

## Časné projevy obstrukce dýchacích cest v dětském věku

Doc. MUDr. Petr Pohunek, CSc.

Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, Pediatrická klinika

Praha

### Úvod

Obstrukční obtíže při dýchání, kašel a infekce dýchacích cest spojené s poruchou průchodnosti průdušek jsou velmi častými příznaky, s nimiž se v pediatrické praxi setkáváme. Potíže jsou v dětském věku často netypické a mohou působit značné diagnostické problémy. Tyto stavy jsou mnohdy označovány pojmem **obstrukční bronchitis** a velmi často jsou léčeny antibiotiky a mukolytiky. I v časném věku dítěte se ale již mohou objevovat první příznaky **průduškového astmatu**. Včasné rozpoznání astmatu a včasné zahájení dlouhodobé preventivní léčby jsou klíčovými faktory určujícími prognózu nemoci, a to nejen z pohledu krátkodobého, ale i v horizontu dlouhodobém, dokonce celoživotně. Z dlouhodobých longitudinálních sledování velkých kohort vyplývá, že asi 2/3 všech případů průduškového astmatu začínají prvními příznaky ve věku do tří let, dokonce je prokázáno, že v tomto věku začaly první příznaky i u většiny jedinců, kteří mají následně astma těžké perzistující. Je tedy jistě velmi důležité skutečné astma mezi ostatními respiračními nemocemi u dětí včas odhalit a co nejdříve začít s léčbou podle standardizovaných léčebných protokolů.

### Výskyt astmatu u dětí v České republice

Průduškové astma se v posledních letech 20. století v souladu s celosvětovým trendem i u nás stalo nejčastější chronickou nemocí dětského věku. Výskyt astmatu u dětí je zřetelně vyšší než u dospělých, kde podle recentních odhadů dosahuje asi 7 % populace.

Naše pracovní skupina se zabývá problematikou astmatu u dětí již řadu let. V oblasti epidemiologie dětského astmatu jsme provedli rozsáhlou studii výskytu astmatických příznaků a výskytu dalších alergických projevů u více než 3000 dětí. Tato studie byla založena na mezinárodně standardizované metodice ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Children) a ukázala prevalenci příznaků suspektních z astmatu v 11,2 až 15,9 % školní populace ve věku 6 - 7, resp. 13 -14 let (**Pohunek et. al, 1999**) [8]. Ostatní studie provedené mírně odlišnou metodikou zjistily prevalenci příznaků astmatu v rozmezí 8 – 15 % u dětí ve věku 3 – 5 let (**Bobák et al. 1995**) [1] a 5,1 % u školních dětí (**Kratěnová 2003**) [6]. Všechny studie také ukázaly, že astma bylo nedostatečně diagnostikováno, a proto i nedostatečně léčeno.

### Patogenetické a patofyziologické aspekty dětského astmatu

Od počátku 90.let 20.století se množí důkazy, že hlavní podstatou průduškového astmatu je eozinofilní zánět ve stěně průdušek. Většina studií u dospělých prokázala přítomnost tohoto typu zánětu i u lehkých forem astmatu dospělých. V naší práci jsme se zaměřili na podrobnější studium přítomnosti eozinofilního zánětu a jeho následků u dětí. Naše prioritní studie, prvně prezentovaná již v roce 1997 a dokončená a plně publikovaná v roce 2005, byla vůbec první prací, která potvrdila přítomnost eozinofilního zánětu v bronchiální sliznici u dětí již před rozvojem klinických příznaků astmatu. Navíc jsme u těchto dětí již našli známky remodelace dýchacích cest, které do té doby byly považovány až za následek dlouhodobého trvání nemoci (**Pohunek et al. 2005**) [12]. Na tato naše bioptická data navázaly práce některých významných světových pracovišť, které vyústily v potvrzení naší hypotézy, že remodelace dýchacích cest může provázet astmatický zánět od samého počátku nebo mu dokonce předcházet. Naše data byla později nezávisle potvrzena jinými pediatrickými skupinami, především pracovištěm v Royal Brompton Hospital v Londýně (**Saglani et al. 2005**) [14].

Tato zjištění jasně ukazují potřebu velmi časně diagnostiky a co nejvčasnějšího zahájení léčby při prvních projevech astmatu. To je ovšem obtížné právě v raném dětském věku, kdy první příznaky astmatu mohou být snadno ukryty v projevech akutních infekcí dýchacích cest. Zde nabývá důležitosti komplexní hodnocení klinické situace a znalost hlavních patogenetických aspektů nemoci.

Astma je obzvláště v dětském věku často součástí širšího spektra alergických projevů. U disponovaných jedinců často dechovým obtížím předcházejí projevy kožní v podobě atopické dermatitidy. Respirační projevy v podobě astmatu nebo alergické rýmy přicházejí později a jsou častější u dětí, u nichž byly již dříve zaznamenány jiné projevy alergie (**Illi et al. 2004**) [5].

