

Pristup predškolskom djetetu s ponavljajućom sipnjom – kada postaviti dijagnozu astme i kako liječiti bolesnika?

Iva Mihatov Štefanović¹, Renata Vrsalović¹, Biserka Čičak¹, Tatjana Lesar¹, Rebeka Ribičić²

Sipnja je jedan od najčešćih respiratornih simptoma u predškolskoj dobi. U većine djece sipnja je vezana isključivo za virusne infekcije gornjih dišnih putova i s vremenom je prolazna, no trećina djece s ponavljajućom sipnjom ima postavljenu dijagnozu astme u školskoj dobi. Prema smjernicama stručnih društava ponavljajuća sipnja se u predškolskoj dobi najčešće klasificira u fenotipove, ovisno o učestalosti simptoma i njihovoj povezanosti s određenim okidačima. Upalna patogeneza fenotipova sipnje u predškolskoj dobi zasad nije poznata, ali vjerojatno je riječ o različitim upalnim mehanizmima. Većina djece s ponavljajućom sipnjom u predškolskoj dobi može se liječiti samo bronhodilatatorima. Prema smjernicama Europskog respiratornog društva protuupalnu terapiju treba započeti u bolesnika koji imaju učestale simptome i tešku kliničku sliku. Mjerenje objektivnih parametara kao što su plućna funkcija i hiperreaktivnost dišnih putova otežano je zbog nesuradnje, tako da je uvođenje terapije i dobar klinički odgovor vjerojatno najpouzdaniji put za dijagnozu astme. U ovom trenutku ne postoje strategije liječenja koje bi modificirale tijek bolesti i spriječile razvoj perzistentne sipnje odnosno astme.

Ključne riječi: astma, sipnja, fenotip

UVOD

Trećina djece doživi barem jednu epizodu sipnje u prve tri godine života (1, 2). U većine djece sipnja je vezana isključivo za virusne infekcije gornjih dišnih putova i s vremenom je prolazna, no trećina djece s recidivirajućom sipnjom ima dijagnosticiranu astmu u školskoj dobi (1, 3). Budući da se prvi simptomi astme u 80% bolesnika javljaju u prvih šest godina života (4), moguće je da je ponavljajuća sipnja u predškolskoj dobi i prva prezentacija astme. Postavljanje dijagnoze astme u toj dobi nije jednostavno, jer nedostaju objektivni pokazatelji plućne funkcije i dokazi o upalnom zbivanju u dišnim putovima.

Prva prepreka na koju kao kliničari nailazimo u pristupu djetetu s recidivirajućom sipnjom je pitanje što je to sipnja. Često se pod terminom sipnja (engl. *wheezing*) opisuju različiti zvučni fenomeni i postoji neslaganje između onoga što opisuju roditelji i onoga što kao kliničari definiramo sipnjom. Studije u kojima su objektivno dokumentirani zvučni fenomeni pokazale su da se izvještaji roditelja i liječnika podudaraju u samo 32% slučajeva; objektivni pokazatelji korelirali su s izvještajima liječnika (5).

Čak i kad sipnju objektiviziraju kliničari, ne treba odmah pretpostaviti da je ona posljedica bronhospazma, jer i suženje dišnih putova sekretom proizvodi isti zvučni fenomen, iako ne odgovara na bronhodilatatore. Slično je i s malacijom dišnih putova koja može dovesti do zvučnog fenomena sipnje, a terapija bronhodilatatorima u tim slučajevima može čak i pogoršati opstrukciju dišnog puta. Djeca s težom kliničkom slikom bronhiolitisa uzrokovanog respiratornim sincicijalnim virusom (RSV) često nakon preboljele infekcije prolongirano kašlju uz auskultatorni nalaz sipnje na plućima. Diferencijalno dijagnostički treba misliti i na uzroke kao

¹ KBC „Sestre milosrdnice“, Klinika za pedijatriju, Vinogradska 29, 10000 Zagreb

² KBC „Sestre milosrdnice“, Klinika za ženske bolesti i porodništvo, Vinogradska 29, 10000 Zagreb

Istraživanje je provedeno na Klinici za pedijatriju, KBC „Sestre milosrdnice“

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Iva Mihatov Štefanović, dr. med., KBC „Sestre milosrdnice“, Klinika za pedijatriju, Vinogradska 29, 10 000 Zagreb,
e-mail: imihatov1@gmail.com

Primljeno/Received: 21. 8. 2017., Prihvaćeno/Accepted: 2. 10. 2017.

