

## RECIDIVNO PISKANJE I ASTMA U MALE DJECE - DIJAGNOSTIČKI PRISTUP, PROGNOZA I LIJEČENJE

IRENA IVKOVIĆ-JUREKOVIĆ\*

*Iako astma najčešće počinje u predškolskoj dobi, među djecom koja imaju ponavljajuće epizode piskanja do 6. godine života se uz astmu krije i nekoliko drugih fenotipova koji se značajno razlikuju s obzirom na patofiziologiju, čimbenike rizika, prognozu i liječenje. Svako dijete koje ima recidivno piskanje zahtijeva individualan pristup. Potrebna je detaljna anamneza i fizikalni pregled te dijagnostička obrada kojom se isključuju mogući uzroci recidivnog piskanja. Prolazno rano piskanje i neatopijsko virusima izazvano piskanje imaju dobru prognozu i uz simptomatsko liječenje prestaju do polaska u školu. Međutim, u djece koja boluju od astme proces remodeliranja koji dovodi do ireverzibilnih promjena u strukturi bronha i propadanja plućne funkcije prisutan je od samog početka bolesti. Kod njih je osobito važno rano postaviti dijagnozu radi pravovremenog uvođenja protuupalnog liječenja.*

Deskriptori: MALA DJECA, PISKANJE, ASTMA, DIJAGNOZA, LIJEČENJE

Iako u više od 80% slučajeva astma počinje u ranoj dječjoj dobi, odnosno prije 6. godine života, dijagnoza astme se u predškolske djece ne postavlja dovoljno često (1). Unatoč jasnim kriterijima za dijagnozu astme, postoji tendencija da se odgodi postavljanje dijagnoze, budući da većina djece ima prolazno stanje s dobrom prognozom ili postoji strah od nepotrebnog i pogrešnog "obilježavanja" dijagnozom kronične bolesti. Osim toga, djeca kod koje je dijagnoza neutemeljeno postavljena izlažu se i riziku nepotrebnog uzimanja lijekova.

U male djece riječ "astma" se često rabi za relativno homogenu skupinu simptoma povremene i reverzibilne opstrukcije bronha, koju obilježavaju piskanje, kašalj i zaduha. U velikoj skupini djece koja do 6. godine života imaju barem je-

dnu epizodu piskanja (prema studiji F. Martineza i suradnika, njih 49%) se uz astmu krije i nekoliko drugih fenotipova koji se značajno razlikuju s obzirom na patofiziologiju, čimbenike rizika, prognozu i liječenje (2). Jedan od razloga nedovoljno čestog dijagnosticiranja astme u male djece je, uz nedostatak objektivnih testova, i teško definiranje i razlikovanje različitih oblika piskanja. Naime, često nije lako razlučiti da li se radi o varijabilnoj ekspresiji jedne bolesti ili su to različite bolesti, odnosno stanja sa sličnom simptomatologijom. Prema većini istraživanja, oko 49-50% djece ima barem jednu epizodu piskanja u prvih šest godina života, a u većine se radi o prolaznom stanju koje prestaje tijekom predškolske i rane školske dobi (2, 3).

Zašto je važno pravovremeno postaviti dijagnozu astme u male djece?

Studije pokazuju da proces remodeliranja i progresivno propadanje plućne funkcije kao posljedica kronične upale u astmi počinju već u ranom djetinjstvu, a u nekih bolesnika i prije nego se jave klinički simptomi bolesti (4-6). Zbog brojnih komplikacija, rijetko se i teško provode studije na dojenčadi i maloj dje-

ci pa su podaci za ovu dobnu skupinu oskudni. Ipak, iako je mali broj studija o strukturalnim promjenama u astmi u dojenčadi i male djece, dostupni podaci pokazuju da su eozinofilna upala i zadebljanje bazalne membrane bronhalnog epitela prisutni već i u vrlo male djece s astmom (4). Također su kronična upala i remodeliranje dokazani i u male djece s atopijom i prije pojave kliničkih simptoma astme (5). Kronična upala u male djece s astmom trajno oštećuje plućnu funkciju (7). Naime, kronična upala u astmi osnova je na kojoj se razvijaju bronhalna hiperreaktivnost (BHR) i periodične bronhoopstrukcije s edemom, spazmom glatke muskulature bronha i sluznim čepovima i posljedičnim ograničenjem protoka zraka, što izaziva karakterističnu kliničku sliku. Kao posljedica kronične upale u astmi odvija se proces remodeliranja koji dovodi do ireverzibilnih promjena u strukturi bronha, čak i u bolesnika s blagom astmom.

