe lângă testele noninvazive de screening, ca măsurarea oxidului nitric nazal, aceste cunoștințe vor ajuta la precizarea incidenței acestei boli subdiagnosticate¹⁷. Ciliopatia este un domeniu în expansiune: dischinezia ciliară a fost găsită în rinichiul chistic și boli hepatice, retinita pi-

gmentară, heterotaxie, boli cardiace congenitale și în sindroame complexe. Funcțiile multiple ale cililor primari, nodali și motili abia încep să fie înțelese, și acesta va fi un mare impuls în cercetare. Strategiile terapeutice au fost în mare reproduse după CF. Studiile observaționale longitudinale vor ajuta la definirea factorilor cheie care induc alterarea structurală a căilor aeriene atât în PCD cât și în bronșiectaziile non-CF.

Medicina somnului la copii

Cercetarea curentă se concentrează pe evaluarea prevalenței apneei în somn obstructive (OSA) și pe relația OSA cu bolile cardiovasculare consecutive, alterarea neurologică și sindromul metabolic. Tratamentul OSA la copii nu este ușor și în prezent există foarte puține date despre nivelul de prag al tratamentului sau despre consecințele tratamentului insuficient¹⁸.

Medicina somnului la copii este unul din numeroasele domenii care va fi afectat de prevalența obezității în copilărie. Obiectivul cercetării în acest domeniu va fi dezvoltarea de metode clinice pentru screening-ul copiilor cu risc și identificarea criteriilor individuale care să declanșeze investigații și intervenții mai detaliate.

Transplantul pulmonar la copil

Transplantul pulmonar pediatric este un domeniu mult mai restrâns decât la adult. Prin urmare, este inevitabil ca cercetarea specifică să fie limitată, multe progrese urmând cercetarea și practica de la adult. Rezultatele mai bune raportate la adulți au fost întâlnite și la subiecții pediatrici, datele internaționale raportând în prezent supraviețuirea medie post-transplant de cca 5 ani, unele centre având rezultate chiar mai bune de atât¹⁹.

Pentru următorul deceniu, accentul se va pune pe colaborarea cu colegii care se ocupă de adulți pentru a stabili o nouă definiție a sindromului bronșiolitei obliterante și a disfuncției cronice a grefonului, care la rândul lor pot acționa ca o rampă de lansare pentru mai buna înțelegere a fiziopatologiei și tratamentului potențial al acestei condiții heterogene.

Instrumente de monitorizare

Fiziologia respiratorie pediatrică

Ultimul deceniu a fost martorul unor progrese importante în fiziologia respiratorie pentru copiii de toate vârstele. S-a progresat în standardizarea testării funcționale pulmonare la sugar până în punctul în care marea majoritate a laboratoarelor de testare funcționale a sugarilor folosește în prezent echipamente comerciale și realizează teste în concordanță cu protocoalele internațional acceptate. În aceeași perioadă s-au creat punți între funcția pulmonară a sugarului și a copilului școlar. Colaborarea între grupurile internaționale de cercetători asupra standardizării și controlului de calitate a culminat în publicarea ghidului comun al European Respiratory Society și American Thoracic Society în 2007²⁰. A treia trăsătură majoră a ultimului deceniu a fost resuscitarea interesului pentru măsurători funcționale alternative. Timpul de spălare a gazului inert, oscilometria, rezistența întreruptă, rezistența pletismografică a căilor aeriene și pletismografia cu lumină structurată au făcut toate mari progrese. În multe cazuri tehnicile nu sunt noi, ci dezvoltări și modificări ale unor vechi idei.

Provocarea deceniului următor va fi să ofere clinicienilor și cercetătorilor noi instrumente pentru managementul pacienților individuali și ca măsură a rezultatelor studiilor epidemiologice și intervenționale.

Endoscopia bronșică pediatrică

Instrumentele ultrafine cu un canal de lucru de 1,2 mm pot fi folosite pentru a traversa și examina întreg arborele bronșic, de la nări până la bronhii, cu o minimă distorsiune mecanică a anatomiei și dinamicii bronșice.

Astăzi, fibrobronhoscopia pediatrică (FB) este o metodă de diagnostic bine fundamentată. Evaluarea obstrucției căilor aeriene, care poate afecta căile aeriene superioare și inferioare sau ambele, este cea mai comună indicație pentru FB la copilul mic²¹.

Randamentul diagnostic al FB poate fi îmbunătățit în multe situații prin informația obținută prin lavajul bronhoalveolar (LBA)²². LBA este un instrument important în diagnosticul infecțiilor pulmonare atât la copiii imuno-compromiși cât și la cei imuno-competenți, deoarece patogenii pot fi identificați ușor din cantități mici de lichid de LBA. La copiii cu PID cronice, LBA poate avea un rol important în excluderea sau confirmarea unui diagnostic anume, în descrierea alveolitei și în monitorizarea pacientului în timpul tratamentului și perioadei de urmărire.

