

Dorota Mrożek-Budzyn^{1,2}, Renata Majewska¹, Agnieszka Kiełtyka¹, Małgorzata Augustyniak¹

CZynniki RYZYKA ORAZ CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA ALERGII I ASTMY U DZIECI Z AUTYZMEM - BADANIE KLINICZNO-KONTROLNE

¹Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej,
Uniwersytet Jagielloński - Collegium Medicum

²Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Myślenicach

STRESZCZENIE

WSTĘP. Ewolucja objawów autystycznych jest zależna od wielu czynników, między innymi od współistnienia innych chorób, które mogą wpływać na ich nasilenie się. Grupą takich chorób mogą być choroby alergiczne, charakteryzujące się wysokim współczynnikiem chorobowości w populacji dziecięcej.

CEL PRACY. Celem badania było określenie częstości występowania alergii i astmy u dzieci z autyzmem w porównaniu do dzieci z grupy kontrolnej oraz ustalenie czynników ryzyka alergii i astmy w obu porównywanych grupach.

MATERIAŁ I METODY. W przeprowadzonym badaniu kliniczno-kontrolnym grupę badaną stanowiło 96 dzieci z autyzmem dziecięcym lub atypowym. Grupę kontrolną dobrano tak, aby każdemu dziecku z grupy przypadków odpowiadało dwoje dzieci tej samej płci w tym samym wieku oraz leczących się w tej samej poradni POZ. W bieżącej analizie obie grupy porównano pod względem częstości występowania astmy i chorób alergicznych oraz w obrębie każdej z nich przeprowadzono odrębne analizy czynników ryzyka tych chorób.

WYNIKI. Częstość występowania astmy i alergii w obu grupach nie wykazała różnic istotnych statystycznie. Astmę stwierdzono u 5,2%, a alergię u 25,0% dzieci z autyzmem, w grupie kontrolnej było to odpowiednio 4,7% i 21,9%. Wszystkie przypadki astmy wystąpiły u chłopców, również na choroby alergiczne w obydwu grupach chłopcy chorowali częściej niż dziewczynki. Różnice te jednak nie były istotne statystycznie. U dzieci z autyzmem podwyższone ryzyko rozwoju choroby alergicznej miało związek tylko z występowaniem alergii lub astmy u ojca. Natomiast w grupie kontrolnej także astma lub alergia stwierdzona u matki lub dziadków wpływały na podwyższone ryzyko wystąpienia choroby alergicznej u dziecka.

WNIOSKI. Dzieci z autyzmem chorowały z podobną częstością na astmę i alergię w porównaniu z dziećmi bez zaburzeń autystycznych. Ryzyko rozwoju chorób alergicznych u dzieci z autyzmem zwiększało się istotnie w przypadku występowania alergii u ojca.

Słowa kluczowe: *dzieci, autyzm, alergia, astma*

WPROWADZENIE

Zasadniczym celem rozpoczętych badań dotyczących dzieci z autyzmem było ustalenie braku związku ekspozycji na szczepienia (MMR oraz preparaty zawierające tiomersal) z występowaniem autyzmu u dzieci (1, 2). Dodatkowo zebrano wiele danych na temat stanu zdrowia badanych dzieci, między innymi dotyczących występowania u nich chorób alergicznych i astmy. Zaburzenia rozwoju występujące u dzieci z autyzmem z wiekiem ulegają indywidualnym zmianom.

Ewolucja objawów autystycznych jest zależna od wielu czynników, między innymi od współistnienia innych chorób, które mogą wpływać na nasilenie się objawów autystycznych (3).

