

KOMORBIDITETI U DJECE S ASTMOM

VOJKO ROŽMANIĆ*

Kao i u astmi odraslih, komorbiditeti su prisutni i u djece s astmom posebice u one s problematičnom ili nekontroliranom astmom. Astma u djece udružena je s komorbiditetima kao što su alergijski rinitis, alergija na hranu, gastroezofagealni refluks, disfunkcionalno disanje, disfunkcija glasnica, mentalni poremećaji i prekomjerna težina. Bolja kontrola astme u djece može se postići aktivnim traženjem komorbiditeta kao i u njihovim liječenjem. U članku iznesena su današnja saznanja o komorbiditetima u djece s astmom.

Deskriptori: ASTMA, DJECA, KOMORBIDITETI, KONTROLA

Astma je najčešća kronična bolest djece. Smjernice dijagnostike i liječenja usredotočene su na postizanje i održavanje kontrole astme regularnom primjenom inhalacijskih kortikosteroida no u pojedinim slučajevima usprkos njihove primjene ne postiže se kontrola astme (1, 2). Dijete s lošom kontrolom astme može se svrstati u jednu od četiriju kategorija: pogrešna dijagnoza "not asthma", astma sa značajnim komorbiditetima "asthma plus", astma koja ne odgovara na liječenje "difficult to control asthma", teška astma rezistentna na terapiju "severe therapy-resistant asthma" (3).

Za razliku od astme u odrasloj dobi, u pedijatrijskoj literaturi se rijetko navodi pitanje komorbiditeta stanja kao i njihov utjecaj na astmu. U problematičnim i teškim oblicima astme prisutnost komorbiditeta treba vrednovati te je potreban multidisciplinarni pristup u isključivanju komorbiditeta i astme (astma plus). Češća komorbiditetna stanja u djece s astmom prikazana su u Tablici 1.

*KBC Rijeka
Klinika za dječje bolestiAdresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Vojko Rožmanić
Redoviti profesor u trajnom zvanju
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
KBC Rijeka, Klinika za dječje bolesti
51000 Rijeka, Istarska 43
E-mail: vojko.rozmanic@medri.uniri.hr

Alergijski rinitis

Alergijski rinitis i astmu karakterizira snažna epidemiološka povezanost, slični genski i okolišni čimbenici kao i identična imunopatologija (Tablica 2) (4). Astma i alergijski rinitis često su udruženi te 60-80% astmatične djece imaju i alergijski rinitis (4-7). U djece koja uz astmu imaju alergijski rinitis, astma je obično težeg tijeka, sa značajnim poremećajem kvalitete života (8). Suvremeno liječenje temelji se na primjeni učinkovite protuupalne terapije na obje razine, poglavito intranazalnih i inhalacijskih kortikosteroida. U odraslih, primjena intranazalnih kortikosteroida povezana je sa znatno smanjenim rizikom pojave teške astme (manji broj hospitalizacija kao i rjeđa primjena mjera intenzivnog liječenja). I u djece liječenje alergijskog rinitisa intranazalnim kortikosteroidima može poboljšati pridruženu astmu (1).

U odraslih kronični rinosinusitis (rjeđi u djece) kao komorbiditet astme može značajno utjecati na kontrolu bolesti (9). Rizik od razvoja kronično sinusitisa imaju bolesnici s astmom koja nije adekvatno liječena, koji imaju pridruženi alergijski rinitis, deformaciju nosne pregrade te pušači i bolesnici s GERB-om. U odraslih posebnu skupinu čine bolesnici s kroničnim polipoznim rinosinusitisom, često udruženim s aspirinskom astmom.

Alergija na hranu

U općoj populaciji prevalencija alergije na hranu u djece do tri godine iznosi oko 8%, a u odraslih oko 2%. Među djecom s astmom 6-8% ima piskutanje uzrokovano hranom. Alergija na hranu i astma često su udruženi, ali je teško odrediti pravu prevalenciju. Djeca s alergijom na hranu imaju dva do četiri puta veću vjerojatnost da će imati druge atopijske bolesti, kao što su astma, ekcem ili alergijski rinitis (10). U ove su djece simptomi astme češći i teži, funkcija je pluća niža te postoji veći rizik za hospitalizaciju nego u djece bez alergije na hranu (11-13). Anafilaksija je znatno češća u astmatičara. Osmero djece s fatalnom anafilaksijom u Velikoj Britaniji su bili astmatičari (14).

