

ALERGIJA U DJEČJOJ ASTMI

SRDAN BANAC*

Dječja astma općenito se smatra i alergijskom bolešću jer je većina djece s astmom senzitivizirana na inhalacijske alergene. Iako alergijska senzitivizacija i alergija nisu sinonimi, pozitivni rezultati kožnih alergijskih testova ili povišene vrijednosti specifičnih IgE u djeteta s astmatskim simptomima pojačat će vjerojatnost dijagnoze. I dok postoji uvjerljiv odnos "doza-odgovor" između stupnja izloženosti alergenima i jačine alergijske senzitivizacije, izravna povezanost između izloženosti alergenima i klinički relevantne astme nije tako jasna. Zapravo, nisu alergeni nego virusne respiratorne infekcije glavni čimbenik rizika za nastup akutnog pogoršanja astme. Međutim, rizik od virusno induciranog akutnog pogoršanja astme izgleda da je povišen u one djece s astmom koja su istovremeno i senzitivizirana i izložena alergenima u značajnijoj mjeri. Stoga je opravdano inzistirati na provođenju kompleksnih mjera ekspozicijske profilakse, kako sprečavanja izloženosti odgovornim aeroalergenima tako i izbjegavanja svih drugih relevantnih okolišnih čimbenika rizika, u svakom djetetu s astmom. Druge alergijske bolesti kao što su alergijski rinitis ili alergija na hranu u djece su često pridružene astmi. One mogu nepovoljno utjecati na kontrolu bolesti. Preporučuje se stoga energično liječiti spomenute komorbiditete.

Deskriptori: ALERGIJA, ASTMA, DIJETE

Uvod

Astma je najčešća ozbiljna kronična bolest u djece i kao takva već niz desetljeća predstavlja jedan od vodećih kliničkih problema pedijatrijske pulmologije. Usprkos tomu, astmu, poglavito u mlađe djece, još uvijek nije moguće dobro i jedinstveno definirati. Astma je heterogena bolest obilježena različitim fenotipovima koji pred-

stavljaju izazov kako u smislu njihovog prepoznavanja i definiranja tako i terapijskog pristupa. U tom spektru različitih, a opet sličnih kliničkih scenarija astme, alergija zauzima vidno mjesto (1). Poznata je i sveopće prihvaćena činjenica da je većina djece koja pate od astme alergična. Dječja astma ubraja se stoga i u alergijske bolesti i značajan je predmet interesa pedijatrijske alergologije. Niz je još nejasnoća koje se odnose na značenje prisutnosti alergijske senzitivizacije u dijagnostičkom pristupu, odnosno na ulogu izloženosti alergenima i na učinkovitost mjera ekspozicijske profilakse u terapijskom pristupu dječjoj astmi. Nije sasvim jasna niti uloga drugih alergijskih bolesti i reakcija kao komorbiditeta u djece s astmom.

*Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka

Adresa za dopisivanje:
Srđan Banac, pedijatar pulmolog,
redoviti profesor pedijatrije na Katedri za pedijatriju
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci
Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka
51000 Rijeka, Istarska 43
E-mail: srdan.banac@medri.uniri.hr

Alergijska senzitivizacija i astma

Tradicionalni pristup razlikovanja astmatskih fenotipova temelji se na dokazu prisustva ili odsustva alergijske senzitivizacije u djeteta s astmatskim simptomima. Dječja astma je usko povezana s alergijskom senzitivizacijom i to poglavito u djece iz ekonomski razvijenih zemalja (2). U kliničkom pristupu djetetu za kojeg se sumnja da pati od astme podaci o pozitivnom rezultatu kožnog alergijskog testiranja ili o povišenoj serumskoj koncentraciji specifičnih IgE važan su dio dijagnostičke slagalice. Dokaz prisustva alergijske senzitivizacije i atopijskog statusa u takve djece govore u prilog dijagnozi astme često potiskujući diferencijalno dijagnostički neku drugu ozbiljnu podliježuću kroničnu bolest pluća uglavnom u drugi plan. Pri tome, valja biti oprezan i voditi računa da prisustvo alergijske senzitivizacije, dakle pozitivan kožni alergijski test ili povišena serumska koncentracija specifičnih IgE, nije ujedno dokaz da dijete pati od alergije ili od dječje astme. Često se prisutnost alergijske senzitivizacije može dokazati u asimptomatskog djeteta, kao što astmatski simptomi mogu biti prisutni neovisno o prisutnosti alergijske senzitivizacije (3). Stupanj korelacije između alergijske senzitivizacije i klinički relevantne alergije vrlo je promjenjiva varijabla. Tipičan primjer su djeca senzitivizirana na nutritivne alergene od kojih većina zapravo ne pati od alergije na hranu. Ipak, vjerojatnost prisutnosti astmatskih simptoma kao kliničkog korelata alergijske senzitivizacije raste s jačinom senzitivizacije djeteta na neki inhalacijski alergen (4).