Chorobami charakteryzującymi się wysokim współczynnikiem chorobowości w populacji dziecięcej są choroby alergiczne: IgE – zależne (alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie spojówek, astma atopowa) oraz IgE – niezależne, których objawy podobne są do chorób wymienionych wcześniej, jednak pojawiają się

z pewnym opóźnieniem po kontakcie z czynnikiem uczulającym. Choroby alergiczne są najczęstszymi chorobami przewlekłymi wieku rozwojowego - w Polsce średnio choruje około 20% populacji dziecięcej, a w niektórych regionach odsetek ten sięga 29% (4). W ostatnich latach wzrost zapadalności na takie choroby jak astma, atopowe zapalenie skóry czy alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa jest szczególnie wyraźny w państwach Europy Zachodniej oraz Ameryki Północnej (5,6). Badania polskie również wykazują tendencję wzrostową występowania chorób alergicznych w populacji dziecięcej, z zaznaczającym się dużym zróżnicowaniem regionalnym (4, 7, 8).

Choroby alergiczne poza swoimi zasadniczymi objawami mogą mieć wpływ na występowanie zaburzeń neuropsychiatrycznych, takich jak nadpobudliwość, nadmierna ruchliwość czy zaburzenia snu. Jeżeli dotyczy dzieci z autyzmem, to różnego rodzaju dyskomfort oraz ból towarzyszący chorobie alergicznej może dodatkowo nasilać autystyczne zaburzenia zachowania. Dlatego też w tej grupie dzieci szczególnie ważne jest wczesne rozpoznanie i właściwe leczenie towarzyszących chorób alergicznych (3).

Celem badania było określenie częstości występowania alergii i astmy u dzieci z autyzmem w porównaniu do dzieci z grupy kontrolnej oraz ustalenie czynników ryzyka alergii i astmy w obu porównywanych grupach dzieci.

MATERIAŁ I METODY

Grupę przypadków stanowiły dzieci do 14 roku życia ze zdiagnozowanym autyzmem dziecięcym lub atypowym (klasyfikacja ICD-10: F84.0 i F84.1), zamieszkujące województwo małopolskie. Diagnoza została postawiona przez psychiatrę dziecięcego. Do każdego dziecka z grupy przypadków dobrano dwoje dzieci w tym samym wieku i tej samej płci, będące pod opieką tego samego lekarza rodzinnego co dziecko autystyczne, tworząc grupę kontrolną. Szczegółowy opis badania kliniczno-kontrolnego został przedstawiony w publikowanych wcześniej pracach, dotyczących braku związku ekspozycji na szczepienia (MMR oraz preparaty zawierające tiomersal) z występowaniem autyzmu u dzieci (1, 2). Dodatkowo zebrano dane na temat występowania alergii i astmy u badanych dzieci oraz członków ich rodzin w obu porównywanych grupach (dzieci z autyzmem oraz grupa kontrolna). Dane dotyczące dzieci pochodziły z dokumentacji medycznej, będącej w dyspozycji lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. W ankiecie pytano, czy dziecko jest na coś uczulone oraz czy miało wykonywane testy skórne. Dane na temat występowania alergii i astmy w rodzinie uzyskano na podstawie wywiadu z matką dziecka

(odpowiedź na pytanie, czy choroba została rozpoznana przez lekarza u wymienionych członków rodziny).

Analiza statystyczna. Różnice między porównywanymi grupami dotyczące zmiennych jakościowych oceniono przy pomocy testu χ^2 , a w przypadku małych liczebności (gdy wartość oczekiwana komórek <5) - testu dokładnego Fishera. Zmienne ciągłe w grupach porównywanych były za pomocą testu Manna-Whitneya. Oszacowanie ryzyka wystąpienia chorób alergicznych związanego z potencjalnymi czynnikami ryzyka przeprowadzono przy użyciu regresji logistycznej.