Ve studii, zabývající se detekcí rizikových faktorů pro vznik astmatu, potvrdila naše pracovní skupina význam alergické senzibilizace pro vznik dětského astmatu. Ukázali jsme, na význam detekce intracelulárních cytokinů při hodnocení imunitního profilu Th1/Th2 (**Honzová et al. 1999**) [4]. Potvrdili jsme také, že především časná senzibilizace proti roztočům domácího prachu hraje velkou roli již u malých dětí a že pozitivita kožního testu s tímto alergenem má i u dětí do tří let již prediktivní hodnotu při diagnostice prvních projevů bronchiální obstrukce (**Pohunek et al. 1999**) [11]. Potvrdili jsme také, že v akutních fázích bronchiální obstrukce u dětí hrají důležitou roli aktivované eozinofilní granulocyty a jejich produkty, především eozinofilní kationický protein (ECP). Měření koncentrace ECP v době akutních projevů může tak pomoci rozlišit akutní projevy obstrukce na podkladě astmatu od obstrukčních projevů způsobených jinými příčinami (**Pohunek et al. 2001**) [10]. Jako významné rizikové faktory v populaci jsme zjistili přítomnost domácích zvířat a kouření rodičů v rodinách s astmatickými dětmi (**Pohunek et al. 1999**) [8], kde přes edukační intervence nebyl rozdíl od běžné populace.

### Diferenciální diagnóza časných projevů bronchiální obstrukce

Právě u malých dětí nabývá na významu řádná diferenciální diagnostika obstrukčních projevů, neboť právě atypické projevy či nedostatek objektivních vyšetřovacích metod pro tuto věkovou skupinu mohou vést k přehlédnutí jiných možných příčin bronchiální obstrukce

**Tab. 1: Diferenciální diagnostika dětského astmatu**

- tracheomalacie, bronchomalacie
- vrozené malformace – anomalie, cévní útlaky, cévní prstence
- aspirace cizího tělesa
- gastroezofageální reflux / opakované aspirace
- bronchopulmonální dysplazie
- cystická fibróza
- dysfunkce vazů hlasových
- bronchiolitis
- aspirace při neurologických postiženích
- imunodeficitní stavy
- ciliární dyskineza
- útvary v mediastinu (thymus, cysty apod.)

(**Tab.1**). Časté jsou poruchy stability dýchacích cest při nezralosti, kdy je variabilní zužování způsobeno kolísáním nitrohrudního tlaku při dýchání. Astma mohou imitovat i některé vrozené vady, podobně se např. může projevovat tlak některých velkých cév na stěnu dýchacích cest zvenčí. V úvahu je třeba brát i aspiraci cizího tělesa, které může vyvolávat rovněž variabilní obstrukční příznaky nebo kašel. Naše pracovní skupina se dlouhodobě zabývá

využitím flexibilní bronchoskopie v dětském věku se zaměřením hlavně na diagnostiku obstrukčních projevů u malých dětí. Ukázali jsme, že často mohou být strukturální změny nebo nestabilita dýchacích cest významnou příčinou bronchiální obstrukce a mnohdy je dítě léčeno po delší dobu pro možné astma, než je endoskopicky potvrzena pravá příčina obtíží (**Pohunek, Eber 2005**) [9]. S těmito daty a s rozsáhlými daty o bronchiálních biopsiích v diagnostice dětských respiračních nemocí jsme se podíleli i na přípravě standardních postupů pro dětskou flexibilní bronchoskopii v rámci pracovní skupiny Evropské respirační společnosti (**Midulla et al. 2003**) [7] a na publikaci doporučení pro sběr bioptického

materiálu, v níž jsme publikovali i některá prioritní data o bezpečnosti bronchiální biopsie u dětí (**Bush, Pohunek 2000**) [2].

### Význam klinické diagnostiky časných obstrukčních projevů

Současné poznatky o patogenetické podstatě průduškového astmatu vedou ke stále většímu důrazu na včasnou diagnostiku. Právě v časném dětském věku je ovšem diagnostika nejobtížnější. Není dostatek objektivních diagnostických metod, které se v pozdějším věku využívají rutinně. V diagnostice časných respiračních obtíží u dětí je tak nutno využít především klinické postupy, které mohou lépe upřesnit stupeň pravděpodobnosti, že jde již o první příznaky astmatu.

