

ISTORICUL ALERGIC MATERNAL CREȘTE RISCUL DE APARIȚIE A DERMATITEI ATOPICE LA COPIL

Maternal allergic history increases the risk of atopic dermatitis in child

Asist. Univ. Dr. Mihaela Panduru^{1,2}, Șef Lucr. Dr. Carmen Maria Sălăvăstru^{1,2},
Șef Lucr. Dr. Nicolae Mircea Panduru^{1,3}, Prof. Dr. George-Sorin Țiplica^{1,2}

¹Departamentul Clinic 3, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

²Clinica II Dermatologie, Spitalul Clinic „Colentina”, București

³Departamentul Clinic 2, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

Dermatita atopică reprezintă o afecțiune a cărei prevalență este în creștere. Cauza apariției acestei afecțiuni nu este pe deplin cunoscută. Se consideră că predispoziția genetică joacă un rol important.

Obiectivul studiului este de a evalua rolul alergiei materne în apariția dermatitei atopice la copil.

Metodă. Am realizat o căutare în baze de date internaționale (Pubmed, Scopus, Web of Knowledge) a studiilor care au analizat riscul apariției dermatitei atopice la copiii proveniți din mame cu afecțiuni alergice. Pentru studiile selectate am calculat odds ratio (OR) și intervalul de încredere (CIs).

Rezultate. Au fost identificate 438 de studii, din care 12 au corespuns criteriilor de includere. Metaanaliza a conținut 25.084 subiecți și a arătat că prezența afecțiunilor alergice la mamă crește riscul de apariție a dermatitei atopice la copil (OR = 2,03, CI = 1,84-2,24, p < 0,000001). Metaanaliza pe subgrupuri, în funcție de afecțiunea alergică a mamei, a arătat că prezența dermatitei atopice, a astmului sau a rinitei alergice la mamă crește riscul de apariție a dermatitei atopice la copil (ORDA = 2,35, CI = 1,88-2,92, p < 0,000001); (ORastm = 1,73, CI = 1,26-2,39, p = p < 0,000001), respectiv (ORrinită = 1,53, CI = 1,2-1,94, p < 0,000001).

Concluzie. Istoricul alergic maternal este un factor de risc pentru apariția dermatitei atopice la copil.

Cuvinte cheie: factori de risc materni, alergie maternă, atopie la mamă, dermatită atopică, eczemă alergică a copilului

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a disease whose prevalence is increasing. The cause of this condition is not fully known. It is considered that a genetic predisposition plays an important role.

The objective of the study is to evaluate the role of maternal allergy in children atopic dermatitis.

Method. We performed a search in international databases (Pubmed, Scopus, Web of Knowledge) selecting the studies that analyzed risk of atopic dermatitis in children born from mothers with allergic disorders. For selected studies we calculated the odds ratio (OR) and confidence intervals (CIs).

Results. We identified 438 studies of which 12 fulfilled the inclusion criteria. Meta-analysis contained 25,084 subjects and revealed that the presence of mother allergic disorders increase the risk of atopic dermatitis in children. The subgroups meta-analysis according to maternal allergic disease concluded that the presence of atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in the mother increases the risk of atopic dermatitis in children (ORAD = 2.35, CI = 1.88-2.92, p < 0.000001); (ORasthma = 1.73, CI = 1.26-2.39, p = p < 0.000001), (ORrhinitis = 1.53, CI = 1.2-1.94, p < 0.000001).

Conclusion. Maternal allergic history is a risk factor for the children atopic dermatitis occurrence.

Keywords: maternal risk factors, maternal allergy, maternal atopy, children atopic dermatitis, children allergic eczema

Această lucrare a fost cofinanțată din Fondul Social European, prin Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013, proiect numărul POSDRU/159/1.5/S/138907 „Excelență în Cercetarea Științifică, Interdisciplinară, Doctorală și Postdoctorală, în Domeniile Economic, Social și Medical – EXCELIS”, coordonator Academia de Studii Economice din București.

Author for correspondence:

Șef Lucr. Dr. Carmen Maria Sălăvăstru, Clinica Dermatologie II, Spitalul Clinic Colentina, Str. Ștefan cel Mare nr. 19-21, București
E-mail: galati1968@yahoo.com

This paper was co-financed from the European Social Fund, through the Sectoral Operational Programme Human Resources Development 2007-2013, project number POSDRU/159/1.5/S/138907 „Excellence in scientific interdisciplinary research, doctoral and postdoctoral, in the economic, social and medical fields – EXCELIS“, coordinator The Bucharest University of Economic Studies.