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB)

Postoje brojne studije o povezanosti GERB-a s kroničnim upalama gornjih dišnih putova, astmom, bronhopulmonalnom dispalzijom, recidivnim upalama pluća, cističnom fibrozom u djece (Tablica 3) (15-22). Odnos između GERB-a i bolesti dišnih putova nije u potpunosti jasan; one mogu uzrokovati GER, a i sam GER ih može izazvati i/ili pogoršati. Ponekad je udruženost GER-a i res-

Tablica 1.
Komorbiditeti astme u djece

Alergijski rinitis Allergic rhinitis
Alergija na hranu Food allergy
Gastroezofagealni refluks (GER) Gastroesophageal reflux (GER)
Disfunkcija glasnica Vocal cord dysfunction
Disfunkcionalno disanje Dysfunctional breathing
Mentalni poremećaji Mental disorders
Debljina Obesity

piratornih manifestacija očita, ali znatno češće nedostaje klasična simptomatologija (nijemi refluks).

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) i astma

William Osler je 1882. uočio je da astmatičari imaju rjeđe noćne smetnje ukoliko večernji obrok pojedju popodne dok je je Mendelson 1946. povezao aspiraciju tijekom intraoperativne anestezije s nastankom akutne astme (23, 24). 2009. godine Tolia V. i Wandeplass Y. navode učestalost GERB-s u djece s astmom od 19,3 do 65%. Skupni ponderirani prosjek prevalencija GERB-a u astmatične djece bio je 23%, u usporedbi s 4% u zdrave djece (26).

GERB je znatno češći u astmatične djece s negativnom obiteljskom anamnezom o atopiji. Noćno hripanje ili kašalj, slab odgovor na uobičajenu antiastmatsku terapiju, negativna anamneza o atopiji, kao i rani početak bolesti, označavaju djecu koja vjerojatno imaju astmatične tegobe uzrokovane GERB-om. Još uvijek je nepoznato, odnosno postoje brojna neslaganja je li GERB u astmatičara uzrok ili posljedica. Bez obzira je li GERB primaran ili sekundaran, u djece s tvrdokornom astmom potrebno je učiniti dijagnostička ispitivanja u cilju otkrivanja GER-a. Antirefluksno liječenje može dovesti do znatno rjeđe pojave astmatičnih ataka.

Nekoliko je mehanizama na kojima se temelji udruženost GERB-a i astme:

Aspiracija želučanog sadržaja Obilna aspiracija želučanog sadržaja, rekurantna mikroaspiracija ili "nijema aspiracija" doprinosi razvoju upalnih promjena, mijenja plućnu otpornost i uzrokuje reaktivnu opstrukciju dišnih putova (2). Mikroaspiraciju je moguće potvrditi pomoću rendgenološke ili scintigrafske pretrage ili prisustvom makrofaga ispunjenih lipidima u bronhoalveolarnom lavatu.

Vagalni refleksni mehanizam Refleksni bronhospazam je najčešće prihvaćeni mehanizam nastanka reaktivnih dišnih putova. Prisustvo kiselog sadržaja u jednjaku dovodi do stimulacije receptora u sluznici jednjaka, osobito receptora osjetljivih na kiselinu, istezanje te termoreceptore. Stimulacija ovih receptora vagalnim refleksnim putem dovodi do povišenja otpora u dišnim putovima i nastanka refleksnog bronhospazma.

U nekih astmatičara, osobito onih s noćnim smetnjama, prisutan je i ezofagitis koji dodatno pogoduje kako nastanku GERB-a tako i češćem javljanju astmatičnih ataka Taj mehanizam naročito je odgovoran za učestale astmatične atake tijekom noći (položaj na leđima, smanjena salivacija).