<b>Tab. 2: Klinický index rizika astmatu</b>	
<b>Velká kritéria</b>	<b>Malá kritéria</b>
Lékařem potvrzené astma u rodičů	Lékařem potvrzená alergická rýma u dítěte
Lékařem potvrzená atopická dermatitida u dítěte	Pískoty při dýchání mimo období nachlazení
	Více než 4 % eozinofilních granulocytů v diferenciálním rozpočtu krevního obrazu
<b>Nejméně 1 velké NEBO nejméně 2 z malých kritérií + časně pískoty (první nebo časté a opakované)</b>	

Tucsonská skupina v USA publikovala klinický index, jehož aplikace byla ověřena u velké kohorty dětí. Zjištění jednoho ze dvou velkých kritérií a/nebo dvou ze tří malých kritérií zvyšuje u dítěte s prvními projevy obstrukce pravděpodobnost astmatu 2,6 – 5,5krát, u dítěte s již opakovanými častějšími projevy obstrukce dokonce až na 4,3 – 9,8krát (**Tab. 2**) (**Castro-Rodriguez et al. 2000**) [3]. Nedávná práce dánských autorů podobně

prokázala, že nejvýznamnějšími nezávislými rizikovými faktory pro rozvoj astmatu v dospívání a dospělosti jsou projevy pískotů při dýchání přítomné již v dětství, pozitivita kožního testu s alergenem roztoče domácího prachu, potvrzená bronchiální hyperreaktivita a atopická dermatitida. U souboru dětí s výskytem více než jednoho z těchto rizikových faktorů se astma rozvinulo až v 61 %, nebyl-li přítomen žádný z uvedených faktorů, byl naopak výskyt astmatu výrazně nižší (4 %) (**Porsbjerg et al. 2006**) [13]. Tato zjištění jen potvrzují naše původní údaje o významu alergické senzibilizace a významu eozinofilního zánětu.

Využití anamnestického hodnocení spolu s klinickým vyšetřením tak může u prvních obstrukčních projevů definovat dítě, které má vyšší riziko astmatu. Takové dítě by mělo být vždy dále pečlivě sledováno a podle klinického stavu je třeba zvážit, kdy zahájit dlouhodobou preventivní léčbu.

### Literatura

1. Bobák, M., Koupilová, L., Williams, H. et al. Prevalence astmatu, atopického ekzému a senné rýmy u předškolních dětí. *Prakt Lékař*, 1995. 75(10): p. 480-485.
2. Bush, A., Pohunek, P. Brush biopsy and mucosal biopsy. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 162(2 II).
3. Castro-Rodriguez, J.A., Holberg, C.J., Wright, A.L. et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 162(4 Pt 1): p. 1403-6.
4. Honzová, S., Havranová M., Pohunek P., Lehovcová A. Detekce intracelulárních cytokinů interleukinu-4 (IL-4) a interferonu gamma (IFN-gamma) pomocí průtokové cytometrie u malých dětí se zvýšeným rizikem vzniku atopického onemocnění. *Klinická imunologie a alergologie*, 1999. 9(4): p. 5-10.

5. Illi, S., von Mutius, E., Lau, S. et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2004. 113(5): p. 925-31.
6. Kratěnová, J. Alergická onemocnění v dětské populaci v ČR v roce 2001 *Alergie*, 2003. 5(Suppl.2): p. 8-10.
7. Midulla, F., de Blic, J., Barbato, A., Bush A., Eber E., Kotecha S., Haxby E., Moretti C., Pohunek P., Ratjen F. Flexible endoscopy of paediatric airways. *Eur Respir J*, 2003. 22(4): p. 698-708.
8. Pohunek, P., Slámová A., Zvárová J., Svatoš J. Prevalence průduškového astmatu, ekzému a alergické rýmy u školních dětí v České republice. *Čs Pediat*, 1999. 54(2): p. 60-68.
9. Pohunek, P., Eber, E. *Not all that wheezes is asthma - The role of bronchoscopy*, in *Paediatric asthma and allergy*, R. Dinwiddie, P.L. Brand, and P. Pohunek, Editors. 2005, MA Healthcare, Ltd.: Salisbury, UK. p. 16 - 27.
10. Pohunek, P., Kučera, P., Suková, B. et al. Serum ECP taken in the acute episode of bronchial obstruction can predict the development of bronchial asthma in young children. *Allergy Asthma Proc*, 2001. 22(2): p. 75-9.
11. Pohunek, P., Sukova, B., Zikán, J. et al. Hodnocení rizikových faktorů pro rozvoj průduškového astmatu u dětí ve věku do tří let s obstrukční bronchitidou. *Čs Pediat*, 1999. 54(1): p. 11-16.
12. Pohunek, P., Warner, J.O., Turzikova, J., Kudrmann J., Roche W.R. Markers of eosinophilic inflammation and tissue re-modelling in children before clinically diagnosed bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol*, 2005. 16(1): p. 43-51.
13. Porsbjerg, C., von Linstow, M.L., Ulrik, C.S. et al. Risk factors for onset of asthma: a 12-year prospective follow-up study. *Chest*, 2006. 129(2): p. 309-16.
14. Saglani, S., Malmström, K., Pelkonen, A.S. et al. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. 171(7): p. 722-7.