INTRODUCERE

Cauza apariției dermatitei atopice (DA) nu este pe deplin cunoscută. Se consideră că factorii care predispun la apariția afecțiunii acționează chiar înainte de naștere, existând o predispoziție de apariție a bolii la copiii proveniți din părinți atopici. Studiile efectuate au sugerat că riscul ca un copil să aibă DA este mai mare dacă mama prezintă istoric de atopie. Această predispoziție se poate datora factorilor de mediu, precum cei uterini sau alăptării, dar poate fi și rezultatul unui mecanism genetic, precum expresia genelor parentale specifice (genomic imprinting) (1). A fost demonstrat că transmiterea unuia din locusurile pentru atopie de la nivelul cromozomului 11 (11q13) este detectabil doar pe linie maternă (2).

Studiul pe care l-am efectuat își propune să analizeze datele existente în literatură cu privire la riscul de apariție a DA, la copiii proveniți din mame cu afecțiuni alergice.

MATERIAL ȘI METODE

Am realizat o căutare pentru următoarele cuvinte cheie: „factori de risc materni“ sau „alergie maternă“ sau „atopie mamă“ și „dermatită atopică“ sau „eczemă alergică a copilului“ în următoarele baze de date: Medline, Scopus, Web of knowledge. Căutarea a fost făcută de doi recenzori independenți (PM și CMS). Au fost incluse studiile care au fost în limba engleză și care au analizat riscul de apariție a DA la copiii proveniți din mame cu afecțiuni alergice precum DA, rinită alergică și astm.

Au fost analizate inițial titlurile și abstractele studiilor identificate. Au fost selectate studiile relevante pentru topicul căutat și a fost studiată lista de referințe a studiilor selectate pentru găsirea altor publicații relevante.

Extracția datelor

Am stabilit datele care ne interesează înainte de hotărârea modalității de căutare. Studiile incluse au fost cele care au analizat riscul de apariție a DA la copiii proveniți din mame cu afecțiuni alergice precum DA, rinită alergică, astm. Au fost excluse

studiile în care s-a analizat riscul de apariție a DA la copiii proveniți din ambii părinți cu afecțiuni alergice sau proveniți din tați cu afecțiuni alergice. Datele colectate au fost incluse într-un tabel care a conținut caracteristicile studiilor (data de publicare a studiului, țara, designul, număr de pacienți cu DA, perioada de urmărire – Tabelul 1).

Analiza statistică

Pentru calcularea mărimii efectului s-a folosit modelul „random-effects“, presupunându-se neomogenitatea studiilor. Pentru evaluarea eterogenității s-a folosit testul Q. Pentru evaluarea variabilității între studii s-a folosit testul I^2 . Eterogenitatea a fost de asemenea verificată cu ajutorul indexului I^2 . Valoarea considerată semnificativ statistică a fost $p < 0,05$. Datele colectate din studiile găsite au fost analizate cu ajutorul software-ului Mix 2.0.1.4. Pro (BiostatXL) (3).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Au fost identificate 438 de studii, din care 433 au provenit din bazele de căutare, iar 5 din lista de referințe a studiilor selectate (Fig. 1).

Din bazele de date internaționale, cele mai multe studii au provenit din Scopus ($n = 171$), urmat de