TABLICA 1. Diferencijalna dijagnoza ponavljajuće sipnje u predškolskog djeteta (11)

Infekcije
Ponavljajuće infekcije donjeg dišnog sustava
Kronički rinosinitis
Tuberkuloza
Kongenitalni uzroci
Traheomalacija
Cistična fibroza
Sindrom cilijarne diskineze
Bronhopulmonalna displazija
Kongenitalne malformacije koje uzrokuju suženje intratorakalnih dišnih puteva
Imunodeficijencije
Prirođene srčane grješke
Mehanički uzroci
Aspiracija stranog tijela
Gastroezofagusni refluks

što su cistična fibroza, sindrom cilijarne diskineze, bronhiektazije, bronhiolitis obliterans i gastroezofagealni refluks (Tablica 1).

Smjernice za liječenje astme – problem dječje dobi

Iako je astma dječje dobi odnedavno uključena u opće smjernice kao što su Nordijski konsenzus (6), Globalna inicijativa za astmu (GINA, od engl. *Global Initiative for Asthma*) (7) i Smjernice Britanskog torakalnog društva (8), prema njoj se često odnosi kao prema astmi u odraslih. Prve međunarodno prihvaćene smjernice isključivo za dječju astmu PRACTALL (od engl. *Practical allergy*) objavljene su 2008. godine suradnjom Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju i Američke akademije za alergije, astmu i imunologiju (9), a nakon toga i druge smjernice kao što je Internacionalni konsenzus za pedijatrijsku astmu (ICON) (10) te smjernice za dijagnozu i liječenje astme u djece mlađe od pet godina (11).

Za predškolsku djecu stručnjaci Europskog respiratornog društva (ERS, od engl. *European Respiratory Society*) preporučili su podjelu u virusima (EVW, od engl. *episodic viral wheeze*) i sipnju potaknutu mnogostrukim okidačima (MTW, od engl. *multitrigger wheeze*) (12). Navedena skupina smatra da se terminom astma treba služiti tek nakon navršene pete godine života, kad su dostupne objektivne metode definiranja bolesti. Prema smjernicama PRACTALL-a u djece mlađe od dvije godine dijagnoza astme može se postaviti ako su u prethodnih šest mjeseci bile zabilježene tri ili više reverzibilne bronhoopstrukcije (9).

Epidemiološke studije

S obzirom na to da sipnja u predškolskoj dobi može ali i ne mora biti prolazna, u praćenju bolesnika važne su retrospek-

tivne epidemiološke studije. Klasični epidemiološki fenotipovi opisani su u tucsonske studiji, prema vremenu početka simptoma i njihovom perzistiranju (13). Ovisno o epizodama sipnje u dobi od tri godine i dobi od šest godina, bolesnici su u navedenoj studiji klasificirani u kontrolnu skupinu – bez sipnje, skupinu s prolaznom sipnjom (barem jedna epizoda sipnje u prve tri godine života, ali ne u dobi od šest godina), sipnjom s kasnim početkom (bez sipnje u prve tri godine života s pojavom u dobi od šest godina) i trajnom sipnjom (barem jedna epizoda sipnje u prve tri godine života i perzistiranje simptoma u dobi od šest godina) (1). Obilježja djece s prolaznom sipnjom bila su negativna obiteljska i/ili atopijska anamneza i smanjena plućna funkcija od rođenja do 18. godine života u odnosu na kontrolnu skupinu. Djeca s ovim fenotipom nisu imala veću bronhalnu hiperreaktivnost u bronhoprovokacijskom testu (14). Pretpostavlja se da je smanjena plućna funkcija u ovoj skupini bolesnika posljedica strukturalnih i funkcijskih promjena dišnih putova, koje mogu biti predisponirajući čimbenik za razvoj sipnje uz akutne respiratorne infekcije (15). U skupini djece u koje se sipnja javila u kasnoj dojenačkoj ili ranoj predškolskoj dobi i perzistirala do šeste godine života, simptomati su regresirali u preadolescenciji (14, 15). Bolesnici su imali negativnu osobnu ili obiteljsku atopijsku anamnezu, a najčešći okidač bile su respiratorne infekcije. Plućna funkcija u ovoj skupini bila je do 11. godine života neznatno slabija od zdrave populacije. U metakolinskom testu nisu pokazali bronhalnu hiperreaktivnost, ali varijacije vršnog ekspiracijskog protoka (PEF, od engl. *peak expiratory flow*) bile su veće nego u zdravih pojedinaca (14). Mogući mehanizam nastanka sipnje u ovoj skupini bolesnika je promjena regulacije tonusa dišne muskulature (17). Bolesnici s perzistentnom atopijskom sipnjom imali su karakteristike koje prepoznajemo kod starije djece s astmom: ranu pojavu simptoma, perzistiranje smetnji do u školsku dob, pozitivnu osobnu i/ili obiteljsku anamnezu i pad plućne funkcije nakon šeste godine života uz urednu plućnu funkciju pri rođenju (1, 18).