Studija koja je prvi puta definirala osnovne fenotipove piskanja u dojenčadi i predškolske djece i na koju su se kasnije pozivali autori koji su istraživali astmu u male djece je bila prospektivna, tzv. Tucson studija F. Martineza i suradnika u koju je bilo uključeno 1246 novo-

\*Klinika za dječje bolesti Zagreb

Klinika za pedijatriju

Odjel za pulmologiju, alergologiju i reumatologiju s kliničkom imunologijom

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Irena Ivković-Jureković

Klinika za dječje bolesti Zagreb

Odjel za pulmologiju, alergologiju i reumatologiju s kliničkom imunologijom

10000 Zagreb, Klaićeva 16

E-mail: irena.ivkovic-jurekovic@kdb.hr

rođenčadi, od kojih je 826 praćeno do 6. godine života (2). Prema ovim podacima 49% djece je imalo barem jednu epizodu piskanja u prvih 6 godina života i među njima su se razlikovale 3 skupine: prolazno rano piskanje u 20% djece, kasno piskanje u 15% djece i trajno piskanje u oko 14% djece. Sličnu učestalost pojedinih oblika piskanja nalaze i neki drugi autori (3, 6). Iako imaju iste simptome, ovi se fenotipovi ipak razlikuju prema svom tijeku, prognozi, čimbenicima rizika i liječenju.

#### Prolazno rano piskanje

Prva epizoda bronhoopstrukcije javlja se već u 1. godini života, s najvišom prevalencijom između 2. i 3. godine i najčešće prolazi do 6. godine života. Ova djeca imaju smanjenu plućnu funkciju već kod rođenja i prije pojave prve bronhoopstrukcije (8). Dolaze iz obitelji neopterećenih atopijom i sami nemaju drugih manifestacija atopije, niti kliničkih (atopijski ekcem, alergijski rinitis) niti laboratorijskih (ukupni IgE u serumu je u granicama normale). Sindrom je vezan uz anatomiju dišnih putova, a ne upalu i ova djeca nemaju povećani rizik za astmu u kasnijem životu (2). Probleme s prolaznim ranim piskanjem češće imaju prijevremeno rođena djeca, osobito dječaci. Oba ova čimbenika rizika vezana su uz uže dišne putove. Istraživanja na životinjskim modelima, ali i praćenje razvoja pluća u fetusa pokazuju da postoje razlike u prenatalnom i postnatalnom razvoju pluća između spolova - u ženske novorođenčadi pluća sazrijevaju brže, bolje je razvijen respiratorni epitel i veći je omjer velikih prema malim dišnim putovima (8, 10).

Pušenje majke u trudnoći također je povezano sa slabijim razvojem pluća i smanjenom plućnom funkcijom u novorođenčadi i čini, kao i postnatalna izloženost duhanskom dimu, dodatni čimbenik rizika za recidivno piskanje u ove djece (11, 12). Izloženost virusnim infekcijama, posebice respiratornom sincicijskom virusu (RSV) povećava rizik za recidive piskanja u djece do 6. godine (2, 13). Prognoza u ove djece je odlična, tegobe prestaju do školske dobi, a plućna funkcija se više ne razlikuje značajno u

odnosu na djecu koja nisu nikada piskala. Može se ponekad registrirati snižen  $V_{max}$  FRC (maksimalni ekspiratorni protok pri funkcionalnom rezidualnom kapacitetu) i  $FEF_{25-50}$  (forsirani ekspiratorni protok pri 25-50% vitalnog kapaciteta), ali ne značajno (14).