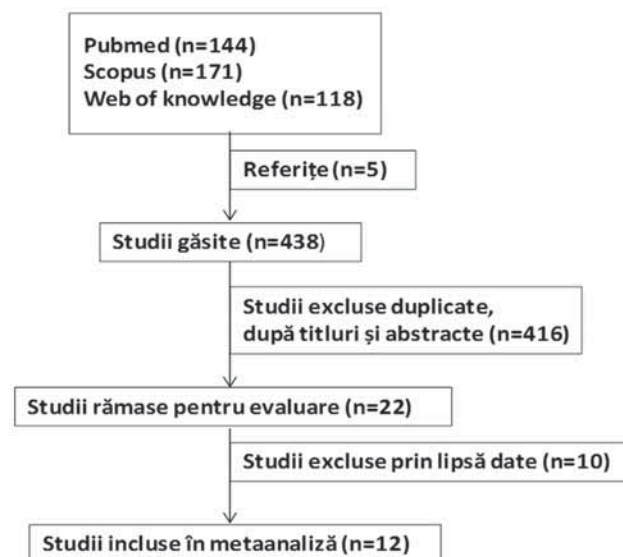


FIGURA 1. Diagrama evaluării studiilor din literatură

TABELUL 1. Caracteristicile studiilor incluse în metaanaliză

ID	Autor	Jurnal	An	Țara	Design	Nr. pacienți	Perioada de urmărire
1	Olesen A.B.	<i>BMJ</i>	1997	Danemarca	cohortă retrospectiv	7.862	nespecificat
2	Xu B.	<i>Allergy</i>	1999	Finlanda	prospectiv cohortă	8.088	7 ani
3	Harris J.M.	<i>British Journal of Dermatology</i>	2001	Anglia	prospectiv cohortă	624	2 ani
4	Moore M.	<i>Pediatrics</i>	2004	SUA	prospectiv cohortă	1.005	6 luni
5	Gibbs S.	<i>International Journal of Epidemiology</i>	2004	Anglia	caz-control	602	1-5 ani
6	Purvis D.J.	<i>British Journal of Dermatology</i>	2005	Noua Zeelandă	caz-control	550	3-5 ani
7	Fukao T.	<i>Allergology International</i>	2005	Japonia	cros-secțional	1.185	3-6 ani
8	Sabok B.	<i>JEADV</i>	2006	Ungaria	caz-control	804	0-12 ani
9	Dunlop A.L.	<i>Pediatr Allergy Immunol</i>	2006	Slovacia	prospectiv cohortă	1.990	1 an
10	Sugiyama M.	<i>Pediatrics</i>	2007	Japonia	prospectiv cohortă	213	1 an
11	Govaere E.	<i>Pediatric Dermatology</i>	2009	Belgia	cros-secțional	2.021	3-14 ani
12	Wang Y.J.	<i>Ann Allergy Asthma Immunol</i>	2010	Taiwan	caz-control	140	2 ani

Pubmed (n = 144) și Web of Knowledge (n = 118). După eliminarea abstractelor, duplicatelor și a studiilor fără legătură cu subiectul, au rămas 12 studii, care au conținut date despre afecțiunile alergice ale mamei și riscul de apariție a DA la copii (4-14).

Asocierea dintre afecțiunile alergice materne și apariția dermatitei atopice

Metaanaliza a conținut 25.084 subiecți și a concluzionat că prezența afecțiunilor alergice la mamă

crește riscul de apariție a DA la copil (OR = 2,03, CI = 1,84-2,24, p < 0,000001) (Fig. 2).

Metaanaliza pe subgrupuri, în funcție de afecțiunea alergică a mamei, a concluzionat că prezența DA, a astmului sau a rinitei alergice la mamă, crește riscul de apariție a DA la copil: OR = 2,35, CI = 1,88-2,92, p < 0,000001 pentru DA; OR = 1,73, CI = 1,26-2,39, p = p < 0,000001 pentru astm, respectiv OR = 1,53, CI = 1,2-1,94, p < 0,000001 pentru rinită. De asemenea, prezența atopiei în general la