Nakon druge godine života, a poglavito u školskoj dobi, alergijska senzitivizacija na inhalacijske alergene u djece s astmom postaje sve važnija. Značajnost pojedinih inhalacijskih alergena kao uzroka senzitivizacije djece varira. Ovisna je o dobi djeteta i o obilježjima klime nekog područja. Prilikom procjenjivanja alergijske senzitivizacije kožnim testiranjem djeteta s astmatskim

simptomima treba smisleno i racionalno odabrati one alergene koji odgovaraju djetetovoj dobi i kliničkom korelatu. Time se smanjuje nepotrebno opterećivanje djece testiranjem na prekomjerni broj alergena. U tom smislu dobro je imati podatke o profilu alergijske senzitivizacije djece s astmom u lokalnoj populaciji (5).

U našoj zemlji u kojoj većinom prevladava toplija i vlažnija klima, od perenijalnih alergena najznačajniji su alergeni grinja. Studija u kojoj je 384 trinaestogodišnjaka u gradu Zagrebu bilo podvrgnuto kožnom alergijskom testiranju na deset najčešćih inhalacijskih alergena dokazala je postojanje alergijske senzitivizacije u polovice ispitanika ($n=201$; 52%). Najčešće utvrđena senzitivizacija bila je na alergene grinje kućne prašine. Zabilježena visoka učestalost senzitivizacije daleko je nadmašivala već ranije utvrđenu učestalost astmatskih simptoma od 6,0% u toj istoj populaciji zagrebačkih osnovnoškolaca (6, 7).

Važan uzrok senzitivizacije u ranoj dobi djeteta s posljedičnim rizikom za razvoj astme su i alergeni dlakavih kućnih ljubimaca i alergeni plijesni. Izloženost alergenima dlakavih kućnih ljubimaca čak je prema rezultatima nekih istraživanja pružala potencijalnu dobrobit. Ipak, radi se o nekonzistentnim rezultatima koji sugeriraju da se odnos "doza-odgovor" između ekspozicije i senzitivizacije možda razlikuje između pojedinih vrsta alergena. Za alergene grinje kućne prašine taj je odnos linearan, a za alergene mačke možda je zvonolik (8).

Značajnost sezonskih alergena peludi trava, stabala i korova kao uzroka senzitivizacije u djece s astmom ovisi o klimatskim prilikama u području djetetovog prebivališta i o sezonskim obilježjima prisutnosti određenih vrsta peludi u zraku. Na primjer, dok se u kontinentalnom dijelu Hrvatske od peludi korova ambrozija ističe svojom važnošću, u primorskim krajevima

je to pelud crkvine (5). Senzitivizacija na peludi većinom ima svoj klinički korelat tek u školskoj dobi djeteta.

Senzitivizacija na jedan inhalatorni alergen, tzv. monosenzitivizacija, u djece s astmom relativno je rjeđi obrazac alergijske senzitivizacije. Većina njih senzitivizirana je na više alergena. Školska djeca i adolescenti često su senzitivizirani na pet i više alergena uključujući i one nutritivne. Takva polisenzitivizacija izgleda da nije posljedica unakrsne reaktivnosti biološki srodnih alergena nego se povezuje s pojavom težeg atopijskog fenotipa (9). U ranije spomenutom istraživanju prisutnosti alergijske senzitivizacije u općoj populaciji zagrebačkih trinaestogodišnjaka valja istaći da od ispitanika s dokazanom senzitivizacijom čak je više od polovice njih bilo senzitivizirano na tri ili više inhalacijskih alergena (6).

Izloženost alergenima i astmatski simptomi

I dok stupanj opterećenja okoliša i intenzitet izloženosti pojedinim alergenima pokazuje pravilan upravo proporcionalan odnos sa stupnjem alergijske senzitivizacije, većina studija nije uspjela dokazati direktnu vezu između neposredne izloženosti alergenima i nastupa akutnih astmatskih simptoma (10). Poznato je da najčešći okidač akutnih pogoršanja dječje astme nije izloženost alergenima nego su to virusne infekcije gornjih dišnih putova. Međutim, poznato populacijsko istraživanje provedeno u Manchesteru pokazalo je da je rizik hospitalizacije zbog virusno inducirane akutne egzacerbacije astme povišen u one djece koja su istovremeno i senzitivizirana i izložena inhalacijskim alergenima u značajnijoj mjeri (11). Prema tome, izloženost aeroalergenima zasigurno ima određenu ulogu u nastupu astmatskih egzacerbacija što opravdava terapijske intervencije koje uključuju poduzimanje mjera za smanjenje izloženosti inhalacijskim alergenima senzitivizirane djece s astmom.