Tablica 2.
Astma i alergijski rinitis

Često preklapajuća stanja Often overlapping conditions
Sudjelovanje istog tkiva Participation of the same tissue
Kronologija embriološkog razvoja Chronology of embryonic development
Respiratorni epitel (od sluznice nosa do bronhiola) Respiratory epithelium (the lining of the nose to the bronchioles)
Zajednički alergeni Common allergens
Zajednički upalni proces Common inflammation
Zajedničke upalne stanice Common inflammatory cells
Zajednički medijatori upale Common inflammatory mediator

Tablica 3.
Povezanost GER-a s bolestima dišnog sustava

Kronična upala zdrijela Chronic inflammation of the pharynx
Recidivne upale uha Recurrent ear infections
Recidivne upale grkljana Recurrent inflammation of the larynx
Malacija grkljana i dušnika Malacia of larynx and trachea
Astma Asthma
Cistična fibroza Cystic fibrosis
Recidivne upale pluća Recurrent pneumonia
Plućna fibroza Pulmonary fibrosis

Ostali mehanizmi Postoje i neke druge hipoteze o koincidenciji astme i GER-a. Astmatičari imaju visoku incidenciju poremećaja autonomnog nervnog sistema. Nadalje, većina astmatične djece ima alergiju za koju su odgovorna IgE antitijela, te se pretpostavlja da inhalatorni alergeni dolaze ne samo u dišni sustav već i u jednjak i želudac gdje se odigrava alergijska reakcija s posljedičnom hipersekrecijom želučane kiseline i disfunkcijom distalnog dijela jednjaka (15).

Djeca s učestalim i jakim astmatičnim atakama imaju povećani rizik nastanka sekundarnog GER-a zbog povišenog intraabdominalnog tlaka (kašalj, hripanje) i sniženog intratorakalnog tlaka koji nastaje tijekom dubokog inspirija. Primjena bronhodilatatora u liječenju astmatičnih ataka u djece, osobito teofilina, remeti antirefluksnu barijeru (pad tlaka donjeg sfinktera jednjaka i hiperaciditet u želucu) te olakšava nastanak GERB-a

Obrada očito asimptomatskog GER-a u djece s teškom astmom rijetko koristi. No još uvijek se smatra prikladnim isključiti GERB kao komorbiditet jer iako rijetko, bolesnici mogu antirefluksnom terapijom imati manje astmatičnih tegoba. Inhibitori protonske pumpe su mnogo jači inhibitori želučane sekrecije, mogu se primijeniti kao empirijsko liječenje u odabrane astmatične djece s

GERB-om, a posebice su indicirani kod refrakternog ezofagitisa.

Disfunkcija glasnica (engl. Vocal cord dysfunction-VCD)

VCD sindrom funkcionalni je poremećaj glasnica obilježen paroksizmima otežanog i čujnog disanja zbog snažne i neprikladne, pretežito inspiratorne adukcije glasnica. Česti sinonimi su: laringealna astma, pseudoastma, histerički krup, psihogeni stridor, emocionalno laringalno piskanje, Munchausenov stridor, sindrom iritabilnog larinksa. To je zaseban klinički entitet te ga ne treba miješati sa stanjima stvarne adukcije glasnica zbog pareze ili različitih neuroloških poremećaja. Prevalencija, etiologija i patofiziologija nije poznata u djece iako se povezuje s GERB-om, udisanje iritansa i fizičkim naporom. Opisana su dva fenotipa: jedan se događa se spontano, praćen otežanim disanjem i inspiratornim stridorom. Drugi fenotip javlja samo tijekom napora. Simptomi VCD-a vrlo se često pogrešno pripisuju astmi uz slab terapijski odgovor na inhalacijske kortikosteroide pa se u ove djece često dijagnosticira teška astma. Dijagnoza može biti teška, osobito u bolesnika s VCD-om i astmom. Zlatni je standard za dijagnozu VCD fleksibilna endoskopija dok je pacijent simptomatičan, te se vizualizira poremećaj (tipična inspiratorna adukcija prednjih dviju trećina glasnica). Terapija je usmjerena liječenju GERB-a ako je objektivno dokazan, te vježbama disanja i relaksacije (9, 27, 28). U diferencijalnoj dijagnozi razmatraju se slična stanja kao što je astma, anafilaksija, aspiracija stranog tijela, angioedem, kronična opstruktivna plućna bolest, krup, epiglottitis, laringomalacija, laringospazam (29).