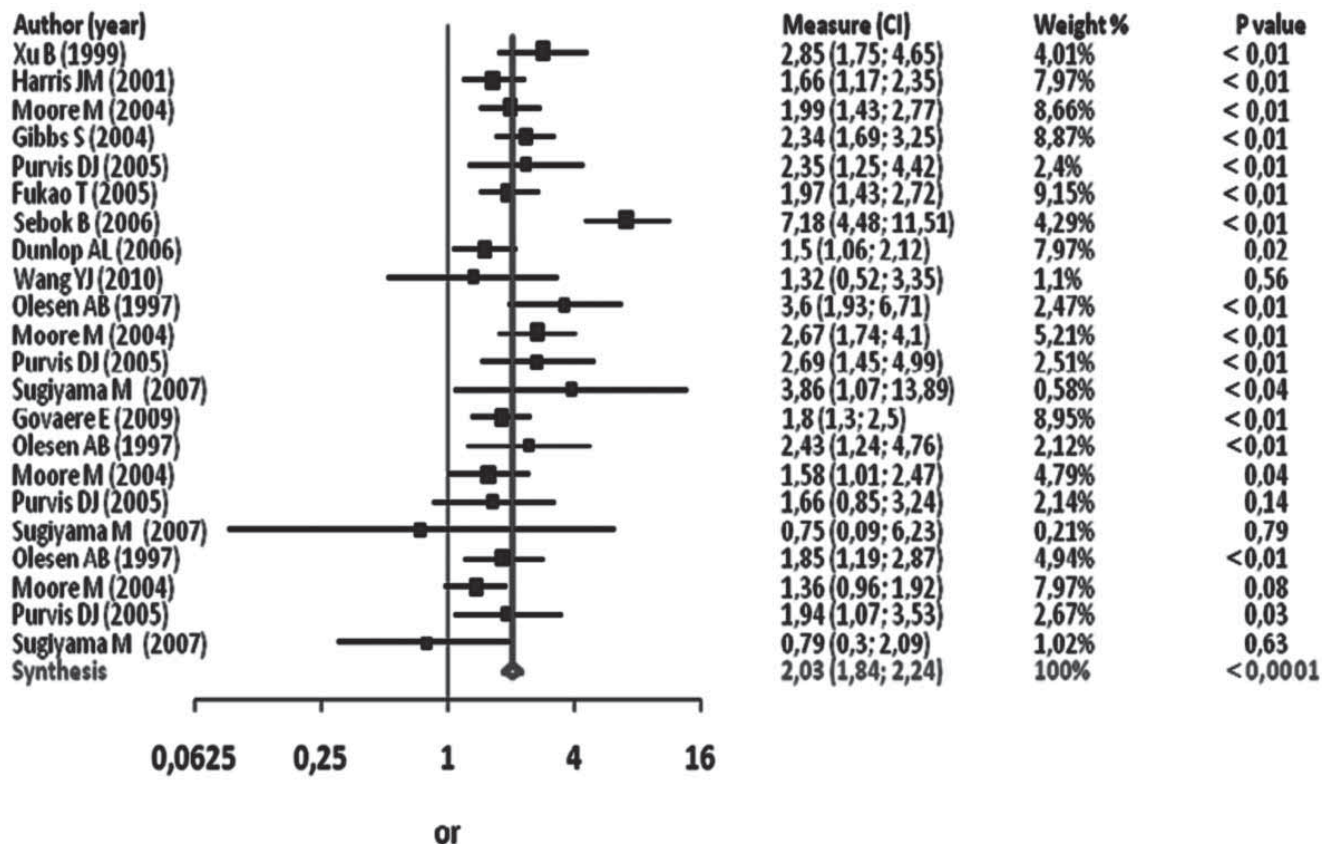


FIGURA 2. Metaanaliza studiilor privind apariția DA la copiii proveniți din mame cu afecțiuni alergice

mamă crește riscul de apariție a DA la copil (OR = 2,16, CI = 1,89-2,47, p < 0,000001) (Fig. 3).

Rezultatul obținut este în concordanță cu studiile existente în literatură, întrucât, cu excepția unui articol, care însă nu prezintă semnificație statistică (12), restul studiilor susțin creșterea riscului de apariție a DA la copiii proveniți din mame alergice.

Se consideră că factorii de risc implicați în apariția acestei patologii acționează atât în primii ani de viață, cât și înainte de naștere, existând o predispoziție de apariție a bolii la copiii proveniți din părinți cu afecțiuni alergice. Studiile efectuate au sugerat că riscul ca un copil să aibă DA este mai mare dacă mama prezintă istoric de atopie. Atopia se poate moșteni în mod preferențial de la mamă prin intermediul unui mecanism genetic precum expresia genelor parentale specifice. A fost demonstrat că transmiterea unuia din locusurile pentru atopie de la nivelul cromozomului 11 (11q13) este detectabil doar pe linie maternă. (15) Totodată, o altă implicație o poate avea și transferul transplacentar de antigene, anticorpi și citokine de la mamă, care pot modela formele precoce de atopie, cât și

factorii de mediu precum cei uterini sau influența alăptării. S-a demonstrat că, dacă mama are în sânge o cantitate crescută de IgE, va avea și fătul, iar riscul acestuia de a dezvolta mai târziu DA crește. Aceasta arată că factorii materni sau cei placentari pot influența semnificativ sinteza prenatală de Ig E (16). De asemenea, s-a observat că sensibilizarea la aeroalergenii poate începe încă din uter (17).