#### Neatopijsko piskanje izazvano virusima

Ovaj oblik piskanja također počinje oko prve godine života, ima najvišu prevalenciju između 4. i 5. godine i najčešće prestaje u predškolskoj i ranoj školskoj dobi. Radi se o intermitentnim bronhoopstrukcijama koje su uzrokovane virusnim infekcijama i nisu vezane uz bronhalnu upalu niti BHR (15). Također nema atopije u obitelji niti kod samih bolesnika, a plućna funkcija u dojenačkoj dobi i dobi 6 godina se ne razlikuje od zdrave djece. Ovaj se oblik piskanja također češće javlja u prematurusa, muškog spola i kod djece koja su izložena duhanskom dimu.

#### Kasno piskanje

U oko 15% djece prva epizoda piskanja se javlja iza 3. godine života, a piskanje je prisutno i u dobi 6 godina. Ova djeca imaju normalnu plućnu funkciju u dojenačkoj dobi, ali i sa 6 i 10 godina, što ih razlikuje od astmatičara (2, 16). Iako su u dojenačkoj dobi negativni markeri atopije, u ove je djece u dobi 6 godina značajno češće prisutna senzibilizacija na inhalacijske alergene u usporedbi s djecom koja nisu nikada piskala (2). Stoga, iako u njih nije indicirano rano uvođenje kronične protuupalne terapije, svakako je preporučljiva primjena mjera primarne prevencije.

#### Trajno piskanje

Trajno piskanje se javlja u oko 14% djece do 6. godine života (2, 3, 11). Prva epizoda se javlja prije 3. godine, najčešće već u prvoj godini i nastavlja se i iza 6. godine, s porastom prevalencije u ranoj školskoj dobi. Ova djeca imaju normalnu plućnu funkciju u dojenačkoj dobi, ali se s vremenom razvijaju opstrukcijske smetnje ventilacije karakteristične za astmu (sniženi forsirani ekspiracijski volumen u 1. sekundi -  $FEV_1$ , sniženi omjer  $FEV_1$

i forsiranog vitalnog kapaciteta - FVC, te sniženi forsirani ekspiracijski protoci pri 25-75% vitalnog kapaciteta -  $FEF_{25-75}$ ) (2). Često je prisutna i neka atopijska bolest (astma, alergijski rinitis ili/i atopijski ekcem) u najbližih srodnika (roditelja ili/i braće), a u bolesnika često nalazimo atopijski ekcem i eozinofiliju u perifernoj krvi, odnosno povišene atopijske markere već u dojenačkoj dobi (povišena koncentracija ukupnih IgE protutijela u serumu) (17-19). U dobi od 6 godina u ove je djece prisutna senzibilizacija na inhalacijske alergene značajno češće nego u zdrave djece (2).

#### ČIMBENICI RIZIKA ZA ASTMU

Da li će dijete razviti astmu ili ne, ovisi o složenim interakcijama između nasljeđa i okolišnih čimbenika. Astma je u ranoj dobi češća u dječaka, vjerojatno zbog fiziološki užih dišnih putova i povećanog mišićnog tonusa, što se gubi iza 10. godine života (20, 21). Snažan čimbenik rizika za astmu je atopija u obitelji, osobito u roditelja. Rizik osobito povećava astma u majke, a ako su oba roditelja atopičari, rizik za dijete je 70% (22). Istodobno prisustvo neke druge atopijske bolesti u bolesnika, kao što su ekcem ili alergijski rinitis te pozitivni markeri atopijskog fenotipa, kao što su eozinofilija u perifernoj krvi, povišen ukupni IgE u serumu ili senzibilizacija na inhalacijske alergene, dodatni su čimbenici rizika za astmu (2, 18).

