

FENOTIPOVI ASTME DJEČJE DOBI

IVA MIHATOV ŠTEFANOVIĆ, BISERKA ČIČAK, RENATA VRSALOVIĆ*

Astma je heterogena bolest koju čini nekoliko preklapajućih odvojenih sindroma s vjerojatno različitim, ali za sada nepoznatim uzrocima i prirodnim tijekom. Postoji potreba da se identificiraju ove grupe bolesnika (tzv. fenotipovi), čije kliničke i prognostičke karakteristike kao i odgovor na terapiju može biti različit. Smisao prepoznavanja fenotipa ogleda se u primjeni liječenja kao i u razjašnjenju mehanizama bolesti. Fenotipovi sipnje u male djece kategorizirani su prema tijeku bolesti u epidemiološke fenotipove (prolazna i perzistentna sipnja) a prema okidačima u virusima i mnogostrukim okidačima potaknutu sipnja. Najznačajniji faktori koji mogu predvidjeti rizik za razvoj perzistentne astme su alergija, smanjena plućna funkcija i virusne respiratorne infekcije u dojenačkoj i ranoj predškolskoj dobi. Klinička važnost epidemioloških i prema okidačima određenih fenotipova ograničena je obzirom na varijabilnost simptoma i rizičnih faktora kroz vrijeme kao i zbog preklapanja fenotipova. Nadalje, nema specifičnog liječenja ciljanog prema ovako određenom fenotipu. Ipak, fenotipove astme je važno proučavati jer se na taj način omogućuje novi pogled u proučavanju astme i povećava statistička značajnost u detektiranju okolišnih i genetskih faktora rizika. Identifikacija fenotipova astme trebala bi voditi boljem razumijevanju podležće patobiologije koja pridonosi pojedinom fenotipu. Konačno, iz perspektive kliničara, razlikovanje fenotipova astme trebalo bi voditi identifikaciji liječenja specifičnog za fenotip.

Deskriptori: ASTMA, DIJETE, FENOTIP

Skraćenice:

FeNO - frakcija izdahnutog dušičnog oksida, engl. fraction of exhaled nitric oxide; ICS - inhalacijski kortikosteroid, engl. inhaled corticosteroid; IL - interleukin; LTRA - antagonist leukotrienskih receptora, engl. leukotriene receptor antagonist; PRACTALL - engl. Practical Allergy; PREVIA - engl. Prevention of Viral Induced Asthma

Poznato je da se astma u odrasloj, a posebno u dječjoj dobi, prezentira različitim kliničkim slikama, tipovima upale i odgovorom na terapiju. Sipnja je jedan od osnovnih simptoma astme, česta je u djece predškolske dobi i može biti prolazna. Iako se prema nekim smjernicama tri ili više reverzibilne bronhoopstrukcije u periodu od 6 mjeseci mogu nazvati astmom, prema drugima je sigurnu dijagnozu astme moguće postaviti tek nakon navršene 5. godine života, kada su dostu-

pne objektivne metode definiranja bolesti (1, 2). Stoga analiza fenotipova astme ili sipnje može biti zbunjujuća, no u većini anglosaksonske literature se umjesto termina astma, u predškolskoj dobi koristi termin wheezing kako bi se opisali simptomi sipnje i otežanog disanja. Ovakva klinička slika, ukoliko se ponavlja, identična je onom što kod starije djece opisujemo kao astmu.

Različiti podtipovi (fenotipovi) astme definirani su kliničkim i fiziološkim kategorijama (težinom, početkom pojavljivanja bolesti), okidačima (virusi, napor, alergeni), patobiologijom (eozi-nofilna, neutrofilna astma) ili razvojnim tijekom (prolazna, perzistentna sipnja).