Disfunkcionalno disanje

Definira se kao kronične ili ponavljajuće promjene u obrascu disanja koje dovode do respiratornih i ne-respiratornih tegoba. To je dobro poznat komorbiditet u astmi odraslih. U astmi djece dobi prevalencija i liječenje disfunkcionalnog disanja još uvijek nije dovoljno istraženo. Simptomi disfunkcionalnog disanja su otežano disanje uz normalnu funkciju pluća, stezanje u prsima, bol u

prsima, često zijevanje i hiperventilacija (1). Postoje djeca s disfunkcionalnim disanjem tijekom ili nakon fizičkog napora a uredne funkcije pluća. Na održavanju normalnog uzorka disanja mogu pomoći vježbe disanja i relaksacije.

Mentalni poremećaji

U pojedinim populacijskim studijama prevalencija depresije iznosi između 0,14 i 2,5% u djece i 0,45 do 8,3% u adolescenata (1). Djeca s astmom su češće (16,3%) anksiozna ili depresivna u usporedbu s djecom koja nemaju astmu (8,6%). Anksioznost je povezana s povećanim percepcije simptoma astme i može negativno utjecati na kontrolu astme (30).

Debljina

Debljina je sve veći zdravstveni problem koji često počinje u djetinjstvu. Utječe na veći broj ciljnih organa, povezana je s drugim bolestima uključujući i astmu. Nedavni podaci upućuju da u SAD-u ima oko 5 milijuna pretilih odraslih osoba sa astmom, a više od 2 milijun djece s astmom su pretila. Paralelni porast prevalencije astme i pretilosti ukazuje da ti poremećaji mogu biti povezani. Brojne studije potvrdile su da je debljina snažan riziko faktor za nastanak astme, ali njen odnos s astmom ostaje nejasan (31-33). Debljina inducira simptome (dispneju, hripanje) koji mogu imitirati astmu. Djeca s astmom i prekomjernom debljinom češće imaju egzacerbacije bolesti, nižu kvalitetu života, teže simptome i češću potrebu za liječenjem u jedinicama intenzivne terapije. Debljina povećava bronhalnu hipereaktivnost, otpor dišnih putova te rezistenciju na kortikosteroide (smanjena djelotvornost).

Povezanost između pretilosti i astme može se također djelomično objasniti utjecajem astme na pretilosti. Astma uzrokovana naporom može dovesti do izbjegavanja tjelesne aktivnosti koja može povećati debljanje. Dakle, astma i pretilost (kao i pretilost i astma) mogu pogoršati jedna drugu (34).

Zaključno, još uvijek su nedovoljno prepoznati komorbiditeti astme u djece.

Potrebne su studije da se utvrdi prevalencija komorbiditeta, i, što je još važnije, učinci komorbiditeta kao i njihovog liječenja na kontrole astme.

Autor izjavljuje da nije bio u sukobu interesa. Author declare no conflict of interest.

LITERATURA

- de Groot EP, Duiverman EJ, Brand PLP. Comorbidities of asthma during childhood: possibly important, yet poorly studied. *Eur Respir J* 2010; 36: 671-8.
- N. Aberle. Nedovoljno kontrolirana astma u djece. *Paediatr Croat.* 2012; 56 (1): 105-11.
- Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. *Lancet* 2010; 376: 814-25.
- Tudorić N, Matković Z, Piskač-Živković N. Veza alergijskog rinitisa i astme. *Medicus* 2011; 2: 229-33.
- Hamouda S, Karila C, Connault T et al. Allergic rhinitis in children with asthma: a questionnaire-based study. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 761-6.
- Rožmanić V, Korotaj Z, Anić F, Bužecan M, Banac S, Ahel V, Vlašić I, Zubović I. Comorbidity of asthma and other allergic diseases and impairment of quality of life. *ERS, Copenhagen 2005 Eur Respir J*, 2005; 26 (49): 164.
- Masuda S, Fujisawa T, Katsumata H et al. High prevalence and young onset of allergic rhinitis in children with bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 517-22.
- Rožmanić V. Kvaliteta života u djece s astmom. *Pedijatrija danas* 2005; 1: 81-7.
- Piskač-Živković N, Tudorić N. Pogreške u dijagnosticiranju astme. *Medicus* 2011; 20: 175-80.
- Kewalramani A, Bolinger ME. The impact of food allergy on asthma. *J Asthma Allergy* 2010; 3: 65-74.
- Beausoleil JL, Fiedler J, Spergel JM. Food intolerance and childhood asthma: what is the link? *Paediatr Drugs* 2007; 9: 157-63.
- Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, Habibi P, Lack G. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 168-74.
- Turkalj M, Mrkić I. Alergijske reakcije na hranu. *Liječ Vjesn* 2012; 134: 168-73.
- Simpson AB, Glutting J, Yousef E. Food allergy and asthma morbidity in children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 489-95.
- Rožmanić V, Ahel V, Banac S. Gastroezofagealni refluks u djece s kroničnim bolestima dišnih putova. *Pediatr Croatica* 2001; 45 (1): 99-105.