WYNIKI

Grupę badaną stanowiło 96 dzieci chorych na autyzm oraz 192 dzieci z grupy kontrolnej ze średnią wieku $7,5 \pm 2,6$ roku i znaczącą przewagą chłopców (81,2% badanej populacji). Charakterystykę badanych grup przedstawiono w tabeli 1. Częstość występowania astmy i alergii w obu grupach nie wykazała istotnego statystycznie zróżnicowania. Astmę stwierdzono u 5,2%, a alergię u 25,0% dzieci z autyzmem, w grupie kontrolnej było to odpowiednio 4,7% i 21,9% (tab. I). Wszystkie przypadki astmy zarówno u dzieci z autyzmem jak i grupy kontrolnej dotyczyły chłopców (odpowiednio 6,3% i 5,8%) (tab. II). W przypadku alergii chłopcy z autyzmem chorowali czterokrotnie częściej niż dziewczynki (28,8% vs 6,3%), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie i mogła być wynikiem małej liczby dziewcząt w badanej grupie. W grupie kontrolnej na choroby alergiczne chłopcy też zapadali częściej, jednak ta przewaga w stosunku do dziewczynek była zdecydowanie niższa (tab. II).

U dzieci z autyzmem wykazujących objawy alergiczne testy skórne wykonano tylko u 33,3%, natomiast w grupie kontrolnej u 81,0%. Różnica ta była istotna statystycznie ($p=0,001$). Wszystkie wykonane testy u dzieci z autyzmem potwierdziły alergię, w grupie kontrolnej w dwóch przypadkach testy dały wynik ujemny. W okresie, w którym były zbierane informacje, ponad połowa dzieci z chorobami alergicznymi w grupie kontrolnej była leczona z tego powodu (57,1%), natomiast u dzieci z autyzmem odsetek ten był niższy i wynosił 25% ($p=0,019$) (tab. I).

W grupie dzieci z autyzmem nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (mimo zróżnicowania procentowego) w występowaniu astmy w rodzinie, niezależnie od tego, czy dziecko chorowało na tę chorobę, czy nie. Brak istotności statystycznej wynika przede wszystkim z małej liczby przypadków astmy w tej grupie. Natomiast w grupie kontrolnej u dzieci z astmą, w porównaniu z dziećmi zdrowymi, istotnie częściej choroba ta występowała również u członków rodziny (dotyczyło to każdego z rozpatrywanych stopni

pokrewieństwa). W odniesieniu do rodzinnego obciążenia chorobami alergicznymi wśród dzieci z alergią, występowało ono częściej w obu badanych grupach dzieci, przy czym istotność statystyczną stwierdzono we wszystkich rozpatrywanych pokrewieństwach w grupie kontrolnej, lecz tylko w przypadku ojca i matki wśród dzieci z autyzmem (tab. III).

Po przeprowadzeniu analizy występowania astmy i alergii w rodzinie dzieci z chorobami allergicznymi w podziale na płeć, w grupie kontrolnej na astmę chorowali częściej ojcowie chłopców. Z pozostałych potencjalnych czynników ryzyka ujętych w analizie jedynie alergii pokarmowa w okresie niemowlęcym występowała istotnie częściej u dzieci z chorobami allergicznymi. W grupie z autyzmem, alergię pokarmową w okresie niemowlęcym miało 66,7% dzieci z chorobami allergicznymi, natomiast tylko 20,8% spośród tych dzieci, które w późniejszym wieku nie wykazywały objawów allergicznych. W grupie kontrolnej było to odpowiednio 42,9% i 23,3% (różnice istotne statystycznie) (tab. III). Pozostałe rozpatrywane czynniki dotyczące przebiegu ciąży, porodu, stanu zdrowia w okresie noworodkowym, przebytych chorób i wybranych uwarunkowań środowiskowych nie wykazały istotnych różnic w rozpatrywanych grupach, dlatego nie przedstawiono uzyskanych wyników liczbowych i pominięto je w dalszej analizie.