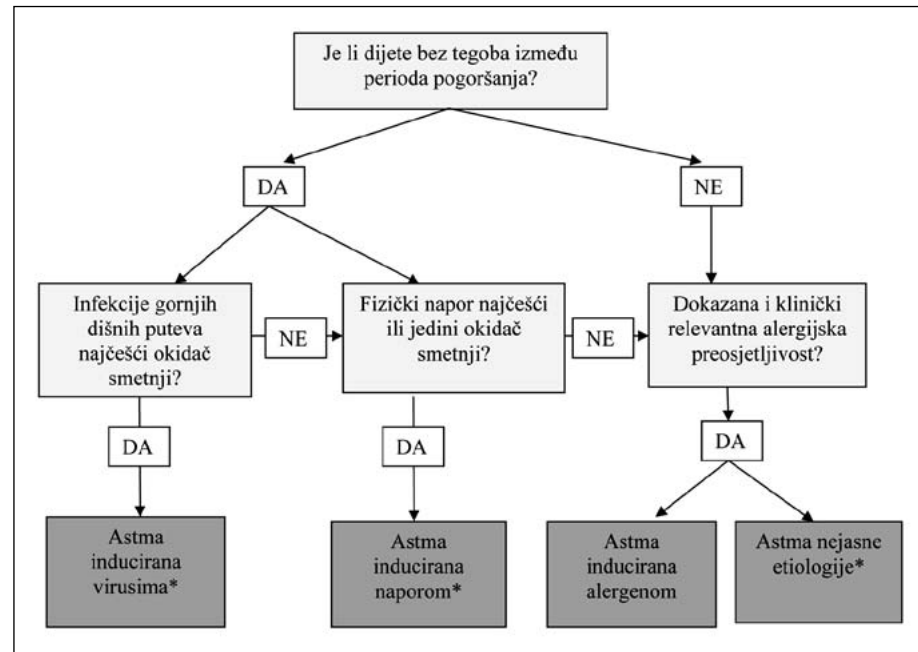
Cilj ovog rada je prikazati pregled dosadašnjih spoznaja o fenotipovima astme s posebnim osvrtom na kompleksnost patofiziologije, kliničke slike, tijeka bolesti i izbora terapije radi postizanja što bolje kontrole bolesti.

Smjernice za liječenje astme -
problem dječje dobi

Nedavno je astma dječje dobi uključena u opće smjernice no prema njoj se često odnosi kao prema astmi odrasle dobi (3-5). Neka područja dječje astme nisu potpuno razjašnjena općim smjernicama kao npr. astma vrlo male djece, astma izazvana fizičkim naporom, mijenjanje kliničke prezentacije i uzročnih faktora kroz djetinjstvo. Kao rezultat, Europska akademija za alergologiju i kliničku imunologiju i Američka akademija za alergije, astmu i imunologiju, donijela je smjernice specifično za dječju astmu Practicall Allergy (PRACTALL) (Slika 1) (1). Prema navedenim smjernicama, jedna od glavnih odrednica fenotipova astme u djece je dob bolesnika jer uključuje različitu patofiziologiju, izloženost alergenima i prirodni tijek bolesti. Određivanje težine bolesti također je različito nego u odrasloj dobi. U dojenačkoj dobi, perzistentnu bolest treba smatrati teškom; kod starije djece, teške egzacerbacije i one koje zahtijevaju hospitalizaciju

*KBC Sestre milosrdnice
Klinika za pedijatriju

Adresa za dopisivanje:
Mr. sc. Iva Mihatov Štefanović, dr. med.
KBC Sestre milosrdnice, Klinika za pedijatriju
10000 Zagreb, Vinogradska 29
E-mail: imihatov1@gmail.com



Slika 1.
Fenotipovi astme u djece > 2 godine prema PRACTALL smjernicama (1). Fenotip astme klasificira se prema okidaču bolesti (alergen, infekcija, fizički napor), *djeca mogu imati atopiju

i primjenu kisika, klasificiraju se kao teška bolest, bez obzira na uobičajene parametre težine kao što su frekvencija simptoma ili plućna funkcija.