16. Velepčić MM, Velepčić MS, Starčević R, Manestar D, Rožmanić V. Gastroesophageal reflux and sequelae of chronic tubotympanic disorders in children. *Acta Oto Laryngol* 2004; 124: 914-7.
17. Rožmanić V, Velepčić M, Ahel V, Bonifacić D. Prolonged esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux in children with chronic tubotympanic disorders. *JPGN* 2002; 34: 278-80.
18. Velepčić M, Rožmanić V, Velepčić M, Bonifacić M. Gastroesophageal reflux, allergy and chronic tubotympanic disorders in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000; 55: 187-90.
19. Rožmanić V, Ahel V, Rožmanić J. Asthma and gastroesophageal reflux in a girl with urticaria pigmentosa. *Pediatr Inter* 2000; 42: 568-9.
20. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastroesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* 2007; 56: 1654-64.
21. Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, El-Serag HB. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. *Pediatrics* 2010; 125: 925-30.

22. Rožmanić V, Tješić-Drinković Do, Banac S, Ahel V, Tješić-Drinković Du, Peršić M, Votava-Raić A. Gastroesophageal Reflux and Hyperacidity in Cystic Fibrosis Patients. *Pedijatrija danas* 2010; 6: 45-52.
23. Mansfield LE. Gastroesophageal reflux and respiratory disorders: A review. *Ann Allergy* 1989; 62: 158-63.
24. Mendelson CL. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1946; 52: 191-205.
25. Orenstein SR, Orenstein DM. Gastroesophageal reflux and respiratory disease in children. *J Pediatr* 1988; 112: 847-58.
26. Tolia V, Vandenplas Y. Systematic review: the extra-oesophageal symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 258-72.
27. Weinberger M, Abu-Hasan M. Pseudo-asthma: when cough, wheezing, and dyspnea are not asthma. *Pediatrics* 2007; 120: 855-64.
28. Doshi DR, Weinberger MM. Long-term outcome of vocal cord dysfunction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 794-9.

29. Ibrahim WH, Gheriani HA, Almohamed AA, Raza T. Paradoxical vocal cord motion disorder: past, present and future. *Postgrad Med J* 2007; 83: 164-7.
30. Chen E, Hermann C, Rodgers D et al. Symptom perception in childhood asthma: the role of anxiety and asthma severity. *Health Psychol* 2006; 25: 389-95.
31. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW et al. Obesity and asthma, an association modified by age of asthma onset. *Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1486-93.
32. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: A meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 661-6.
33. MUSAAD SMA, PATTERSON T, ERICKSEN M, LINDSEY M, DIETRICH K, SUCCOP P, HERSHEY GKK. Comparison of Anthropometric Measures of Obesity in Childhood Allergic Asthma: Central Obesity is Most Relevant. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1321-7.
34. Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1087-93.

Summary

COMORBIDITIES IN CHILDREN WITH ASTHMA

V. Rožmanić

As in adults with asthma, comorbidities are present in children with asthma, particularly in those with problematic or uncontrolled asthma. Asthma in children is associated with comorbidities such as allergic rhinitis, food allergy, gastroesophageal reflux, dysfunctional breathing, vocal cord dysfunction, mental disorders and obesities. Better control of asthma in children can be achieved by active search of comorbidities and their treatment. The current medical knowledge about comorbidities of asthma in children is presented.

Descriptors: ASTHMA, COMORBIDITIES, CONTROL

Primljeno/Received: 4. 3. 2014.
Prihvaćeno/Accepted: 20. 3. 2014.