S druge strane, manjkavi su direktni dokazi prema kojima mjere ekspozicijske profilakse u djece koja pate od alergijske astme pokazuju učinkovitost, poglavito ukoliko se radi o pojedinačno poduzetim mjerama. Studije u kojima su provodane mjere izbjegavanja izloženosti alergenima grinje kućne prašine (upotreba zaštitnih presvlaka za madrace i uklanjanje plišanih igraćaka) pokazale su da iste nisu pružile nikakvu dobrobit u astmatičara alergičnih na grinju. Zaključak je to opsežne Cochraneove meta-analize koja je u statističku obradu uključila 55 klinička ispitivanja sa sveukupno 3121 ispitanika (12). Mjere ekspozicijske profilakse koje se odnose na alergene grinja kućne prašine zahtjevnije su i po pitanju utrošenog vremena i novca, i teško je za očekivati da će ih roditelji dosljedno provoditi u svoje djece, poglavito u one s relativno blažom kliničkom slikom astme. Povrh toga, istraživanja u kojima su se mjere ekspozicijske profilakse svodile na redukciju samo jednog okolišnog alergena redovito nisu dokazale kliničku dobrobit provedenih mjera. Takvi rezultati nisu u potpunosti neočekivani jer je većina djece s astmom senzitivizirana na više alergena i vjerojatno treba istovremeno poduzimati mjere ekspozicijske profilakse koje se odnose na sve te alergene. Zapravo, tek kompleksno poduzete mjere za smanjenje utjecaja svih za određenog astmatičara potencijalno relevantnih i rizičnih čimbenika okoliša izgleda da mogu poboljšati kontrolu bolesti i smanjiti broj astmatskih egzacerbacija (13). Doduše, utjecaj takvih kompleksnih intervencija teško je istraživati po principima slijepog randomiziranog kliničkog pokusa i u takvim studijama redovito se bilježi značajan placebo efekt (14).

U kontekstu problema povezanoosti između alergenske ekspozicije i nastupa kliničkih simptoma zanimljivo je istaknuti fenomen tzv. olujne astme (engl. thunderstorm asthma) kod koje se izloženost peludnim alergenima jasno povezuje

s akutnim pogoršanjem astme. Radi se o rijetkoj, ali opasnoj pojavi vezanoj uz nagli nastup proljetnih oluja u trenucima kada se neposredno pred nevrijeme u zraku bilježi izuzetno visoka koncentracija peludi. Za vrijeme oluje u teškim vlažnim oblacima dolazi do osmotske fragmentacije peludnih zrnaca koja tako usitnjena mogu biti udahnuta u donje dišne putove puno dublje i u većoj količini od one uobičajene. Najpogubnija epizoda olujne astme opisana do sada dogodila se u ponedjeljak, 21. studenog 2016. u gradu Melbourneu (Australija). Tijekom ili neposredno nakon te oluje zabilježeni su nagli nastupi teških astmatskih napadaja epidemijskih razmjera. U vrlo kratkom razdoblju pomoć u hitnim ambulancama zatražilo je >8500 astmatičara što je stotinu puta veći broj slučajeva od uobičajenog dnevnog prosjeka. U desetero njih došlo je i do smrtnog ishoda (15).

Alergija kao komorbiditet u astmi

Iako klinička iskustva jasno pokazuju da su druge alergijske bolesti i reakcije preosjetljivosti česti komorbiditeti u dječjoj astmi, samo je za alergijski rinitis isto u većoj mjeri i dokazano. Istraživanje na većem broju djece s astmom (n=157; dob 5-18 god.) pokazalo je da čak njih 76% pati ujedno i od alergijskog rinitisa. Njihova kontrola astme, u usporedbi s ispitanicima koji nemaju alergijski rinitis, bila je značajno lošija. Isto se pokazalo i za vrijednosti koncentracije izdahnutog NO i za serumске koncentracije ukupnih IgE. Nakon provedenog liječenja alergijskog rinitisa, poglavito primjene nazalnih kortikosteroida, nije više bilo značajne razlike u kontroli astme između te dvije skupine ispitanika (16).