Astma je heterogena bolest koju čini više fenotipova

Fenotip je uočljiva strukturna i funkcionalna karakteristika organizma određena genotipom i modulirana okolinom (6). Unazad nekoliko desetljeća, prepoznate su kliničke razlike u prezentaciji astme zbog čega je dobila obilježje heterogene bolesti koju čini nekoliko preklapajućih odvojenih sindroma s vjerojatno različitim, ali za sada nepoznatim, uzrocima i prirodnim tijekom.

Postoji potreba da se identificiraju ove grupe bolesnika (fenotipovi), čije kliničke i prognostičke karakteristike kao i odgovor na terapiju može biti heterogen među grupama i homogen unutar svake grupe (7). Smisao prepoznavanja fenotipa ogleda se u kontekstu (primjeni) liječenja kao i u razjašnjenju mehanizma bolesti (8).

Epidemiološki fenotipovi

Epidemiološkim fenotipom možemo nazvati podskupinu bolesnika klasificiranu na temelju retrospektivnog ispitivanja tijekom bolesti i određenih karakteristika bolesnika s ciljem razjašnjenja patogeneze bolesti i rizičnih faktora. Klasični epidemiološki fenotipovi opisani su u tusionskoj studiji, prema vremenu početka simptoma i njihovom perzistiranju (9).

Ovisno o epizodama sipnje u dobi od 3 i dobi od 6 godina, bolesnici su klasificirani prema Martinezu u fenotip *prolazne sipnje*, *sipnje s kasnim početkom* i *trajne sipnje* (10). Djeca s prolaznom sipnjom razviju prve simptome u prve tri godine života, imaju negativnu obiteljsku i/ili atopijsku anamnezu, nižu plućnu funkciju od rođenja i normoreaktivnost u bronhoprovokacijskom testu. Pretpostavlja se da je smanjena plućna funkcija posljedica strukturnih i funkcionalnih promjena dišnih putova koje su predispozicija za razvoj sipnje (11).

U fenotipu sipnje s kasnim početkom smetnje se javljaju u kasnoj dojenačkoj ili ranoj predškolskoj dobi i nastavljaju se do 6. godine, ali s tendencijom regresije u pre-adolescenciji (12). Bolesnici imaju

negativnu atopijsku anamnezu, pušenje u trudnoći nije rizični faktor, u bronhoprovokacijskom testu ne pokazuju bronhalnu hiperreaktivnost a plućna funkcija do 11. godine neznatno je slabija od zdrave populacije (13).

Pretpostavlja se da je mehanizam nastanka sipnje promjena regulacije tonusa dišne muskulature. Opstruktivne smetnje u djece s trajnom sipnjom počinju prije treće godine života i nastavljaju se u školsku dob. Osobna i/ili obiteljska atopijska anamneza je pozitivna a značajnu ulogu igra i alergijska senzitivizacija. Plućna funkcija je pri rođenju slična zdravoj populaciji, počinje padati nakon 6. godine i ostaje smanjena do 18. godine života (14).

Iako su i druge epidemiološke studije pokazale slične rezultate, ipak su uočene varijacije u početku bolesti i nekonzistentnost u rizičnim faktorima (15). Stoga možemo zaključiti da su epidemiološke studije korisne jer upućuju na mehanizam bolesti i pomažu u razumijevanju njenog razvoja no nedostatak im je značenje u kliničkoj praksi obzirom na izbor liječenja i predviđanje tijeka bolesti. U ovom trenutku ne postoje strategije liječenja koje bi modificirale tijek bolesti i spriječile razvoj perzistentne sipnje.

Fenotipovi astme prema tipu upale

Atopijski mehanizmi mogu se povezati s najviše 40% slučajeva astme u općoj populaciji a najviše 50% astme može se povezati s eozinofilnom upalom (16, 17). Alergijski mehanizmi ne moraju biti jedini i/ili odlučujući podležeći faktori za razvoj astme. Ne-eozinofilna astma povezana je s neutrofilnom upalom ne samo u bolesnika s teškom astmom, već i kod umjerene i blage astme te se pretpostavlja da je većina astme vezana uz neutrofilnu upalu (18). Mogući okidači ovakve upale u dišnim putovima mogu biti bakterijski endotoksini, onečišćenje zraka, ozon, virusne infekcije i gljive.