W pierwszym modelu wielowymiarowym uzyskano wartości ilorazów szans wystąpienia alergii u dzieci w zależności od rodzinnego obciążenia astmą. W grupie kontrolnej ryzyko rozwoju alergii zwiększało się kilkakrotnie, gdy występowała astma u członków rodziny – odpowiednio w przypadku dziadków $Isz = 3,8$, matki – $Isz = 6,0$ i ojca $Isz = 7,1$ (wynik dla ojca i dziadków istotny statystycznie, dla matki na granicy poziomu istotności). U dzieci z autyzmem tylko występowanie astmy u matki zwiększało ryzyko zachorowania na chorobę allergiczną (w podobnym stopniu jak u dzieci z grupy kontrolnej $Isz = 8,7$), jednak uzyskany wynik był także na granicy istotności statystycznej ($p=0,070$).

Na podstawie drugiego modelu wielowymiarowego uzyskano wartości ilorazów szans rozwoju choroby allergicznej u dzieci w zależności od występowania alergii w rodzinie. Uzyskano podobne wyniki jak w przypadku astmy, tzn. w grupie kontrolnej alergii u dziadków $Isz = 5,1$, matki $Isz = 5,1$ lub ojca $Isz = 4,2$ zwiększała ryzyko zachorowania u dziecka. Natomiast w grupie z autyzmem, tylko alergii u ojca stanowiła ryzyko wystąpienia choroby allergicznej u dziecka ($Isz = 9,3$) - wymienione wyniki były istotne statystycznie (tab. IV).

W analizowanych modelach dotyczących ryzyka wystąpienia astmy w zależności od obciążenia rodzinnego astmą lub alergią uzyskano wyniki potwierdzające zwiększone ryzyko wystąpienia choroby, gdy astma lub

alergia występowała u dziadków, matki lub ojca dzieci z grupy kontrolnej. W grupie dzieci z autyzmem wyniki w tym zakresie były nieistotne statystycznie, ze względu na małą liczebność przypadków.

DYSKUSJA

Przeprowadzone badanie nie wykazało istotnych różnic w częstości występowania astmy i alergii u dzieci z autyzmem w porównaniu z grupą kontrolną, jednak dzieci z autyzmem chorowały nieco częściej. Jest to zgodne z wynikami pochodzącymi z innych publikowanych badań, chociaż większość z nich dotyczy całego spektrum zaburzeń autystycznych, a nie tylko autyzmu (9,10). Należy zwrócić uwagę na fakt, że dzieci z grupy kontrolnej pochodzą zasadniczo z populacji generalnej, jednak nie reprezentują jej we właściwy sposób, ze względu na czterokrotną nadwyżkę chłopców. Dlatego w tym przypadku ważna jest analiza częstości występowania zachorowań w zależności od płci dziecka. Jeśli chodzi o astmę, to zbyt mała liczba przypadków tej choroby w grupie z autyzmem nie pozwalała na dokonanie porównań w zależności od płci. Biorąc pod uwagę fakt, iż w grupie kontrolnej tylko u chłopców stwierdzono astmę, to uzyskany wynik dla całej grupy jest wyższy niż należałoby się spodziewać wśród dzieci w danym wieku, reprezentujących populację dziecięcą z woj. małopolskiego, z którego pochodzi badana grupa. Jednak uzyskane wyniki mieszczą się w zakresie częstości występowania astmy podawanych w publikacjach na podstawie wyników innych badań przeprowadzonych w Polsce (4,7,11).

W przypadku alergii zróżnicowanie częstości zachorowań w zależności od płci było znaczące w grupie z autyzmem, w której chłopcy chorowali częściej niż dziewczynki. W grupie kontrolnej chłopcy też chorowali częściej, ale tylko w proporcji 1,5 : 1 w stosunku do dziewczynek. Może to sugerować słuszność coraz częściej podnoszonej hipotezy o występowaniu pewnych interakcji genowych zachodzących u dzieci z autyzmem, które prowadzą do zmian w systemie immunologicznym, zwiększając m.in. ryzyko rozwoju chorób allergicznych (10).

Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż tylko 33% dzieci z autyzmem miało wykonane testy skórne, z których wszystkie potwierdziły rozpoznanie choroby. Jednak pozostałe dzieci z alergią miały postawione rozpoznanie na podstawie objawów klinicznych, co może wpływać na ewentualny błąd dotyczący częstości zachorowań w zależności od płci. W literaturze podnoszony jest problem trudności diagnostycznych wielu chorób przewlekłych, jeżeli współwystępują one z autyzmem. Dotyczy to również chorób allergicznych. Fakt wykonania testów skórnych u znacząco niższego

odsetka dzieci z autyzmem w porównaniu z kontrolą jest w pewnym stopniu potwierdzeniem, iż trudniej jest przeprowadzić rutynową diagnostykę przy braku współpracy ze strony chorego dziecka i często się z tego rezygnuje. Natomiast kliniczne rozpoznanie jest w tym przypadku często utrudnione ze względu na brak właściwej komunikacji z pacjentem lub skłonność przypisywania chorobie alergicznej pewnych objawów związanych z autyzmem.

Prawidłowe wczesne rozpoznanie alergii u dzieci z autyzmem jest szczególnie ważne, ponieważ jej objawy mogą nasilać zaburzenia autystyczne (9).

U dzieci z autyzmem podwyższone ryzyko rozwoju choroby alergicznej miało związek tylko z występowaniem alergii lub astmy u ojca. Natomiast w grupie kontrolnej wszystkie trzy rodzaje pokrewieństwa, jeżeli były obciążone astmą lub alergią wpływały na podwyższone ryzyko wystąpienia choroby alergicznej u dziecka, przy czym chorująca matka stanowiła o wyższym ryzyku w tym zakresie niż ojciec.

U dzieci z autyzmem, głównie ze względu na małą liczbę przypadków astmy, ocena czynników ryzyka występowania tej choroby nie powiodła się.

Uwarunkowania rodzinne występowania alergii i astmy w populacji generalnej były wielokrotnie przedmiotem badań, ale ich wyniki nie są jednoznaczne. Większość z nich wskazuje na podobne zależności, jakie uzyskano w naszym badaniu, jednak były też publikowane wyniki badań, które wskazywały na większe znaczenie ojców niż matek obciążonych astmą lub alergią na występowanie tych zachorowań u potomstwa, czyli podobnie jak w przypadku naszej grupy dzieci z autyzmem (12). W tego rodzaju badaniach, gdy bierze

się pod uwagę możliwość uwarunkowań dziedzicznych, ważna jest analiza ryzyka w zależności od płci dziecka, ponieważ sposób dziedziczenia może być w tym przypadku zróżnicowany (13). Słabą stroną naszego badania jest zbyt mały udział dziewczynek w badanej grupie i brak możliwości analizy zależności czynników ryzyka w podziale na płeć. Jedyne co można było stwierdzić w tym zakresie na podstawie grupy kontrolnej, że na astmę częściej chorowali ojcowie chłopców z alergią, co jest zgodne z wynikami innych badań (12). Trudno odnieść nasze wyniki do badań innych autorów dotyczących alergii u dzieci z autyzmem, ponieważ wszystkie dotyczyły całego spektrum zaburzeń autystycznych, a nie tylko autyzmu dziecięcego i atypowego, tak jak to miało miejsce w przedstawionym badaniu.

PODSUMOWANIE

Dzieci z autyzmem chorowały z podobną częstością na astmę i alergię w porównaniu z dziećmi bez zaburzeń autystycznych. Ryzyko rozwoju chorób alergicznych u dzieci z autyzmem zwiększało się istotnie w przypadku występowania alergii u ojca.

Otrzymano: 10.12.2012 r.

Zaakceptowano do druku: 26.06.2013 r.

Adres do korespondencji:

Dorota Mrozek-Budzyn

Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej UJ CM

ul. Kopernika 7a, 31-034 Kraków

tel. 48 12 423 10 03

e-mail: dorota.mrozek-budzyn@uj.edu.pl