Meta analiza 51 studije (autori Strachan i Cook) pokazala je da pušenje roditelja povećava rizik za astmu za 37% do 6. godine života (23). Brojne su studije istraživale utjecaj virusnih infekcija na pojavnost astme i još uvijek postoji dilema da li virusni bronhiolitis može usmjeriti imunološki odgovor prema Th2-fenotipu (engl. T helper, Th) ili samo identificira dojenčad s rizikom za ponavljajuće epizode piskanja (24-27). Ipak, čini se da je u ljudi važnija predispozicija domaćina za atopiju nego osobine infektivnog mikroorganizma, pa virusne infekcije u male djece, osobito uzrokovane RS virusom i parainfluenca virusima do 3. godine života, a rinovirusima iza 3. godine, povećavaju rizik za recidive piskanja, ali nisu čimbenici rizika za astmu (2, 28).

## DIJAGNOZA ASTME

## Klinička slika

## ● Anamneza

Zbog nedostatka objektivnih metoda za demonstraciju reverzibilnosti bronhopneumonije i BHR u postavljanju dijagnoze astme u male djece najvažniju ulogu ima opsežna i detaljna anamneza i fizikalni pregled, te utvrđivanje alergijskog statusa. Recidivi piskanja i zaduhe, rekurentni kašalj, osobito ako se javlja noću ili se tegobe javljaju ili pogoršavaju noću ili u prisustvu krznatih životinja, prašine i grinja, peludi i iritansa, nakon tjelesnog napora ili jakih uzbuđenja, ili piskanje koje se javlja vezano uz virusne infekcije, ali traje dulje od desetak dana i prolazi uz primjenu lijekova za liječenje astme, simptomi su koji ukazuju na astmu.

## ● Fizikalni pregled

Najčešći patološki nalaz koji se registrira u napadaju astme u djece je dispneja, tahipneja i korištenje pomoćnih dišnih mišića, a u auskultacijskom nalazu na plućima piskanje i produljen i otežan ekspirij. Iako je piskanje najtipičniji fizikalni nalaz u astmi, ono može biti i odsutno u teškom napadaju astme. Ipak, bolesno dijete ima tada druge simptome koji ukazuju na težinu bronhopneumonije, a to su bljedilo, cijanoza usnica ev. i okrajina, tahikardija, hiperinflacija prsnog koša, jake interkostalne retrakcije, teškoće govora i poremećaj svijesti različitog stupnja. U dojenčadi se dispneja često manifestira i stenjanjem, širenjem nosnica pri disanju, klimanjem glavicu u ritmu disanja, retrakcijama juguluma i epigastrija, uz odbijanje hrane i loš san.

## Mjerenje plućne funkcije

*Spirometrijom* ispitujemo ventilacijsku funkciju pluća i u dijagnostici i praćenju astme mjerimo FEV<sub>1</sub>, FVC, njihov omjer (FEV<sub>1</sub>/FVC), kao i FEF<sub>25-75</sub>. Rezultati mjerenja se uspoređuju s predviđenim normalama za dob i ovise o pravilnoj tehnici izvođenja, pa je za njihovu pouzdanost nužna optimalna suradnja bolesnika. Reverzibilnost bronhopneumonije koju dokazujemo 12-15%

tnim povećanjem FEV<sub>1</sub> nakon inhalacije bronhodilatatora snažno govori u prilog dijagnoze astme.

Mjerenje vršnog protoka zraka u ekspiriju (PEF) također je važna pomoć pri postavljanju dijagnoze astme, a osobito je korisno u praćenju astme, posebice u manje djece koja zbog nedovoljne suradnje ne mogu izvoditi spirometriju ili je spirometrijsko praćenje plućne funkcije nepraktično zbog objektivnih razloga (nedostatak aparata, udaljenost bolesnika od centara u kojima se radi spirometrija).