Iako se prema uzorku bronhoalveolarnog lavata i sputuma u djece s teškom astmom razlikuje eozinofilni, neutrofilni i mješoviti tip upale nije jasno koja je uloga ovih staničnih elemenata u djece

i je li korisna u izboru terapije (18-20). Eozinofilija u dišnim putovima može biti prisutna već i prije početka astme (21). Uzorak upale je kompleksan i postoje složene interakcije među vrstama stanica pa tako simptomi ne koreliraju uvijek s upalnim zbivanjima. Tako npr. neki adolescenti s astmom u kliničkoj remisiji (bez smetnji i bez terapije) i dalje imaju prisutnu eozinofilnu upalu kao i bolesnici sa simptomatskom astmom (22). Iako uloga neutrofilne upale još mora biti definirana, moguće je da je posljedica bakterijske infekcije što otvara potencijalnu korist antibiotskog liječenja (23).

Fenotipovi astme prema okidaču

U predškolskoj dobi sipnja može biti prolazna, pa je otežana njena dijagnoza i podjela u fenotipove (1). Ponavljajuća sipnja u predškolskoj dobi najčešće se klasificira ovisno o vrsti okidača pa tako razlikujemo virusima induciranu sipnju, ukoliko su virusne infekcije jedini okidač, ili sipnju potaknutu mnogostrukim okidačima, ukoliko se simptomi javljaju i izvan virusnih infekcija (2). Ovakva podjela koristi se u nekim studijama i u školskoj dobi (24-25). Virusima potaknuta sipnja čini oko ⅓ pojave sipnje u predškolske djece i posljedica je intermitentne opstrukcije dišnih putova u bolesnika s prethodno urednom plućnom funkcijom i bez simptoma između perioda sipnje. Najčešći okidač ovog fenotipa sipnje u svim dobnim skupinama je rinovirus. Sipnja potaknuta mnogostrukim okidačima obično je povezana s alergijom i manifestira se češće u školskoj dobi, u bolesnika je često pozitivna obiteljska atopijska anamneza a simptomi se javljaju i između perioda pogoršanja.

Međutim, virusima inducirana epizodična sipnja može se s vremenom razviti u sipnju potaknutu mnogostrukim okidačima i obrnuto (26). Epizodična virusna sipnja u predškolske djece povezana je s povišenom, normalnom i smanjenom razinom frakcije izdahnutog dušičnog oksida (FeNO) u različitim studijama što sugerira da ovaj oblik sipnje ne mora biti dobro definiran klinički entitet i da su u podlozi možda različiti upalni fenotipovi (27-29).

Fenotip specifično liječenje

Sipnja u predškolske djece predstavlja problem obzirom na izbor terapije. Nije jasno jesu li inhalacijski kortikosteroidi (ICS) korisni u liječenju virusima inducirane sipnje u djetinjstvu. Liječenje oralnim ili parenteralnim kortikosteroidima u djece s ovim fenotipom ima male koristi osim u težim slučajevima sipnje (30). Iako su provedene studije o primjeni visokih doza ICS, idealan lijek, doza, način primjene i trajanje terapije još uvijek nisu jasno određeni (31, 32).

Neke studije pokazale su učinkovitost ICS u poboljšanju simptoma i plućne funkcije, dok je kod drugih nedostajao njihov učinak na prevenciju progresije u astmu (33-37). Ovakve razlike posljedica su postojanja više fenotipova sipnje u predškolske djece koji mogu biti provocirani respiratornim virusima, alergenima, fizičkim naporom, izlaganjem duhanskom dimu i drugim polutantima (1). Različiti anatomske, fiziološke i emocionalni faktori, koji su jedinstveni za malu djecu, posebno dojenčad, mogu uzrokovati teškoće u primjeni inhalacijske terapije (38). To se može izbjeći primjenom oralne terapije kao što su antagonisti leukotrienskih receptora (LTRA). PREVIA studija (engl. Prevention of Viral Induced Asthma) pokazala je da jednogodišnja primjena montelukasta u djece s virusima induciranom astmom značajno smanjuje broj egzacerbacija i korištenje simptomatskih lijekova (39). Povoljan učinak LTRA može biti uglavnom vidljiv u predškolskoj dobi (40). Međutim, malo je randomiziranih kontroliranih studija koje su uspoređivale montelukast s ICS. Montelukast se može pokušati uvesti kod oba fenotipa (virusima i mnogostrukim okidačima potaknuta astma), ali potrebne su dalje studije koje bi potvrdile ove preporuke (22).