Bronhoscopia intervențională are o importanță din ce în ce mai mare și implică restabilirea permeabilității sau stabilității căilor aeriene sau îndepărtarea de țesut sau substanțe care împiedică funcția normală din căile aeriene sau spațiile alveolare. Bronhoscopia intervențională include terapia laser, dilatația stenozelor bronhiilor, plasarea de stenturi, lavajul pulmonar total și tratamentul fistulelor bronho-pleurale²³. Colegii noștri practicieni pentru adulți sunt înaintea noastră cu tehnici ca endoscopia endobronșică; pe măsură ce echipamentele se miniaturizează, copiii vor putea beneficia de aceste tehnici. Este încă nevoie de instrumente mai bune, de pregătire mai bună și de aplicare mai bună a cercetării endoscopice pentru a îmbunătăți înțelegerea bolilor respiratorii pediatriche.

Terapia intensivă

Au existat progrese majore în terapia intensivă pediatrică. Protecția plămânului față de barotrauma și volutrauma induse de ventilator continuă să ne împingă să reducem presiunile și volumele. Noile tehnologii ale ventilatoarelor sunt de ajutor și se întrevede perspectiva ventilatoarelor declanșate de pacient (ex: asistare ventilatorie neural ajustată). Înțelegerea noastră asupra infecțiilor asociate ventilației contribuie la minimizarea morbidității, iar lecțiile învățate din practica la adulți ne arată cât de evitabile sunt aceste complicații. Se recunoaște tot mai mult și că trebuie abordată îngrijirea pe termen lung a copiilor cu boli neuromusculare²⁴.

Un trecut glorios, un mare viitor

Numărul prematurilor foarte mici (înainte de 25 de săptămâni de gestație, greutate la naștere < 500 g) supraviețuitori va crește. Pentru medicii de adulți, aceasta va forma o nouă populație cu risc crescut de BPOC.

Bronșita și bronșiolita induse viral vor continua să fie o cauză de morbiditate respiratorie la copiii mici și preșcolari. Nu există un tratament eficient al bronșiolitei și acest gol trebuie umplut. Dezvoltarea în continuare a vaccinurilor pentru prevenirea infecțiilor timpurii ar putea avea un impact major asupra riscului de astm mai târziu în copilărie. Avem nevoie de strategii care să prevină wheezing-ul episodic (viral) care progresează spre wheezing la triggeri multipli și astm.

tim acum că steroizii inhalatori nu pot preveni această evoluție, noi perspective fiind necesare.

Astmul este și va continua să fie cea mai comună boală cronică la copiii școlari și adolescenți. Pentru rinita alergică

și astm, noile vaccinuri alergice individualizate ar putea deveni un tratament posibil pentru a preveni astmul și/sau agravările. Noile terapii și biomarkerii vor fi esențiale pentru a selecționa copiii și a monitoriza efectele tratamentului.

În CF diagnosticată prin screening-ul nou născuților sunt necesare noi combinații terapeutice pentru a modifica morbiditatea. Cum au devenit disponibile tratamentele genotip specifice și, cel mai probabil, sunt aplicate copiilor mici înainte de progresia bolii, avem nevoie de biomarkeri pentru a-i selecta pe cei cu risc de deteriorare mai rapidă, precum și de obiective validate la copiii foarte mici, pentru a evalua răspunsul la tratament. Riscul recrudescenței tuberculozei și mai ales a celei multi-drog rezistente și extensiv-drog rezistente necesită atenție multidisciplinară și internațională. Același lucru este adevărat și cu alte infecții emergente, de exemplu *Staphylococcus aureus* metilino-rezistent. Noile instrumente diagnostice, cum ar fi testul la interferon- γ , ar putea oferi rezultate mai specifice decât intradermoreacția la tuberculină.

Vom deveni din ce în ce mai buni în salvarea copiilor foarte bolnavi. Chimioterapia pentru cancer, transplantul de măduvă osoasă, plămân sau alte organe solide vor îmbunătăți prognosticul bolilor maligne și al bolilor pulmonare progresive ca PID la copii. Prin urmare, aceasta va conduce la creșterea complicațiilor pulmonare. Trebuie să fim atenți pentru a identifica și aborda corect aceste noi complicații.

Utilizarea tehnologiilor, atât invazive cât și non-invazive, de menținere în viață și acasă a copiilor cu boli neurologice și respiratorii va deveni din ce în ce mai importantă. Cum copii tot mai mici utilizează aceste tehnologii, dezvoltarea echipamentelor și interfețelor specifice copiilor vor deveni tot mai importante.