Mjerenje plućne funkcije, a osobito reverzibilnost opstruktivskih smetnji ventilacije pruža objektivni dokaz ograničenog protoka zraka kroz bronhe. U veće djece, osobito od školske dobi, spirometrija je korisno pomagalo u postavljanju dijagnoze astme. Tipičan je opstruktivski tip poremećaja ventilacije i pozitivan odgovor na primjenu bronhodilatatora. U male djece, međutim, osobito u djece mlađe od 5 godina, suradnja nije zadovoljavajuća, pa se u dijagnostici najčešće ne možemo služiti klasičnom spirometrijom. U djece između 3 i 5 godina može se koristiti tehnika mjerenja otpora u tijeku normalnog disanja. Naime, povišen otpor je uz senzibilizaciju na inhalacijske alergene, prema nekim autorima, značajni neovisni prediktor perzistentnog piskanja u male djece (29). Mjerenje vršnog protoka zraka u ekspiriju također zahtijeva odgovarajuću suradnju i nepouzdanost je u većine djece mlađe od 5 godina. Ipak, ako možemo demonstrirati značajan porast PEF-a nakon primjene bronhodilatatora ili dnevnu varijabilnost (razlika između jutarnjeg i večernjeg mjerenja) veću od 20%, to dijagnozu astme čini još vjerojatnijom (30).

## Alergološka obrada

U bolesnika kod kojih sumnjamo da se radi o astmi učinit ćemo i alergološku obradu, koju ćemo započeti kožnim ubodnim testom standardnim setom inhalacijskih alergena, koji u dobi iznad 5 godina ima osjetljivost 82% i specifičnost 85% (31). Također ćemo tražiti i druge markere atopije, prvenstveno povišeni ukupni i specifični IgE u serumu, eozinofiliju te znakove aeozinofilne aktiva-

cije kao što je npr. eozinofilni kationski protein (ECP) u serumu.

## FENO

Mjerenje frakcije dušičnog oksida u izdahnutom zraku (FENO) je, prema nekim autorima, bolje od bazične spirometrije i odgovora na bronhodilatator u otkrivanju predškolske djece s astmom i čini se da ima veću osjetljivost i specifičnost od kožnog testa (32). Međutim, u manje djece nije pogodno za rutinsku uporabu.

Prilikom postavljanja dijagnoze astme uvijek je potrebno razmotriti i druge moguće uzroke rekurentnog piskanja u male djece, pa treba isključiti aspiraciju hrane, bronhopulmonalnu displaziju, cističnu fibrozu, sindrom primarne ciliarne diskinezije, primarne imunodeficijencije, kronični rinosinuitis, rekurentne infekcije donjih dišnih putova, tuberkulozu, prirodne srčane bolesti i prirodne anomalije traheobronhalnog stabla i aortnog luka, gastroezofagealni refluks i strano tijelo u dišnim putovima (Tablica 1) (30).

Kada je potrebna obrada?

Svako dijete u kojeg se ponavljaju epizode piskanja zahtijeva individualan

Tablica 1.  
Diferencijalna dijagnoza astme u dojenčadi i male djece

Table 1  
Differential diagnosis of asthma in infants and small children

Aspiracija hrane
Bronhopulmonalna displazija
Cistična fibroza
Sindrom primarne ciliarne diskinezije
Primarne imunodeficijencije
Tuberkuloza
Kronični rinosinuitis
Rekurentne infekcije donjih dišnih putova
Kongenitalne srčane bolesti
Kongenitalne malformacije traheobronhalnog stabla Kongenitalne malformacije krvnih žila aortnog luka
Gastroezofagealni refluks
Strano tijelo u dišnom sustavu

pristup. Potrebna je detaljna anamneza i fizikalni pregled, dijagnostička obrada kojom se isključuju mogući uzroci recidivnog piskanja i procjena na temelju nalaza. Iako je obrada indicirana nakon 3. epizode piskanja, ponekad se dijagnoza astme može s velikom vjerojatnošću postaviti već i kod prve epizode, ako je prisutna atopija u užoj obitelji ili neka druga atopijska bolest u bolesnika (18).

#### LJEČENJE

Protuupalno liječenje inhalacijskim kortikosteroidima nije se pokazalo učinkovitim u prevenciji recidivnog neatopijskog piskanja i piskanja izazvanog virusima (33). Za ove bolesnike preostaje nam simptomatsko liječenje bronhodilatatorima, a obećavajući su i rezultati primjene antagonista leukotrienskih receptora-montelukasta na prevenciju virusima izazvanih recidiva piskanja (34, 35). Kontinuirano protuupalno liječenje indicirano je u djece s trajnim piskanjem i astmom, jer rana dijagnoza i rano uvođenje protuupalnog liječenja može utjecati na prirodni tijek bolesti i na očuvanje plućne funkcije (36, 37). U bolesnika s kasnim piskanjem nije potrebna kronična protuupalna terapija već primjena mjera primarne prevencije.