Iako su epidemiološke studije, poput ove, korisne u razumijevanju mogućih mehanizama nastanka i razvoja bolesti, opisani fenotipovi nemaju praktičnu vrijednost, jer se prepoznaju retrospektivno.

Patogeneza sipnje u predškolskoj dobi

Nema jasnih dokaza o upalnoj patogenezi različitih fenotipova sipnje u predškolskoj dobi. Razlog tome su nedostupnost i neopravdanost primjene invazivnih metoda kao što su bronhoskopija i bronhoalveolarna lavaža (BAL). Ipak, neke su studije, služeći se ovim metodama uz testove plućne funkcije, pokazale da nema dokaza o eozinofilnoj upali i remodeliranju u dišnim putovima (19) i da je u djece s

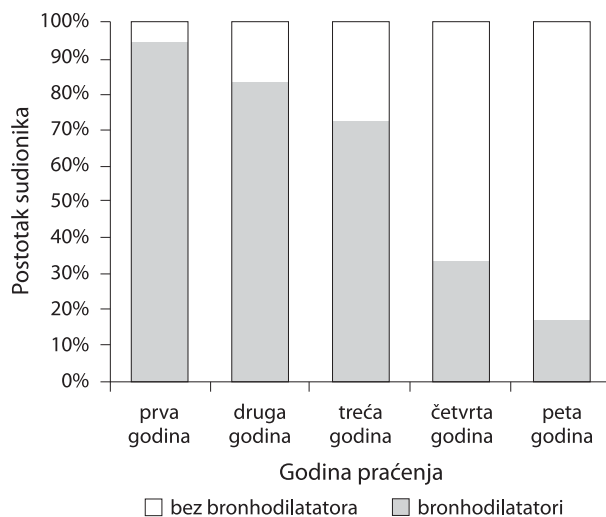
EVW-om, koja nisu atopičari, u dišnim putovima prisutna neutrofilna upala (20, 21). Djeca s MTW-om, za razliku od one s EVW-om, pokazuju teži stupanj bronhopneumonije i povišenu razinu dušičnog oksida (NO) u izdahnutom zraku, što govori u prilog eozinofilnoj upali (22).

Stabilnost fenotipova sipnje i perzistiranje simptoma

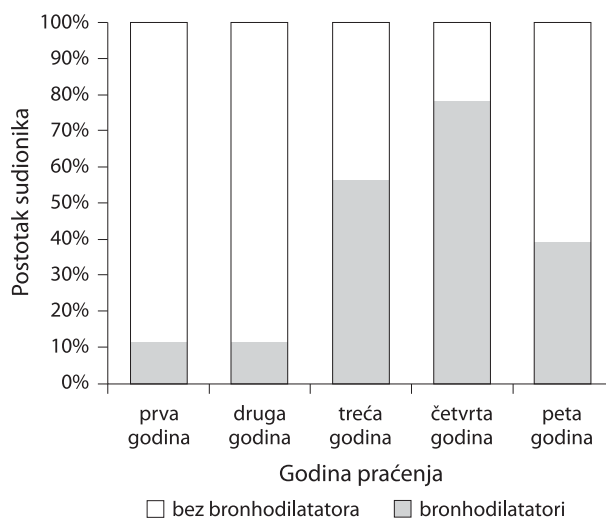
Razlika između EVW-a i MTW-a nije uvijek jasna i definitivna s obzirom na to da se navedeni fenotipovi s vremenom mogu i mijenjati (23). Virusima inducirana povremena sipnja može se s vremenom razviti u sipnju potaknutu mnogostрукim okidačima i obrnuto (24). Prema istraživanju *Kappelle* (25) u 50% djece s povremenom virusnom sipnjom, kod koje su simptomi perzistirali ili se ponovo javili do 10. godine života, simptomi su se u školskoj dobi javljali i uz druge okidače osim virusnih infekcija. Nažalost, ne postoje biološki ili genetički markeri koji mogu predvidjeti regresiju ili perzistiranje simptoma u skupinama bolesnika (26). