

NEDOVOLJNO KONTROLIRANA ASTMA U DJECE

NEDA ABERLE*

Astma je najčešća kronična bolest u djece. Iako većina djece dobro reagira na standardnu terapiju, značajan je udio bolesnika od astme s nedovoljno kontroliranom bolešću. Premda teška refrakтерна astma muči mali postotak populacije oboljele od astme (manje od 5-10%), troškovi za liječenje veći su od 50% ukupnih troškova za astmu. Dva su glavna fenotipa astme u djetinjstvu. Virusom inducirana astma (viral-induced asthma) ili "episodic (viral) wheeze" javlja se intermitentno od prve do treće godine života, nema simptoma između epizoda, i pokazuje visok stupanj rezistencije na kortikosteroidnu terapiju. Alergijska astma koju izaziva veći broj okidača ("multi-trigger asthma", "multiple-trigger wheeze") obično se javlja od četvrte do šeste godine života, a simptomi se očituju i između epizoda. 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". Različite kliničke definicije težine astme preporučene u nekoliko smjernica ravnaju se prema odgovoru na inhalacijsku terapiju kortikosteroidima i prema plućnoj funkciji. Smatra se da je teško kontrolirana astma drukčiji oblik astme u kojem dominira povećanje neutrofila, više u malim dišnim putovima te s više strukturnih promjena. Prisutna je remodelacija dišnih putova s promjenama u plućnom epitelu, bazalnoj membrani, glatkim mišićima, krvnim žilama i mukoznim žlijezdama, što se očituje smanjenom plućnom funkcijom. Polimorfizam gena, osobito onih koji su uključeni u kortikosteroidni put (CHR1, corticotropin-releasing hormone receptor 1) ima važnu ulogu u teškoj astmi. Interakcija između polimorfizma gena i okoliša dovodi do ne-eozinofilne ili miješane eozinofilno/neutrofilne upale. Na temelju razumijevanja patofizioloških mehanizama preporuča se da tretman djece s astmom bude specifičan za fenotip astme.

Deskriptori: ASTMA, FENOTIPOVI, DIJETE, TEŠKO KONTROLIRANA ASTMA, KORTIKOSTEROIDI

Astma je najčešća kronična bolest djece. Povećani interes za astmu tijekom zadnjih desetljeća urodio je bogatim plodovima zbog boljeg razumijevanja osnovnih patofizioloških mehanizama i razvoja sofisticiranog, racionalnog pristupa terapiji. Većina djece dobro reagira na standardnu terapiju, ali je značajan udio i onih s nedovoljno kontroliranom bolešću. 4,5% bolesnika ima "tešku astmu", a od njih 39-55% ima astmu koja se teško liječi (engl. *difficult to treat asthma*) (1). Astma se smatra sindromom, ili pak bolešću koja ima najmanje dva različita fenotipa jasnih karakteristika: to su alergijska i nealergijska astma. Dodatno,

astma se može klasificirati prema etiologiji, težini, i razini kontrole.

Alergijska astma počinje rano (najčešće u predškolsko doba), progredira, pozitivna je obiteljska anamneza za atopijske bolesti, egzacerbacije su vezane uz izlaganje aeroalergenima, povišena je razina ukupnih i specifičnih IgE protutijela, kožni ubodni test na alergene je pozitivan. Eozinofilija je prisutna u oba fenotipa, s tim da je značajno viša u alergijskoj astmi (2).

Osnovu alergijske astme čini alergijska reakcija tipa I u kojoj se alergen predočava (prezentira) T-limfocitima koji će putem Th2 odgovora pobuditi B-limfocite da proizvode IgE protutijela. U ranoj fazi dolazi do degranulacije mastocita i bazofila obiljepljenih IgE protutijelima, a u kasnoj fazi pritječu upalne stanice, poglavito eozinofili koji migriraju na mjesto upale. Prisutno je izlučivanje citokina i adhezijskih molekula.

Nedavne su studije pokazale da okidač (engl. *trigger*) za astmu može biti Th2 odgovor čak bez prisutnosti IgE-protutijela (3). Kada proces postaje kroničan, rana i kasna faza se preklapaju.

Iako postoje mnoge klasifikacije, dva su glavna fenotipa astme u djetinjstvu. Prvi je virusom inducirana astma (engl. *viral-induced asthma* ili "*episodic (viral) wheeze*") koja se intermitentno javlja od prve do treće godine života, nema simptoma između epizoda, ali su simptomi postojani u dobi od šest godina. Ovaj fenotip jasno pokazuje visok stupanj rezistencije na kortikosteroidnu terapiju (osim na visoke doze, gdje postoji određena učinkovitost). Drugi astmatički fenotip jest alergijska astma (engl. *multi-trigger asthma* ili "*multiple-trigger wheeze*", ranije nazvana "perzistentna" astma). Obično se javlja od četvrte do šeste godine života, a okidači (trigeri) su često virusne infekcije, alergeni, vri-

*Klinika za pedijatriju Kliničke bolnice Osijek
Opća bolnica "Dr. Josip Benčević"

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Neda Aberle
Klinika za pedijatriju Kliničke bolnice Osijek
Opća bolnica "Dr. Josip Benčević"
35000 Slavonski Brod
E-mail: neda.aberle@googlemail.com

jeme, fizička aktivnost). Simptomi se javljaju i između epizoda (4). Za razliku od *alergijske* astme, patofiziologija i mehanizam *nealergijske* astme je nejasan. Neke mogućnosti ipak uključuju alergiju, čiji bi triger bio nepoznati alergen, a pretpostavlja se da bi to mogle biti gljivice, perzistentna infekcija (uzrokovana klamidijom trahomatis, mikoplazmom pneumonije ili virusima, osobito respiracijskim sincicijskim virusom ili rinovirusom), te možda autoimunost.

Problematična teška astma "problematic severe asthma". Naziv je nastao 2008. godine i potječe od radne skupine PSACI (Problematic Severe Asthma in Childhood Initiative), a definira se kao astma nekontrolirana unatoč adekvatnoj primjeni lijekova. Može imati rizik za učestale teške egzacerbacije (ili smrt), neželjene reakcije na lijekove i/ili kronični morbiditet, uključujući oštećenje plućne funkcije ili smanjen rast pluća u djece (5). Neosjetljivost prema jako intenzivnoj terapiji pokazuje da je teška astma heterogena bolest. U školske se djece javlja unatoč primjeni 800 µg inhalacijskog kortikosteroida uz dodatne dugodjelujuće beta-agoniste i/ili antagoniste leukotrienskih receptora ili teofilina a u predškolske djece uz doze inhalacijskog kortikosteroida ≥400 µg/dan uz oralne antagoniste leukotrienskih receptora (5, 6).

Različite kliničke definicije težine astme (koje se preporučuju u nekoliko dijagnostičko-terapijskih smjernica) ravnaju se prema odgovoru na primjenu inhalacijskih kortikosteroida i prema plućnoj funkciji. ATS (*American Thoracic Society*) preporuča dva glavna (major) kriterija za definiciju teške astme: kontinuirane visoke doze inhalacijskih kortikosteroida ili oralnih kortikosteroida, te dva od sljedećih minor-kriterija: potreba za dodatnim lijekovima da bi se postigla kontrola bolesti, plućna funkcija, egzacerbacija i stabilnost bolesti).

Prva velika multicentrična europska studija za razumijevanje mehanizma teške astme ENFUMOSA (*The European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma*), Europska mreža za razumijevanje mehanizma teške astme zaključuje da je teška astma različita forma

astme, a ne pogoršanje njenih simptoma. To su potvrdile studije BIO AIR (Longitudinal Assessment of Clinical Course and Biomarkers in severe Chronic AIRway Disease) i TENOR (The Epidemiology and Natural History: Outcomes and Treatment Regimens) (7).

Učestalost i težina napadaja kao i perzistiranje ponavljajućih simptoma opstrukcije dišnih putova, parametri su nedovoljne kontrole astme kao i teške astme. Broj neutrofila u induciranom sputumu znatno je veći u teškoj astmi. TENOR studija je pokazala da je u djece marker za težinu bolesti razina IgE protutijela u krvi.

Polimorfizam gena, osobito gena koji sudjeluju u odgovoru na kortikosteroide ima važnu ulogu u teškoj astmi. Identificirane su dvije glavne skupine gena: prva, geni koji utječu na osjetljivost prema astmi i njenim specifičnim fenotipovima i druga, geni koji direktno interferiraju s odgovorom na kortikosteroide. U prvoj je grupi identificirano osam ključnih polimorfizama u sedam gena. Polimorfizam TGFB1 (transforming growth factor-beta) korelira sa težinom bolesti; polimorfizam CC16 (Clara cell 16 kDa secretory protein) s razvojem perzistentne astme u djetinjstvu; polimorfizam ORMDL3 (orsomucoid 1-like 3; Orm 1-like protein 3) povezan je s ranom pojavom astme i ranom izloženosti duhanskom dimu u djece; polimorfizam GSTM1 i GSTP1 (glutathion S-transferase M1, glutathion S-transferase P1) povezan je s povećanim rizikom za astmu; polimorfizam ADRB2 (beta-2-adrenergic receptor) povezan je s ranim bronhopstrukcijama u djece, posebno one koja su izložena duhanskom dimu.

U drugoj skupini, odnosno među genima koji zahvaćaju kortikosteroidni put važna su tri gena: CHRHI (corticotropin-releasing hormone receptor 1), TBX21 (t-box 21), FCER2 (Fc fragment of IgE, low affinity II, receptor for CD23) (8-12). Njihov polimorfizam vodi u teški oblik astme koja se ne može dobro kontrolirati. U više studija uočena je i povezanost između težine astme i genetskog polimorfizma za IL-4, MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) (13). Veoma je važna i interakcija između

polimorfizma gena i okoliša što dovodi do ne-eozinofilne ili miješane eozinofilno/neutrofilne upale.

Razvoj teške astme još je nedovoljno razjašnjen. Njezinom nastanku mogu uz genetske činitelje doprinijeti obiteljska anamneza, infekcije (osobito rinosinuitis), okolišni faktori, zagađenje zraka, djeteta, pušenje, globalno zatopljenje. Često je nejasno pojavljuje li se stanje teške astme zbog stvarne rezistencije na terapiju, ili pak djeteta neadekvatno uzima propisane lijekove. Dob djeteta je važna ne samo za očitovanje bolesti i njezinu patofiziologiju, već i za procjenu dijagnostičkih mogućnosti, stupnja upale dišnih putova i terapijskog odgovora na kortikosteroide. Djeca se prema dobi dijele u skupine 0-2, 3-5, 6-12 godina te 13-18 godina (adolescenti).

U djece do dvije godine života malo je usuglašanih kriterija za tešku astmu. Objektivna dokumentacija je dvojbena, mjerenje plućne funkcije i reverzibilnost testova teško su izvodivi. Mala djeca imaju visok rizik za teške epizode bronhopstrukcije zbog uskih dišnih putova, a moguća su komorbiditetna stanja i komplikacije u gornjim dišnim putovima, slično kao i kod starije djece. Egzacerbacije su česte, radi njih su potrebne hospitalizacije, a glavni uzrok u toj dobi su virusne infekcije. U dobi 3 do 5 godina dijagnoza teške astme je složena zbog teškoće u objektivnoj procjeni stanja djeteta. Suradljivost (*compliance*) ovisi o roditeljima. Zajednički precipitirajući faktori za akutne egzacerbacije su respiracijske virusne infekcije, osobito rinovirusom (14, 15). U školskoj dobi alergija je česta. Simptomi se često izazivaju i fizičkom aktivnošću. Procjena plućne funkcije i upale dišnih putova je relativno jednostavna. U adolescentnoj dobi klinička ekspresija bolesti je različita. Velika je sklonost prikrivanju i negiranju simptoma. Suradljivost je mala, nazočni su psihološki problemi, radi čega liječenje može biti otežano (16).

Revizija smjernica GINA (*Global Initiative for Asthma*) 2006. godine uključuje i uspješnost kontrole astme (izostanak noćnih simptoma, nepostojanje egzacerbacija bolesti, maksimalno dvije epizode dnevnih simptoma, uzimanje

beta-agonista najviše dva puta tjedno, nema ograničavanja fizičkih aktivnosti, dobra plućna funkcija) (17). GINA pokazuje da je "difficult-to-treat asthma" druga forma astme u kojoj dominira povećanje neutrofila, više u malim dišnim putovima te s više strukturnih promjena. Remodelacija dišnih putova je posljedica kronične upale bronha što je karakteristika kronične astme te posebno teške astme, a očituje se smanjenjem plućne funkcije. Promjene su u plućnom epitelu, bazalnoj membrani, glatkim mišićima, krvnim žilama i mukoznim žlijezdama (18).

Ipak, još uvijek nema konsenzusa o načinu procjene uspješnosti kontrole astme. Mjerenja parametara često ne koreliraju. Primjerice, mjerenje FEV1 (forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi) ne korelira s izdahnutom dušičnim oksidom (exhaled nitric oxide, eNO) ili s pitanjima koja se odnose na mjerenje kontrole astme (asthma control test, ACT) (19).

Simptomi teške astme

- Perzistentni kronični simptomi opstrukcije dišnih putova (nekoliko dana tijekom ≥3 mjeseca) s narušenom kvalitetom života. Ovamo se uključuje i "krhka astma tipa 1" (*type 1 brittle asthma* - kaotične oscilacije plućne funkcije s vrlo labilnim vršnim protokom) (20).
- Akutna egzacerbacija - povezana s intervalima loše kontrole bolesti ili bez povezanosti, koja može biti vrlo teška. Takva djeca su najmanje jedanput boravila u jedinici intenzivne njege, ili su imala najmanje dvije hospitalizacije kada je bila potrebna intravenska terapija, ili su se pak u prethodnoj godini najmanje u dva navrata primjenjivali oralni kortikosteroide.
- Potreba za uzimanjem oralnih steroida (povremeno, ili svakodnevno).

Fenotipovi teške astme

Nepovoljan odgovor na terapiju nalaze razlikovanje astmatskih fenotipova.

- Astma koja se teško kontrolira "difficult-to control asthma";

- Teška astma rezistentna na terapiju "severe therapy-resistant asthma".

Opisat ćemo ih detaljnije.

Astma koja se teško kontrolira "difficult-to control asthma" Dijete sa lošom kontrolom astme može se svrstati u jednu od četiri sljedeće kategorije:

- 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".

Fenotipovi astme koja se teško kontrolira jesu:

- labilna astma tipa I i tipa II;
- astma rezistentna na kortikosteroide;
- astma ovisna o kortikosteroidima;
- skoro smrtonosna astma (*near-fatal asthma*) (17).

Loša kontrola u labilnoj astmi često je rezultat činitelja kao što su komorbiditetna stanja, upitno pridržavanje i uzimanje lijekova, neadekvatna tehnika uzimanja inhalacijske terapije, izloženost duhanskom dimu, ekspozicija alergenima, okoliš, psihosocijalni činitelji. Komorbiditetna stanja su vrlo česta, a među njima su najzastupljeniji kronični rinosinuitis i gastroezofagusni refluks. Dugo se zna da bolest gornjih i donjih dišnih putova može koegzistirati. Odnos između nosne i plućne sluznice je kompleksan - 80% pacijenata s astmom ima rinitis, a 15% pacijenata s alergijskim rinitisom ima astmu (21). Odnos između ezofagusa i pluća je također kompleksan (22). Plućne bolesti mogu uzrokovati gastroezofagusni refluks (GER), a refluks može izazvati plućne bolesti (bronhiolit, pneumonitis, kronični kašalj, astmu, cijanotične krize). Refluks ponekad i nema kliničkog značenja glede dišnoga sustava (23).