#### ZAKLJUČAK

Iako astma najčešće počinje u predškolskoj dobi, među djecom koja imaju ponavljajuće epizode piskanja do 6. godine života se uz astmu krije i nekoliko drugih fenotipova koji se značajno razlikuju s obzirom na patofiziologiju, čimbenike rizika, prognozu i liječenje. Među njima je važno na vrijeme otkriti one koji boluju od astme, zbog potrebe pravovremenog uvođenja protuupalnog liječenja, budući da je proces remodeliranja koji dovodi do ireverzibilnih promjena u strukturi bronha i propadanja plućne funkcije prisutan od samog početka bolesti. U svakog djeteta koje ima ponavljajuće epizode piskanja potrebna je detaljna anamneza i fizikalni pregled te dijagnostička obrada kojom se isključuju mogući uzroci. Još ne postoji jednoznačni odgovor na pitanje da li trenutno raspoloživa terapija zaista utječe na prirodni tijek bolesti ili će biti potrebni novi pristupi i svakako su potrebna do-

datna ispitivanja za bolje razumijevanje patogeneze, progresije i prognoze astme u predškolske djece kao i za procjenu učinkovitosti specifičnog liječenja u ovih bolesnika (38, 39).

#### LITERATURA

1. Lowe L, Čustović A, Woodcock A. Childhood asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004; 4: 159-65.
2. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Eng J Med* 1995; 332: 133-8.
3. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Defining childhood atopic phenotypes to investigate the association of atopic sensitization with allergic disease. *Allergy* 2005; 60: 1280-6.
4. Barbato A, Turato G, Baraldo S, Bazzan E, Calabrese F, Tura M et al. Airway inflammation in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 798-803.
5. Pohunek P, Warner JO, Turzikova J, Kudrman J, Roche WR. Markers of eosinophilic inflammation and tissue re-modelling in children before clinically diagnosed bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 43-51.
6. Stevenson EC, Turner G, Heaney LG, Schock BC, Taylor R, Gallagher T et al. Bronchial lavage findings suggest two different forms of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1027-35.
7. Merkus PJFM, van Pelt W, van Houwelingen JC, van Essen-Zandvliet LEM, Duiverman EJ, Kerrebijn KF et al. Inhaled corticosteroids and growth of airway function in asthmatic children. *Eur Respir J* 2004; 23: 861-8.
8. Young S, O'Keefe PT, Arnot J, Landau L. Lung function, airway responsiveness and respiratory symptoms before and after bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1995; 72: 16-24.
9. Hepper PG, Shannon EA, Dornan JC. Sex differences in fetal mouth movements. *Lancet* 1997; 350: 1820-4.
10. Hibbert M, Lannigan A, Raven J. Gender differences in lung growth. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19: 129-34.
11. Arshad SH, Kurukulaaratchy RH, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest* 2005; 127: 502-8.
12. Lannero E, Wickman M, Pershagen G, Norvall L. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respir Res* 2006; 7: 3-7.
13. Everard ML. The relationship between respiratory syncytial virus infections and the development of wheezing and asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 56-61.
14. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Volkel K, Madloch C et al. Transient early wheeze is not associated with impaired lung function in 7-yr-old children. *Eur Respir J* 2003; 21: 834-41.
15. Stick A, Arnott J, Landau LI, Turner D, Sly S, LeSoeuf P. Bronchial responsiveness and lung function in recurrently wheezy infants. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1012-15.
16. Martinez FD. Present and future treatment of asthma in infants and young children. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 169-74.
17. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Relationship between childhood atopy and wheeze: what mediates wheezing in atopic phenotypes? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 84-91.
18. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403-6.
19. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1282-7.
20. Gissler M, Jarvelin MR, Louhiala P, Hemminki E. Boys have more health problems in childhood than girls: follow-up of the 1987 Finnish birth cohort. *Acta Paediatr* 1999; 88: 310-14.
21. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 941-8.
22. Harris JR, Magnus P, Smuelsen SO, Tambs K. No evidence for effects of family environment on asthma: a retrospective study of Norwegian twins. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 43-9.
23. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control study. *Thorax* 1998; 53: 204-12.
24. Mallia P, Johnston L. Respiratory viruses: do they protect from or induce asthma? *Allergy* 2002; 57: 1118-29.
25. Papadopoulos NG, Psarras S, Manoussakis E, Saxoni-Papageorgiu P. The role of respiratory viruses in the origin and exacerbations of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 39-44.

26. Gern JE, Rosenthal LA, Sorkness RL, Leman-ske RF Jr. Effects of viral respiratory infections on lung development and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 668-74.
27. Everard ML. The relationship between respi-ratory syncytial virus infections and the devel-opment of wheezing and asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 56-61.
28. Papadopoulos NG, Kalobatsou A. Respiratory viruses in childhood asthma. *Curr Opin Aller-gy Clin Immunol* 2007; 7: 91-5.
29. Lowe LA, Simpson A, Woodcock A, Morris J, Murray CS, Custovic A. NAC Manchester Asthma and Allergy Study Group. Wheeze pheno-types and lung function in preschool children. *Am J Respire Crit Care Med* 2005; 171: 231-7.
30. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Report 2006; Do-stupno na: <http://www.ginasthma.com>.
31. Chan EY, Dundas I, Bridge PD, Healy MJ, McKenzie SA. Skin-prick testing as a diagno-stic aid for childhood asthma. *Pediatr Pulmo-nol* 2005; 39: 558-62.
32. Malmberg LP, Pelkonen AS, Haahtela T, Tur-pinen M. Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma. *Thorax* 2003; 58: 494-9.
33. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Hal-kjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled cor-ticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Eng J Med* 2006; 354: 1998-2005.
34. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, John-ston SL, Gilles L, Menten J et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respire Crit Care Med* 2005; 171: 315-22.
35. Fitzgerald DA, Mellis CM. Leukotriene receptor antagonists in virus-induced wheezing: evi-dence to date. *Treat Respire Med* 2006; 5: 407-17.
36. Merkus PJ et al. Inhaled corticosteroids and growth of airway function in asthmatic chil-dren. *Eur Respire J* 2004; 23: 861-8.
37. Vignola AM. Effects of inhaled corticostero-ids, leukotriene receptor antagonists, or both, plus long acting beta-2-agonists on asthma pat-hophysiology: a review of the evidence. *Drugs* 2003; 63 (Supp 12): 35-51.
38. Kurukulaaratchy RJ; Fenn MH, Waterhouse LM, Matthews SM, Holgate ST, Arshad SH. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 573-8.
39. van Essen Zandvliet EE, Hughes MD, Eaal-kens HJ. Remission of childhood asthma after long-term treatment with inhaled corticostero-id (Budesonide): can it be achieved? *Eur Re-spire J* 1994; 7: 63-9.

### Summary

#### RECURRENT WHEEZING AND ASTHMA IN INFANTS AND SMALL CHILDREN - DIAGNOSTIC APPROACH, PROGNOSIS AND TREATMENT

I. Ivković-Jureković

*Although asthma starts most often at a pre-school age, among the children who have recurrent episodes of wheezing there are several other phenotypes that differ significantly regarding the pathophysiology, risk factors, prognosis and treatment. Each child with a history of recurrent wheezing requires an individual approach. This involves recording a detailed medical history and a thorough physical examination, as well as other diagnostic procedures to exclude possible causes of recurrent wheezing. Both the transient early wheezing and non-atopic viral induced wheezing have a good prognosis and, with symptomatic treatment, cease before the school age. However, the process of remodelling which causes irreversible changes in the bronchial structure is present from the very beginning in children who suffer from asthma. It is therefore particularly important to determine an early diagnosis in these children, in order to introduce anti-inflammatory treatment on time.*

Descriptors: SMALL CHILDREN, WHEEZING, ASTHMA, DIAGNOSIS, TREATMENT