Bolile pulmonare rare, ca fibroza pulmonară de cauză necunoscută, bolile autoimune cu complicații pulmonare, PID și malformațiile congenitale ale tractului respirator vor continua să reprezinte o povară a sistemului sanitar și vor necesita centre terțiare înalt specializate. Din ce în ce mai mult, rețelele internaționale cooperează pentru a cumula serii mari de pacienți pentru a-i putea studia mai eficient.

Care sunt deci temele ultimelor decenii și ale viitorului? S-au făcut pași importanți, dar și mai multe întrebări au apărut²⁵; mai mult decât oricând, avem nevoie de colaborare pe orizontală între grupurile de pneumologi pediatri și pe verticală de colaborarea cu colegii din medicina adultului. Viitorul este în favoarea tinerilor pneumologi pediatri și trebuie să ne asigurăm că ei beneficiază de cea mai bună pregătire posibilă; inițiativa pHERMES se angajează să ofere aceasta²⁶. Floreat ERS!

Declarație de interese

Declarația de interese a E. Baraldi poate fi găsită la www.erj.ersjournals.com/misc/statements.dtl

Bibliografie

1. Svanes C, Sunyer J, Plana E, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010; 65: 14–20.
2. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. *Eur Respir J* 2007; 29: 522–526.
3. Bush A, Nicholson A. Paediatric interstitial lung disease. *Eur Respir Mon* 2008; 46: 319–354.
4. Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, et al. NO CLD Study Group. Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2006; 355: 343–353.
5. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008; 358: 700–708.

6. Vrijlandt EJ, Boezen HM, Gerritsen J, et al. Respiratory health in prematurely born preschool children with and without bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2007; 150: 256–261.
7. Polglase GR, Dalton RG, Nitsos I, et al. Pulmonary vascular and alveolar development in preterm lambs chronically colonized with *Ureaplasma parvum*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010; ePub ahead of print DOI: 10.1152/ajplung.00369.2009.
8. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733–743.
9. Smith JA, Drake R, Simpson A, et al. Dimensions of respiratory symptoms in preschool children: population-based birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1358–1363.
10. Haland G, Carlsen KC, Sandvik L, et al. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age. *N Engl J Med* 2006; 355: 1682–1689.
11. Turner SW, Young S, Goldblatt J, et al. Childhood asthma and increased airway responsiveness: a relationship that begins in infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 98–104.
12. Moffat MF, Kabesch M, Liang L, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 2007; 448: 470–473.
13. Muller S, Marenholz I, Lee YA, et al. Association of Filaggrin loss-of-function-mutations with atopic dermatitis and asthma in the Early Treatment of the Atopic Child (ETAC) population. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 358–361.
14. Kreindler JL. Cystic fibrosis: exploiting its genetic basis in the hunt for new therapies. *Pharmacol Ther* 2010; 125: 219–229.
15. Stick SM, Brennan S, Murray C, et al. Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST CF). Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr* 2009; 155: 623–628.
16. Zemanick ET, Harris JK, Conway S, et al. Measuring and improving respiratory outcomes in cystic fibrosis lung disease: opportunities and challenges to therapy. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 1–16.
17. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J* 2009; 34: 1264–1276.
18. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Dalapascha M, et al. Cardiac systolic function in Greek children with obstructive sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2010; 11: 406–412.
19. Aurora P, Edwards LB, Christie JD, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twelfth Official Pediatric Lung and Heart/Lung Transplantation Report – 2009. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 1023–1030.
20. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Working Group on Infant and Young Children Pulmonary Function Testing. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: Pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1304–1345.
21. Midulla F, de Blic J, Barbato A, et al. Flexible endoscopy of paediatric airways. *Eur Respir J* 2003; 22: 698–708.
22. de Blic J, Midulla F, Barbato A, et al. Bronchoalveolar lavage in children. *Eur Respir J* 2000; 15: 217–231.
23. Priftis KN, Antracopoulos MB, Eber E, et al. eds. *Paediatric Bronchoscopy (Progress in Respiratory Research, volume 38)*. Basel, Karger, 2010.
24. Fauroux B, Aubertin G, Clément A, et al. Which tests may predict the need for noninvasive ventilation in children with neuromuscular disease? *Respir Med* 2009; 103: 574–581.
25. Smyth AR, Barbato A, Beydon N, et al. Respiratory medicines for children: current evidence, unlicensed use and research priorities. *Eur Respir J* 2010; 35: 247–265.
26. Gappa M, Noel J-L, Severin T, et al. Paediatric HERMES: a European syllabus in paediatric respiratory medicine. *Breathe* 2009; 5: 237–247.