U teškoj astmi je GER zastupljen u 49% djece. Aspiracija želučanog sadržaja mijenja plućnu otpornost i uzrokuje reaktivnu opstrukciju dišnih putova. Doprinosi razvoju upalnih promjena podraživanjem senzornih nervnih vlakana te poticanjem otpuštanja tahikina u dišne putove. Tahikini su, kao i supstancija P (SP) i neurokinin A (NKA), neuropeptidi povezani s aksonskim refleksom i moćni su medijatori kašlja, bronhospazma, mikrovaskularne propusnosti i izlučivanja sluzi.

Djeca s astmom imaju snižen tonus donjeg sfinktera ezofagusa pa je pražnjenje jednaka u njih duže. Primjena beta-agonista i teofilina smanjuje tlak sfinktera i povećava želučanu sekreciju. Mjerenje koncentracije supstancije P u induciranom sputumu može biti pouzdan marker za nazočnost GER u djece s teškom astmom (24).

Odnos između pretilosti i astme je također kompleksan. Debljina inducira respiracijske simptome (dispneju i pištanje - *wheezing*) koji mogu imitirati astmu. Razvoj pluća u svezi s rastom i pubertetom (uz evidentirane spolne razlike) također je oblik interakcije debljine i stanja dišnih putova (25). Djeca s astmom i prekomjernom debljinom češće imaju egzacerbacije bolesti i hospitaliziraju se u jedinicama intenzivne njege. Nadalje, debljina može uzrokovati rezistenciju na steroide, reducirajući steroidima inducirano, mitogenom aktiviranu proteinsku kinazu fosfataze 1 (26).

Unutarnji okoliš je također veoma bitan činitelj u razvoju teške astme. Obitelji nerijetko daju nedovoljno pouzdane podatke o nepovoljnom socijalnom stanju, pasivnom pušenju, izloženosti alergenima kućne prašine, mačke ili plijesni, vlažnosti u stanu, načinu grijanja. Dokazano je da aktivno pušenje izaziva u odraslih steroidnu rezistenciju, pa je vjerojatno da i pasivno pušenje kojem su izložena djeca ima sličan učinak (27). Izlaganje alergenima kućne prašine, psa ili mačke može u senzibiliziranih osoba izazvati steroidnu rezistenciju putem IL-2 i IL-4, ali može pogoršati astmu i u nesenzibiliziranih osoba (28, 29). Kombinacija virusne infekcije, osobito RSV-om (respiracijskim sincicijskim

virusom) ili RV-om (rinovirusom), alergijske senzibilizacije i izlaganje visokoj koncentraciji alergena u kući pretkazivači su teških egzacerbacija (30).

Stres pogoršava stanje astme u djece. Oksidacijski/nitracijski stres bitan je činitelj u patogenezi teške astme. Peroksintrit nastaje reakcijom između aktivnog kisika i dušičnog oksida, a zna se da nitrira/nitrozilira ili oksidira bjelančevine. Te promjene bjelančevina djeluju na njihovu funkciju i stabilnost. Glukokortikoidni receptor (GR) je također nitrirana bjelančevina, a novija istraživanja pokazuju da nitracija GR peroksintritom prigušuje djelovanje GR. To je razlog zašto primjena kortikosteroida u stresu nije posve djelotvorna. Oksidacijski stres u teškoj astmi vjerojatno je u osnovi posljedica upalnih procesa, a glavni izvori oksidacijskog stresa su neutrofilni i makrofazi koji se aktiviraju ili potiču duhanskim dimom. Unošenje duhanskog dima u pluća je oksidacijski stres koji može utjecati na funkciju steroida, uključivši premještanje GR u staničnu jezgru, ali i na izražavanje HDAC (histonskih deacilaza), enzima koji su važni za funkciju GR (31).

Psihološki rizični faktori prethode smrtnom ishodu kod astme, a osobito su nazočni u skoro fatalnoj astmi (*near-fatal asthma*) (32). Psihološki stres roditelja pogoršava astmu u djece, a djeluje i na morbiditet. Obrnuto, pištanje (*wheezing*) u djece ne izaziva stres kod roditelja (33). Teško kontrolirana astma učestalija je u nealergijskom fenotipu astme, gdje dominira neutrofilna infiltracija te u osoba ženskog spola (ENFUMOSA studija, 2003). Neutrofilna upala je također prisutna u akutnoj egzacerbaciji bolesti i u iznenadnom napadaju fatalne astme (sudden-onset fatal asthma) (34).

Astma rezistentna na kortikosteroide (teška astma rezistentna na terapiju, "severe therapy-resistant asthma")

Noviji radovi raspravljaju o definiciji, klasifikaciji, dobi djeteta te okidačima koji dovode do teške egzacerbacije astme (35). Komorbiditetni faktori nesumnjivo doprinose težini bolesti, uključujući socio-ekonomske probleme, izlaganje nepovoljnim okolišnim činiteljima, psi-

hološke probleme te slabo pridržavanje preporučenog liječenja. Međutim, u teškoj astmi nema dobrog odgovora na kortikosteroidnu terapiju.

Razjašnjeni su molekularni mehanizmi rezistencije odnosno osjetljivosti na kortikosteroide. Kortikosteroidi djeluju putem vezanja za glukokortikoidni receptor (GR) u citoplazmi stanice. GR se veže za DNA u jezgri i na taj način potiskuje izražavanje gena. U jezgri GR formira dimer s drugim GR te se veže na odgovarajuća mjesta DNA koja nazivamo elementima odgovora na glukokortikoid (engl. *glucocorticoid response elements*, GRE). GR-dimer se može vezati za GRE koji djelomično zahvaća i vezno mjesto DNA za proupalni transkripcijski faktor, ili se pak veže za polazno mjesto transkripcije IL-6 i osteokalcin, pa tako sprječava izražavanje odgovarajućih gena. To se naziva negativnim GRE (nGRE). Putem ovog vezivanja za DNA moguće je objasniti kortikosteroidima izazvane nuspojave (osteoporoza, glaukom, usporavanje rasta u djece, hipertenziju, metaboličke učinke, sporo zacjeljivanje rana, itd.).

Nadalje, GR-dimer može putem vezanja za GRE prigušiti upalu tako što povećava sintezu protoupalnih bjelančevina kao što su aneksin-1, IL-10, MAPK fosfataza-1 (*Mitogen-Activated Protein Kinases*, MKP-1), inhibitor NFκB (Nuclear Factor kappa - light chain-enhancer of activated B cells), te inhibitor sekrecijske limfocitne proteaze (SLPI). Još je važnije da se GR kao monomer može izravno ili neizravno vezati za protein koji aktivira transkripciju proupalnih transkripcijskih faktora AP-1 (*activator protein-1*) i NFκB. U novije se vrijeme smatra da međuigra transkripcijskih faktora i GR odražava različite učinke na acetilaciju i deacetilaciju histona, jer pojačavanje proupalnih gena nastaje acetilacijom histona.

Kortikosteroidi vežu HDAC2 (histonsku deacetilazu 2), a HDAC su smanjeni u teškoj astmi. Smanjenje HDAC dovodi do povećane acetilacije GR, što je uzrok poremećenog djelovanja kortikosteroida. Aktivnost HDAC stoji u korelaciji s pojačanim izlučivanjem upalnih bjelančevina TNF-α i IL-8. Po-

jačano izražavanje HDAC u alveolarnim makrofazima obnavlja osjetljivost na kortikosteroide, što znači da je molekula HDAC bitna za aktivnost GR30. Bitna značajka teške astme jest neosjetljivost na kortikosteroide. Smanjenje odgovora na kortikosteroide koje pokazuju stanice tih bolesnika pripisuje se smanjenom broju GR, promjeni afiniteta liganda za GR, smanjenoj sposobnosti GR da se veže za DNA te pojačanom izražavanju upalnih transkripcijskih faktora (npr. aktivatorskog proteina -1, AP-1) koji se nadmeću s GR za vezivanje za DNA. Nadalje, smatra se da je afinitet GR mononuklearnih stanica i T-stanica uvelike promijenjen u astmi rezistentnoj na kortikosteroide (36).

Mehanizam neosjetljivosti na kortikosteroide pripisuje se i djelovanju IL-2/IL-4 na oslabljeno vezivanje GR liganda. To se odvija putem fosforilacije serina u molekuli GR pod utjecajem MAPK inhibitora p38 (MAPK - *mitogen-activated protein kinases*). Djelovanju IL-2/IL-4 pripisuje se hiperacetilacija GR u mononuklearnim stanicama periferne krvi bolesnika s teškom astmom (37). Pored učinka Th2 citokina, neosjetljivost prema kortikosteroidima ovisi i o genetičkim činiteljima. Osobito je važan gen za receptor hormona koji oslobađa kortikotropin (CHR-1). Nadalje, u teškim oblicima astme ustvrđeni su defekti translokacije GR u jezgru kao i defekti vezivanja kompleksa koji čine GR i transkripcijski aktivator STAT5 (*Signal Transducer and Activator of Transcription*). U astmi otpornoj na kortikosteroide opisana je prekomjerna aktivacija ne samo STAT5, već i drugih transkripcijskih faktora (osobito AP-1) te je izraženo gledište da povećana koncentracija AP-1 može ometati funkciju GR tako što se GR veže za AP-1 (38).

U patogenezi teške astme važnu ulogu imaju neutrofilni. U teškoj astmi povećana je ekspresija TNF-α (tumor necrosis factor alpha, faktor tumorske nekroze) u dišnim putovima i na mononuklearnim stanicama u perifernoj krvi, koja dovodi do induciranja neutrofilne upale. Neutrofilni su stanice koje su manje osjetljive na kortikosteroide. Kortikosteroidi budezonid, deksametazon, flutikazon-propionat, prednison - ovisno o koncentraciji - potiskuju apoptozu, za-

razliku od učinka na eozinofile i T-stanice u kojima glukokortikoidi uzrokuju apoptozu. To se može pripisati GRβ, jer je omjer GRβ prema GRα 73 puta veći u neutrofilima nego u mononuklearnim stanicama periferne krvi (39).

Inhibicijski učinak na terapiju kortikosteroidima imaju i virusne infekcije koje su činitelji teške egzacerbacije astme. Infekcija rinovirusom (RV) može spriječiti premještanje GR u jezgru, a infekcije adenovirusima i rinovirusima uzrokuju smanjivanje HDAC2. Infekcija adenovirusima pobuđuje stvaranje velikih količina AP-1, k tome i oksidacijski stres, a ti su činitelji uključeni u rezistenciju na steroide. Pri virusnim infekcijama postoji stimulacija interferona-gama (IFN-g), koji sprječava makrofage podražene deksametazonom da fagocitiraju apoptotične stanice. Poznato je da IFN-g uzrokuje neosjetljivost prema steroidima tako što pojačava izražavanje STAT 5. Prema tome, virusne infekcije su zacijelo jedan od pokretača neosjetljivosti na kortikosteroide (40).

Skoro smrtonosna astma (near fatal asthma) u akutnoj teškoj astmi

To je hiperakutni napadaj koji traje relativno kratko (manje od tri sata), ugrožava život, pri kojem se javlja respiracijski arrest i/ili koma te je neophodna intubacija i reanimacija. Wasserfallen i sur. nazivaju takvo stanje "iznenadna asfikična astma", "*sudden asphyctic asthma*". To je stanje karakterizirano jakom hipoksijom, hiperkapnijom i teškom respiracijskom acidozom (41).

Oblici liječenja teške astme

Postojeća sistemna i inhalacijska primjena farmakoloških agensa za liječenje teške astme ne zadovoljava. Ne utječe bitno na težinu bolesti i njen prirodni tijek, jedino suzbija egzacerbacije. Zbog heterogenosti astme rezistentne na kortikosteroide potrebno je liječenje prilagoditi individualnim patofiziološkim abnormalnostima.

- Kombinacija kortikosteroida i LABA (long acting beta 2 agonist)

Nije uvijek učinkovita u teškoj astmi. Primjenom ovih lijekova opaženo je

povećanje vijabilnosti leukocita, što govori da sam steroid ili čak u kombinaciji sa LABA ne može prigušiti neutrofilnu upalu koja je bitna patofiziološka karakteristika teške astme (42).

- Teofilini i inhibitori fosfodiesteraze (PDE)

Budući da kod teške astme postoji smanjenje HDAC, niska doza teofilina može djelovati na osjetljivost alveolarnih makrofaga na kortikosteroide. PDE4 je jedan od enzima koji razgrađuju cikličke nukleotide (cAMP i cGMP). Kontrolira razinu cAMP u neutrofilima, monocitima, makrofazima, glatkim mišićnim stanicama, epitelnim stanicama - a to su bitne sastavnice upalnoga odgovora. Očekuje se da će inhibitori PDE4 (cilomilas i roflumilast) biti u stanju prigušiti ili zaustaviti upalni odgovor (43).

- Imunomodulatori su još u fazi ispitivanja. Rezultati su dubiozni.

- Makrolidi

Učinkoviti su u astmi refrakternoj na kortikosteroide koja je udružena s neutrofilnom upalom. Opaženi su inhibicijski učinci na IL-8 i broj neutrofila, neutrofilne elastaze i MMP (matriksne metaloproteinaze) u sputumu 7.

- Modifikatori leukotriena

Cisteinilski leukotrieni LTC4, LTD4, LTE4 važni su medijatori u patogenezi astme jer djeluju na kontrakciju i proliferaciju glatkih mišićnih stanica te na edem, migraciju eozinofila i oštećenje mukoznog sloja u plućima. Štede kortikosteroide, odnosno smanjuju njihovu primjenu.

- Novi steroidi

Kortikosteroidi osim svoje učinkovitosti, imaju ozbiljne nuspojave. Opisan je novi razred kortikosteroida (RU2458, RU40066 i ZK216348) koji očituju jaku transrepsiju uz relativno slabo izraženu transaktivaciju. Ti "disociirani" kortikosteroidi, a osobito nesteroidni spojevi, često se nazivaju nesteroidnim selektivnim agonistima glukokortikoidnih receptora (*selective glucocorticoid receptor agonists*, SEGRA). Još se klinički istražuju 7. Jedan novi steroid, još

u fazi kliničkog ispitivanja je TPI (topigen). Kemijski se osniva na kortikosteroidu budezonidu, ali je modificiran tako da ima svojstva davatelja NO. Pokazao se boljim od budezonida u pogledu zaštite od sužavanja dišnih putova. Također smanjuje migraciju neutrofila u pluća i njihovu aktivaciju (44).

- Bioaktivni agensi

Protutijela na TNF nisu pokazala očekivane rezultate. S obzirom da kod teške nekontrolirane astme postoje različiti patofiziološki mehanizmi, primjena TNF-α može biti specifičan oblik liječenja samo kod nekih fenotipova. Anti IL-5 (*mepolizumab*) se primjenjuje kod teške astme s dominacijom eozinofila i kod učestalih teških egzacerbacija bolesti. Njegova primjena dovela je do smanjenja egzacerbacija, poboljšala je bodovnu ocjenu kvalitete života prema Upitniku o kvaliteti života kod astme (Asthma Quality of Life Questionnaire), smanjila broj eozinofila u krvi i sputumu, smanjila je dozu prednisona i povećala FEV1 (45). Anti-IgE (*omalizumab*) je humanizirano monoklonsko anti-IgE protutijelo. Primjenjuje se kod teške alergijske astme, gdje su vidljivi dobri rezultati. Međutim, velika većina bolesnika s astmom refrakternom na kortikosteroide nema atopiju i njihova razina IgE je normalna. Prema tome, primjena omalizumaba ima ograničenja (46).

Prognoza teške astme

Longitudinalne studije pratile su ishod astme u odrasloj dobi koja je započela u djetinjstvu. Melbourne Asthma Study pratila je djecu s teškom astmom od dobi 10 godina te ih analizirala u dobi 42 godine. 90% ispitanika imalo je kontinuirano simptome, a 45% je imalo perzistentnu astmu. Rizik za razvoj teške astme u odrasloj dobi bio je dakle povezan s teškom astmom i atopijom u djetinjstvu (47). New South Wales Belmont cohort study pratila je od 1982. godine djecu s teškom astmom od dobi 8-10 godina te 15 do 17 godina kasnije. Pouzdani pretkazatelj za tešku astmu u odrasloj dobi bila je spirometrija opstruktivnog tipa i atopija u djetinjstvu (48).

Zaključak

Patogeneza teških oblika astme koji su teško dostupni učinkovitom liječenju a nerijetko su stoga i po život opasni vrlo je složena. Suptilni mehanizmi na staničnoj razini uvelike ovise o genetičkim činiteljima i citokinima te njihovoj međugri s nepovoljnim okolišnim činiteljima, među kojima važnu ulogu imaju virusne infekcije. Intenzivno se traga za optimalnom kombinacijom postojećih lijekova te za iznalaženjem novih. Astma u djece zahtijeva strog nadzor radi sprječavanja nepovoljnog razvoja, te liječenje primjereno specifičnom fenotipu. Bitan je i individualni pristup.

LITERATURA

- Konradsen JR, Nordlund B, Lidegran M et al. Problematic severe asthma: a proposed approach to identifying children who are severely resistant to therapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 18: 9-18.
- Wardaw AJ, Brightling C, Green R, Woltmann G, Pavord I. Eosinophils in asthma and other allergic diseases. *Br Med Bull* 2005; 56: 985-1003.
- Agondi RC, Barros MT, Rizzo LV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Allergic asthma in patients with common variable immunodeficiency. *Allergy* 2010; 65: 510-5.
- Ducharme FM, Krajcinović M. Steroid responsiveness and wheezing phenotypes. *Paediatric Respiratory Reviews* 2011; 12: 170-6.
- Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J, Wahner AH, Wagers SS, Sterk PJ, Compton CH. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 2011; 66: 910-7.
- Hedlin G, Bush A, Carlsen KL, Wennergren G, de Benedictis FM et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2 LEN initiative. *Eur Respir J* 2010; 36: 196-201.
- Kazuhiro I, Mercado N. Therapeutic targets for new therapy for corticosteroid refractory asthma. *Expert Opin Ther Targets* 2009; 13: 1053-67.
- Sharma S, Raby BA, Hunninghake GM, Soto-Quiros M, Avila L, Murphy AJ et al. Variants in TGFB1, dust mite exposure, and disease severity in children with asthma. *Am Respir Crit Care Med* 2009; 179: 356-62.
- Moffat MF, Kabesch M, Liang L, Dixon AL, Strachan D, Heath S et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 2007; 448: 470-3.
- Tamer L, Caligolu M, Ates NA, Yildirim H, Ercan B, Saritas E et al. Glutathione-S transferase gene polymorphisms (GSTT1, GSTM1, GSTP1) as increased factors for asthma. *Respirology* 2004; 9: 493-8.
- Wang C, Salam MT, Islam T, Wenten M, Gauderman WJ, Glililand FD. Effects of in utero an childhood tobacco smoke exposure and beta-2 adrenergic receptor genotype on childhood asthma and wheezing. *Pediatrics* 2008; 122: 107-14.
- Tantisira KG, Lake S, Silverman ES, Palmer LJ, Lazarus R, Silverman EK et al. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. *Human molecular genetics* 2004; 13: 1353-9.
- Sandford AJ, Chagani T, Zhu S, Wir TD, Bai TR, Spinelli J et al. Polymorphisms in IL-4, IL-4RA, and FcεR1B genes and asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 135-40.
- Papadopoulos NG, Xepapadaki P, Mallia P et al. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA2LEN and InterAirways document. *Allergy* 2007; 62: 457-70.
- Johanston SL, Pattemore PKJ, Sanderson G et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 2001; 323: 925-9.
- Bergstrom SE, Sundell K, Hedlin G. Adolescents with asthma: Consequences of transition from paediatric to adult healthcare. *Respir Med* 2010; 104: 180-7.
- Giavina-Bianchi P, Vivolo Aun M, Bisaccioni C, Agondi R, Kalil J. Difficult-to-control asthma management through the use of a specific protocol. *Clinics* 2010; 65 (9): 905-18.
- Holgate S. Pathophysiology of asthma: What has our current understanding taught us about new therapeutic approaches? *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 495-505.
- Senna G, Passalacqua G, Schiappoli M, Lombardi C, Wilcock L. Correlation among FEV1, nitric oxide and asthma control test in newly diagnosed asthma. *Allergy* 2007; 62: 207-9.
- Ayres JG, Miles JF, Barnes PJ. Brittle asthma. *Thorax* 1998; 53: 315-21.
- Bourdin A, Gras D, Vachier I et al. Upper airway I: Allergic rhinitis and asthma: united disease through epithelial cells. *Thorax* 2009; 64: 999-1004.
- Hellings PW, Hens G. Rhinosinusitis and the lower airways. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 733-40.
- Stordal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS et al. Acid suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastroesophageal reflux disease. *Arch Dis Child* 2005; 90: 956-60.
- Bediwy AS, Elkholly GA, Gamal MA, Al-Biltagi M, Amer HG, Farid E. Induced sputum substance P in children with difficult-to-treat bronchial asthma and gastroesophageal reflux: effect of Esomeprazole therapy. *Int J Pediatrics* 2011; ID 967460, doi 10.1155/2011/967460, 2011.
- Beuther DA, Weis ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 112-9.
- Sutherland ER, Goleva E, Strand M et al. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 682-7.
- Livingston E, Chaudhuri R, McMahon AD et al. Systemic sensitivity to corticosteroids in smokers with asthma. *Eur Respir J* 2007; 29: 64-71.
- Hin S, Heinrich J, Anto JM et al. Bronchial responsiveness in topic adults increases with exposure in cat allergen. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 20-6.
- Langley SJ, Goldthorpe S, Craven M et al. Relationship between exposure to domestic allergens and bronchial hyperresponsiveness in non-sensitized, atopic subjects. *Thorax* 2005; 60: 17-21.
- Murray CS, Polletti G, Kebabdzic T et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax* 2006; 61: 376-82.
- Kazuhiro I, Mercado N. Therapeutic targets for new therapy for corticosteroid refractory asthma. *Expert Opin Targets* 2009; 13: 1053-67.
- Martin AJ, Campbell DA, Gluyas PA et al. Characteristics of near fatal asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 1-8.
- Wright RJ, Cohen S, Carey V et al. Parental stress as a predictor of wheezing in infancy: a prospective birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 358-65.
- Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1532-9.
- Hedlin G, Bush A, Carlsen KL, Wennergren G, de Benedictis FM et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2 LEN initiative. *Eur Respir J* 2010; 36: 196-201.
- Hew M, Bhavsar P, Torrego A et al. Relative corticosteroid intensity of peripheral blood mononuclear cells in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 134-41.
- Matthews JG, Ito K, Barnes PJ, Adcock IM. Defective glucocorticoid receptor nuclear translocation and altered histone acetylation patterns in glucocorticoid-resistant patients. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1100-8.
- Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 522-43.
- Ito K, Getting SJ, Scharron CE. Mode of glucocorticoid action in airway disease. *Sci World J* 2006; 6: 1750-69.
- Hu F, Pace TW, Miller AH. Interferon alpha inhibits glucocorticoid receptor-mediated gene transcription via STAT5 activation in mouse HT22 cells. *Brain Behav Immun* 2009; 23: 455-63.
- Wasserfallen JB, Schaller MD, Feihl F, Perret CH. Sudden asphyxial asthma: A distinct entity? *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 108-11.
- Menezes MB, Teixeira AL, Terra FJ, Vianna EO. Inflammatory and functional effects of increasing asthma treatment with formoterol or double dose budesonide. *Respir Med* 2008; 167: 813-8.
- Kroegel C, Foerster M. Phosphodiesterase-4 inhibitors as a novel approach for the treatment of respiratory disease: cilomilast. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16: 109-24.
- Boulet LP, Lemiere C, Gauvreau G et al. Safety, pharmacodynamics and pharmacokinetics of TPI 1020 in smokers with asthma. *Respir Med* 2009; 103: 1159-66.
- Haldar P, Brightling CE, Hargadon B et al. Mepolizumab and exacerbation of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 973-84.
- Humber M, Berger W, Rapatz G, Turk F. Addition of omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma. *Allergy* 2008; 63: 592-6.
- Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 189-94.
- Toelle BG, Xuan W, Peat JK et al. Childhood factors that predict asthma in young adulthood. *Eur Respir J* 2004; 23: 66-70.

Summary

INSUFFICIENTLY CONTROLLED ASTHMA IN CHILDREN

N. Aberle

Asthma is the most common chronic disease in children. Although a large majority of children respond well to asthma therapy, there is a proportion having insufficiently controlled disease. Severe refractory asthma occurs in less than 5-10 percent of asthmatic children, nevertheless costs of the treatment constitute more than 50 percent of the total cost. There are two major phenotypes of asthma in children. Viral induced asthma, or "episodic (viral) wheeze" occurs between the first and the third year of life, appears intermittently and shows no symptoms between the episodes. Its feature is a high degree of resistance to corticosteroid treatment. "Multi-trigger asthma" or "multiple-trigger wheeze" is most often seen between the fourth and the sixth year of life, with symptoms occurring between the episodes as well. A child with poorly controlled disease may belong to one of four categories: inaccurate diagnosis "not asthma", asthma with significant co-morbidities "asthma-plus", asthma not responding to usual treatment "difficult to control asthma" and severe asthma resistant to therapy "severe therapy-resistant asthma". Various clinical definitions of asthma severity are based on the response to inhaled corticosteroids as well as on the pulmonary function. "Difficult to control asthma" is considered to be a specific type of asthma, dominated by an increase of neutrophils, particularly in small respiratory pathways, accompanied with pronounced structural changes. There is a remodeling of respiratory pathways, with changes in respiratory epithelium, basal membrane, smooth muscles, blood vessels and mucous glands, resulting in impaired pulmonary function. Gene polymorphisms, particularly of the genes involved with the corticosteroid pathway (CHR11 - corticotropin-releasing hormone receptor 1) plays important role in severe asthma. Interaction between gene polymorphisms and the environment results in non-eosinophilic asthma or mixed eosinophilic/neutrophilic asthma. Understanding the specific pathophysiological mechanisms is needed for phenotype-specific treatment of asthma in children.

Descriptors: ASTHMA, PHENOTYPE, CHILD, DIFFICULT-TO-CONTROL ASTHMA, CORTICOSTEROIDS

Primljeno/Received: 14. 3. 2012.

Prihvaćeno/Accepted: 6. 4. 2012.