Identificiranje karakteristika bolesnika koje će predvidjeti odgovor na terapiju bilo bi od iznimne važnosti u kliničkoj praksi i moglo bi poboljšati rezultate liječenja. Iako literatura nudi uvid u neke fenotipske karakteristike ili biomarkere koji bi mogli služiti kao prediktori odgovora na ICS i LTRA, većina podataka primijenjena je na kratkoročan ishod (41). Bolji dugotrajni rezultat lije-

čenja ICS može se očekivati kod djece koja imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu za astmu, višu razinu FeNO, veću bronhalnu hipertreaktivnost ili podatak o prethodnoj terapiji ICS, u usporedbi s terapijom LTRA (41). Možemo zaključiti da nema optimalne terapije za poremećaje sipnje u ranom djetinjstvu. Patofiziologija je slabo razumljiva i vjerojatno su važni i drugi faktori osim upale dišnog puta.

Iako su studije provedene u odraslih bolesnika pokazale da pojedine podskupine bolesnika, vodeći se određenim upalnim biljezima i tipom upale, bolje odgovaraju na određenu terapiju, u dječjoj dobi liječenje je još uvijek bazirano na učestalosti i težini simptoma. Određivanje fenotipova obično nije korisno u planiranju liječenja većine bolesnika s blagom do umjerenom astmom koji su dobro kontrolirani niskom dozom ICS. Nije poznato je li to zbog toga što je blaga bolest uniformna kategorija ili zato što ICS imaju mnogostruke učinke. Strategija liječenja bazirana na normaliziranju broja eozinofila u sputumu učinkovita je kod teške astme, ali bez razlike u bolesnika s blagom bolešću (42). Iznimka je astma potaknuta fizičkim naporom koja može biti vezana uz proizvodnju cisteinil leukotriena i može bolje odgovarati na antagoniste leukotrienskih receptora nego na ICS (43).

Molekularno fenotipiziranje proučava ekspresiju pojedinih gena u subpopulacijama bolesnika s astmom. Wooldruff je identificirao skupinu bolesnika s astmom i izraženom ekspresijom Th2-citokina i skupinu koja se u ekspresivnosti navedenih gena nije razlikovala od kontrole. Samo grupa sa značajnom ekspresijom Th2-citokina i kliničkim značajkama eozinofilnog fenotipa imala je dobar klinički odgovor na ICS (44). Anti-IL-5 (mepolizumab) je u liječenih bolesnika značajno smanjio broj egzacerbacija u odnosu na placebo, ali bez utjecaja na plućnu funkciju, bronhalnu hiperreaktivnost i simptome (45). To sugerira da simptomi i plućna funkcija ne moraju biti vezani uz eozinofilnu upalu, a poboljšanje primjenom ICS odvija se drugim mehanizmom. Pristup liječenju astme prema kliničkim i molekularnim fenotipovima značajan je napredak u ra-

zumijevanju patofiziologije astme. Ovaj način proučavanja trebao bi otkriti i pozdane biomarkere.

Zaključak

Heterogenost fenotipova astme, njihovo preklapanje i nestabilnost tijekom vremena, razlog su različitom odgovoru na terapiju i različitom kliničkom tijeku. Potrebna su dalja istraživanja kojima bi se odredile kombinacije čimbenika s ciljem bolje klasifikacije fenotipova a time pak poboljšala prevencija, liječenje bolesti, predviđanje njenog tijeka i bolje razumijevanje patogeneze.

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa. Authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH et al; European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. Allergy 2008; 63: 5-34.

2. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. Eur Respir J 2008; 32: 1096-110.

3. Dahl R, Bjermer L. Nordic consensus report on asthma management. Nordic Asthma Consensus Group. Respir Med 2000; 94: 299-327.

4. Global Strategy for Asthma Management and prevention. 2nd ed. Bethesda: National Institutes of Health; 2002.

5. British guideline on the management of asthma. Thorax 2003; 58: 1-94.

6. Rice JP, Saccone NL, Rasmussen E. Definition of the phenotype. Adv Genet 2001; 42: 69-76.

7. Siroux V, Garcia-Aymerich J. The investigation of asthma phenotypes. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011; 11: 393-9.

8. Silverman M, Wilson N. Wheezing phenotypes in childhood; Thorax 1997; 52: 936-7.

9. Taussig LM, Wright AL, Harrison HR, Ray CG. The Tucson Children's Respiratory Study. I. Design and implementation of a prospective study of acute and chronic respiratory illness in children. Am J Epidemiol 1989; 129: 1219-31.

10. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med 1995; 332: 133-8.

11. Baena-Cagnani C, Rossi GA, Canonica GW. Airway remodeling in children: when does it start? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007; 7: 196-200.

12. Wilson N. The significance of early wheezing. Clin Exp Allergy 1994; 234: 522-9.

13. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ et al. Peak flow variability, metacholine responsivness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. Thorax 1997; 52: 946-52.

14. Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ et al. The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 921-7.

15. Cowan T, Guilbert TW. Pediatric asthma phenotypes. Curr Opin Pediatr, 24: 344-51.

16. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? Thorax 1999; 54: 268-72.

17. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. Thorax 2002; 57: 643-8.

18. de Blic J, Tillie-Leblond I, Tonnel AB et al. Difficult asthma in children: an analysis of the airway inflammation. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 94-100.

19. Lex C, Payne DN, Zacharasiewicz A et al. Sputum induction in children with difficult asthma: safety, feasibility, and inflammatory cell pattern. Pediatr Pulmonol 2005; 39: 318-24.

20. Gibson PG, Norzila MZ, Fakes K et al. Pattern of airway inflammation and its determinants in children with acute severe asthma. Pediatr Pulmonol 1999; 28: 261-70.

21. Thavagnanam S, Williamson G, Ennis M et al. Does airway allergic inflammation pre-exist before late onset wheeze in children? Pediatr Allergy Immunol 2010; 21: 1002-7.

22. van den Toorn LM, Overbeek SE, de Jongste JC et al. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 2107-13.

23. Schwerk N, Brinkmann F, Soudah B et al. Wheeze in preschool age is associated with pulmonary bacterial infection and resolve after antibiotic therapy. PLoS One 2011; 6: 27913.

24. Wassall HJ, Devenny AM, Daud Khan S, Nanan TK, Russell G. A comparison of virus-associated and multi-trigger wheeze in school children. J Asthma 2005; 42: 737-44.

25. Doull IJM, Lampe FC, Smith S, Schreiber J, Freezer NJ, Holgate ST. Effect of inhaled corticosteroids on episodes of wheezing associated with viral infection in school age children: randomised double blind placebo controlled trial. Br Med J 1997; 315: 858-62.

26. Schultz A, Brand PL. Episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze in preschool children: a useful distinction for clinicians? Paediatr Respir Rev 2011; 12: 160-4.

27. Brusse JE, Smit HA, Kerkhof M et al. Exhaled nitric oxide in 4-year-old children: relationship with asthma and atopy. Eur Respir J 2005; 25: 455-61.

28. Caudri D, Wijga A, Hoekstra MO et al. Prediction of asthma in symptomatic preschool children using exhaled nitric oxide, Rint and specific IgE. Thorax 2010; 65: 801-7.