Postoji općenita percepcija prema kojoj su astma i alergija na hranu povezane. Obično je to u kontekstu vremenske dinamike atopijskog ili alergijskog "marša" iako izgleda da samo oko trećine male

djece s atopijskim dermatitisom kasnije razvije astmu (17). Ipak, djeca koja pate od astme nerijetko su senzitivizirana i na nutritivne alergene. U većine takve djece dokazana senzitivizacija uopće nema svoj klinički korelat u stvarnom postojanju nutritivne alergije. Jedna od poznatih takvih mogućnosti jest situacija kada neke namirnice dijele homologne proteine s određenim okolišnim aeroalergenima tako da se kod kožnog testiranja ili kod određivanja serumskih koncentracija specifičnih IgE javlja fenomen unakrsne reaktivnosti. Na primjer, osobe alergične na pelud breze mogu imati pozitivne testove na kikiriki, ili osobe alergične na alergene grinja mogu imati pozitivne testove na neke vrste morskih rakova. U oba primjera konzumacija navedenih namirnica u tih osoba ne izaziva nikakvu reakciju preosjetljivosti uključujući i astmatske simptome. Ipak, astma i alergija na hranu stanja su koja znaju koegzistirati u djece, ali u tom slučaju većinom nije jasno da li je to samo odraz njihove zajedničke atopijske predispozicije ili se zaista radi o pravoj međusobnoj uzročnoj vezi (18).

Djeca s alergijom na hranu mogu imati nagli nastup respiratornih teškoća uglavnom u sklopu anafilaktičke reakcije inducirane nutritivnim alergenima. Nutritivni alergeni izuzetno rijetko mogu potaknuti izolirani nastup astme bez prisutnosti drugih simptoma. Isto se može desiti ukoliko tijekom termičke obrade hrane dođe do aerosolizacije tih alergena. Na primjer, dijete sa snažnom senzitivizacijom na ribu može razviti astmatske simptome ukoliko udiše miris koji se oslobađa tijekom prženja ribe (19). Valja istaći rezultate istraživanja djece s teškim vitalno ugrožavajućim napadajima astme kod kojih je dolazilo čak do potrebe nekog od oblika potpomognute ventilacije. U takve djece s astmom, u usporedbi s onom kod kojih nije dolazilo do tako teških astmatskih napadaja, anamnestički je značajno češće bio dobiven podatak o pridruženoj aler-

giji na hranu (20). Slične rezultate dalo je istraživanje uloge nutritivne alergije (jaje, kravljje mlijeko, kikiriki, riba) u djece s astmom ($n=201$; dob 3 mj.-14 god.). Pokazalo se da je u ispitanika s alergijom na kikiriki zabilježena značajno ($p=0,009$) viša stopa hospitalizacija zbog akutnih pogoršanja astme, a u ispitanika alergičnih na kravljje mlijeko zabilježena značajno ($p=0,001$) češća sistemska primjena kortikosteroida, u usporedbi s astmatičarima koji nisu bili alergični na navedene namirnice (21).

Zaključak

Alergija je dominantan etiopatogenetski čimbenik u dječjoj astmi. Većina djece s astmom senzitivizirana je na inhalacijske alergene i stoga ih sve, neovisno o dobi, treba alergijski testirati. Pri tome valja uvijek imati na umu da alergijska senzitivizacija (pozitivni rezultati kožnog testiranja ili povišene serumske koncentracije specifičnih IgE) ne znači ujedno da je dijete alergično i da zaista pati od astme. Štoviše, nastup akutnih astmatskih simptoma najčešće se povezuje s virusnim infekcijama dišnih putova. Ipak, rizik od virusno induciranog akutnog pogoršanja astme povišen je u one djece koja su istovremeno i senzitivizirana i izložena inhalacijskim alergenima u značajnijoj mjeri. Smatra se stoga opravdanim preporučivati opsežne mjere ekspozicijske profilakse u djece s astmom koja su senzitivizirana na određene alergene. Djeca s astmom često pate od pridruženih alergijskih bolesti kao što su to alergijski rinitis ili alergija na hranu. Ovakvi komorbiditeti redovito otežavaju kontrolu astme. Iako nalaz senzitivizacije na hranu nije rijedak u djece s astmom nije jasno da li se radi o posljedici zajedničke atopijske predispozicije ili su alergija na hranu i dječja astma uzročno povezane. S obzirom da je astma u djece s pridruženom alergijom na hranu obilježena pojavom ozbiljnih astmatskih napadaja, uključujući i anafilaktičke reakcije, preporučuje se energično liječenje oba stanja.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./All authors have completed the *Unified Competing Interest form* at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