Explorarea eterogenității și „publication bias“

În urma analizei statistice a eterogenității, rezultă că studiile incluse în metaanaliza noastră sunt relativ omogene – Q statistic (54,1; p = 0,25), I-square (61,19%; 95% CI = 38,28-55,59) și tau-square (0,088; 95% CI = 0,034-0,17). În urma analizei de tip funnel plot, majoritatea studiilor au respectat distribuția așteptată în absența eterogenității, cu excepția studiului lui Sebok et al.

Puncte forte și limitări ale studiului

Metaanaliza pe care am efectuat-o conține studiile existente în literatură care prezintă date refe-

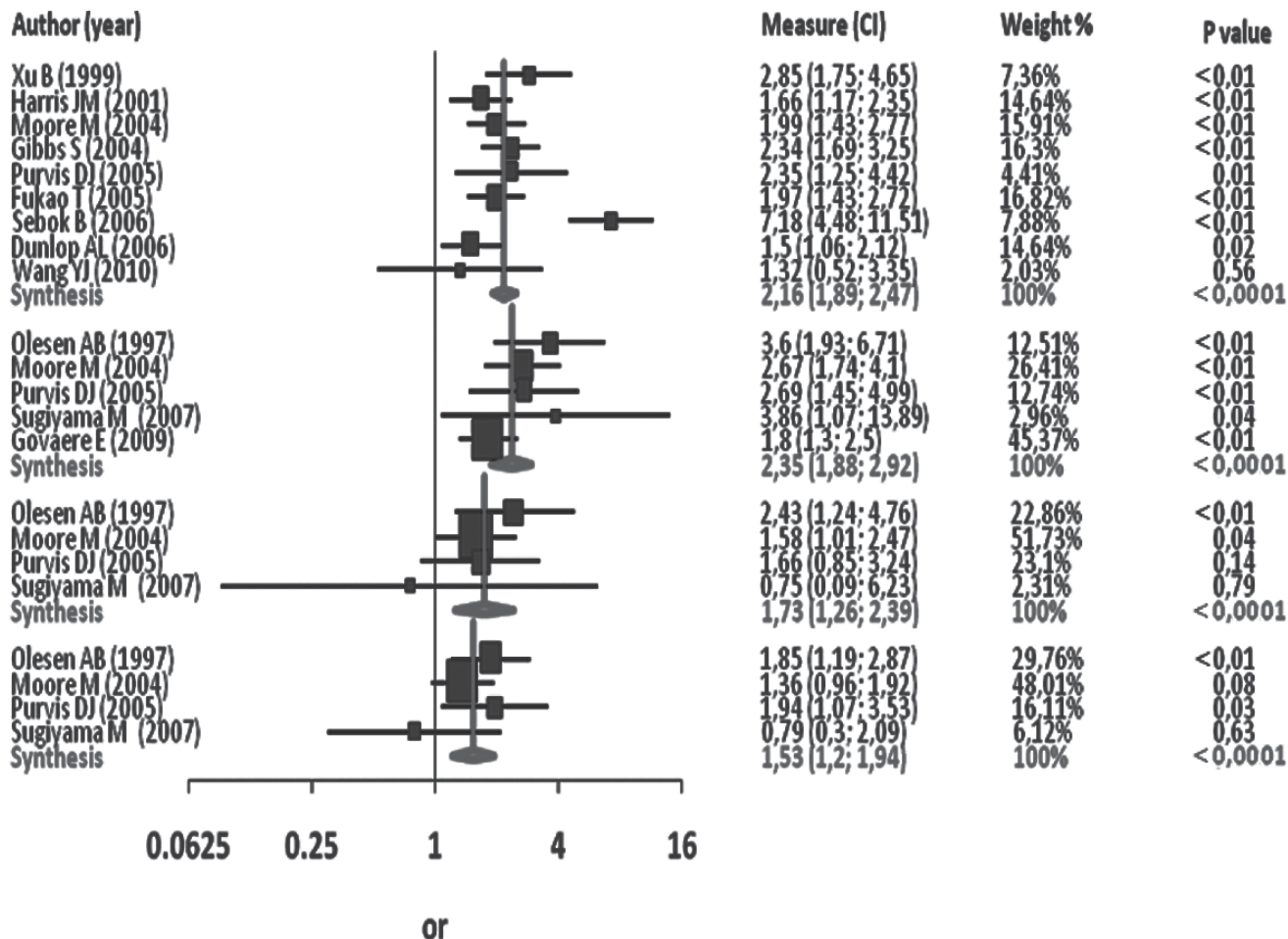


FIGURA 3. Metaanaliza pe subgrupuri a studiilor privind apariția DA la copiii proveniți din mame cu atopie, DA, astm și rinită alergică

ritoare la riscul de apariție a DA, la copiii proveniți din mame alergice. Din păcate, nu am putut analiza decât studiile existente în limba engleză, aceasta reprezentând o limitare a studiului, însă considerăm că acest lucru nu influențează foarte mult rezultatul deoarece studiile publicate în altă limbă decât engleză reprezintă sub 5% din studiile publicate în jurnale indexate în baze de date internaționale.