29. Chawes BL, Buchvald F, Bischoff AL et al. Elevated exhaled nitric oxide in high-risk neonates precedes transient early but not persistent wheeze. Am J Respir Crit Care med 2010; 182: 138-42.

30. Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, Cummings P, Davis RL. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: a metaanalysis. Pediatrics 2000; 105: 44.

31. Connet G, Lenney W. Prevention of viral induced asthma attacks using inhaled budesonide. Arch Dis Child 1993; 68: 85-7.

32. Svedmyr J, Nyberg E, Asbrink-Nilsson E, Hedlin G. Intermittent treatment with inhaled steroids for deterioration of asthma due to upper respiratory tract infections. Acta Paediatr 1995; 84: 884-8.

33. Zielen S, Rose MA, Bez C, Jarisch A, Reichenbach J, Hofmann D. Effectiveness of budesonide nebulising suspension compared to disodium cromoglycate in early childhood asthma. Curr Med Res Opin 2006; 22: 367-73.

34. Papi A, Nicolini G, Boner AL et al. Short term efficacy of nebulised beclomethasone in mild-to-moderate wheezing episodes in preschool children. Ital J Pediatr 2011; 37: 39.

35. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB et al. CARE Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. N Engl J Med 2011; 365: 1990-2001.

36. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ. The IFWIN study team. Secondary prevention of asthma by the use of inhaled fluticasone propionate in wheezy infants (IFWIN): double-blind, randomized, controlled study. Lancet 2006; 368: 754-62.

37. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. N Engl J Med 2006; 354: 1998-2005.

38. Amirav I. Aerosol therapy. Ital J Pediatr 2004; 30: 147-56.

39. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2 to 5 year old children with intermittent asthma. Am J Respir Crit Care med 2005; 171: 315-22.

40. Allen-Ramey FC, Markson LE, Riedel AA, Sajjan S, Weiss KB. Patterns of asthma-related health care resource use in children treated with montelukast or fluticasone. Curr Med Res Opin 2006; 22: 1453-61.

41. Knuffman JE, Sorkness CA, Lemanske RF Jr et al; Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung and Blood Institute. Phenotypic predictors of long-term response to inhaled corticosteroid and leukotriene modifier therapies in pediatric asthma. J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 411-6.

42. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbation. Eur Respir J 2006; 27: 483-94.

43. Stelmach I, Grzelewski T, Majak P, Jerzynska J, Stelmach W, Kuna P. Effect of different antiasthmatic treatments on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 383-9.

44. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 388-95.

45. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. N Engl J Med 2009; 360: 973-84.

Summary

ASTHMA PHENOTYPES IN CHILDHOOD

I. Mihatov Štefanović, B. Čičak, R. Vrsalović

Asthma is a heterogeneous disease constituted by overlapping separate syndromes with probably different, but yet undefined, causes and natural histories. There is a need to identify each of these groups of patients (the so-called asthma phenotypes), whose clinical and prognostic characteristics and responses to treatments may be different. The identification of asthma phenotypes should lead to phenotype-specific treatment and increased understanding of underlying pathobiology. Wheezing in preschool children can be classified into different phenotypes according to its epidemiological characteristics (transient, persistent wheeze) or triggers into viral and multiple-trigger wheeze. The most important factors that can predict evolution into persistent asthma are atopy, diminished lung function and viral respiratory infections in early childhood. Clinical importance of epidemiologic and trigger based phenotypes is limited because of their overlapping and variability of symptoms as well as risk factors over time. Further, so far there is no phenotype specific treatment based on this type of phenotype classification. However, investigating asthma phenotypes is important because it should provide novel insights in asthma research by increasing the statistical power to detect environmental and genetic risk factors. Finally, from a clinical perspective, distinguishing asthma phenotypes should also lead to the identification of new phenotype-specific treatment.

Descriptors: ASTHMA, CHILD, PHENOTYPE

*Primljeno/Received: 15. 2. 2014.
Prihvaćeno/Accepted: 26. 3. 2014.*