1. European Respiratory Society. Childhood asthma. In: Gibson J, Lødenkemper R, Sibille Y, Lundbäck B, eds. *The European lung white book*. UK: Charlesworth Press. 2013; 126-37.
2. Lødrup Carlsen KC, Carlsen KH. Asthma in children: the road to individual asthma phenotypes. *Eur Respir Monogr*. 2012; 56: 1-9.
3. Brand PLP. Allergy diagnosis: pros and cons of different tests, indications and limitations. *Breathe*. 2007; 3: 345-9.
4. Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116: 744-9.
5. Crnogaj T, Đokić B, Đorđevski M, Mačkić M, Kvenić B, Banac S. Alergijska senzitivizacija u ovisnosti o dobi i kliničkoj prezentaciji. *Medicina Fluminensis*. 2016; 52: 540-9.
6. Stipić-Marković A, Pevec B, Radulović-Pevec M, Turkalj M, Zimić L, Čvorišćec B. Skin reactivity to inhalant allergens in Zagreb school children. *Period Biol*. 2007; 109: 161-4.
7. Stipić-Marković A, Pevec B, Radulović-Pevec M, Čustović A. Prevalencija simptoma astme, alergijskog rinitisa i konjunktivitisa, te atopijskog ekcema: ISAAC u populaciji školske djece u Zagrebu. *Acta Med Croatica*. 2003; 57: 281-5.

8. Lødrup Carlsen KC, Custovic A. Lung development and the role of asthma and allergy. *Eur Respir Monogr.* 2012; 56: 82-96.
9. Baatenbrug DJ, Dikkeschei LD, Brand PL. Sensitization patterns to food and inhalant allergens in childhood: a comparison of non-sensitized, monosensitized, and polysensitized children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011; 22: 166-71.
10. Lau S. Role of allergen exposure on the development of asthma in childhood. *Eur Respir Monogr.* 2012; 56: 128-33.
11. Murray CS, Poletti G, Keadze 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.
12. Gøtzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD001187. DOI: 10.1002/14651858.CD001187.pub3
13. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS et al. Results of home-based environmental intervention among urban children with asthma. *Inner-City Asthma Study Group. N Engl J Med.* 2004; 351: 1068-80.
14. Platts-Mills TA. Allergen avoidance in the treatment of asthma: problems with the meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 694-6.
15. Cockcroft DW, Davis BE, Blais CM. Thunderstorm asthma: an allergen-induced early asthmatic response. *Ann Allergy Asthma Immunol;* 2018; 120: 120-3.
16. de Groot EP, Nijkamp A, Duiverman EJ, Brand PL. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. *Thorax.* 2012; 67: 582-7.
17. Litonjua AA, Weis ST. Risk factors for asthma. UpToDate. www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-asthma; last update: Nov 2018.
18. Taylor-Black S, Wang J. Food allergy, asthma and anaphylaxis. *Eur Respir Monogr.* 2012; 56: 59-70.
19. Miller R. Trigger control to enhance asthma management UpToDate. www.uptodate.com/contents/trigger-control-to-enhance-asthma-management; last update: Jul 2018.
20. Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F et al. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112: 168-74.
21. Simpson AB, Glutting J, Yousef E. Food allergy and asthma morbidity in children. *Pediatr Pulmonol.* 2007; 42: 489-95.

Summary

ALLERGY AND CHILDHOOD ASTHMA

Srđan Banac

Childhood asthma is generally considered to be also an allergic disease because the majority of children with asthma are sensitized to inhalant allergens. Although allergy sensitization and allergy are not synonyms, positive results of skin-prick testing or increased values of specific IgE in a child with asthmatic symptoms will strengthen the likelihood of the diagnosis. While there is a credible dose-response relationship between allergen exposure and allergic sensitization, the correlation between allergen exposure and clinically relevant asthma is not known in detail. In fact, not allergens but viral respiratory infections are the major risk factor for asthma exacerbations. However, it seems that acute asthma is strongly associated with the combination of sensitization and current exposure to high levels of sensitizing allergens and the presence of viral infection. Therefore, it is justified to recommend implementation of indoor aeroallergen avoidance measures together with minimization of all other relevant environmental risk factors in every asthmatic child. Comorbidities of other allergic diseases, eg. allergic rhinitis or food allergy, are common in children with asthma. Since they can have major impact on asthma control, aggressive management of these conditions is advisable.

Descriptors: ALLERGY, ASTHMA, CHILD