CONCLUZIE

Prezența unei afecțiuni alergice la mamă, precum dermatită atopică, astm sau rinită alergică, crește riscul de apariție a dermatitei atopice la copii.

BIBLIOGRAFIE

1. Wilkins J.F., Haig D. What good is genomic imprinting: the function of parent-specific gene expression. *Nat Rev Genet* 2003; 4(5):359-368.
2. Cookson W.O., Young R.P., Sandford A.J., Moffatt M.F., Shirakawa T., Sharp P.A. et al. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. *Lancet* 1992; 340(8816):381-384.
3. Bax L., Yu L.M., Ikeda N., Tsuruta H., Moons K.G. Development and validation of MIX: comprehensive free software for meta-analysis of causal research data. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6:50.
4. Olesen A.B., Ellingsen A.R., Olesen H., Juul S., Thestrup-Pedersen K. Atopic dermatitis and birth factors: historical follow up by record linkage. *BMJ* 1997; 314(7086):1003-1008.
5. Xu B., Jarvelin M.R., Pekkanen J. Prenatal factors and occurrence of rhinitis and eczema among offspring. *Allergy* 1999; 54(8):829-836.
6. Harris J.M., Cullinan P., Williams H.C., Mills P., Moffatt S., White C. et al. Environmental associations with eczema in early life. *Br J Dermatol* 2001; 144(4):795-802.
7. Moore M.M., Rifas-Shiman S.L., Rich-Edwards J.W., Kleinman K.P., Camargo C.A., Jr., Gold D.R. et al. Perinatal predictors of atopic dermatitis occurring in the first six months of life. *Pediatrics* 2004; 113(3 Pt 1):468-474.
8. Gibbs S., Surridge H., Adamson R., Cohen B., Bentham G., Reading R. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis: a case-control study. *Int J Epidemiol* 2004; 33(1):199-207.
9. Purvis D.J., Thompson J.M., Clark P.M., Robinson E., Black P.N., Wild C.J. et al. Risk factors for atopic dermatitis in New Zealand children at 3.5 years of age. *Br J Dermatol* 2005; 152(4):742-749.
10. Sebok B., Schneider I., Harangi F. Familial and environmental factors influencing atopic dermatitis in the childhood. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20(4):418-422.
11. Dunlop A.L., Reichrtova E., Palcovicova L., Ciznar P., Adamcakova-Dodd A., Smith S.J. et al. Environmental and dietary risk factors for infantile atopic eczema among a Slovak birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17(2):103-111.
12. Sugiyama M., Arakawa H., Ozawa K., Mizuno T., Mochizuki H., Tokuyama K. et al. Early-life risk factors for occurrence of atopic dermatitis during the first year. *Pediatrics* 2007; 119(3):e716-e723.
13. Govaere E., Van G.D., Verhamme K.M., Doli E., Oranje A.P., De B.F. The prevalence, characteristics of and risk factors for eczema in Belgian schoolchildren. *Pediatr Dermatol* 2009; 26(2):129-138.
14. Wang I.J., Guo Y.L., Lin T.J., Chen P.C., Wu Y.N. GSTM1, GSTP1, prenatal smoke exposure, and atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105(2):124-129.
15. Wilkins J.F., Haig D. What good is genomic imprinting: the function of parent-specific gene expression. *Nat Rev Genet* 2003, 4, 359-368
16. Cookson W.O., Young R.P., Sandford A.J., Moffatt M.F., Shirakawa T., Sharp P.A., Faux J.A., Julier C., Nakumuura Y. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. *Lancet* 1992, 340, 381-384
17. Chieh-An Liu, MD et al. Prenatal prediction of infant atopy by maternal but not paternal total IgE levels, *J Allergy Clin Immunol*, November 2003; 112(5):899-904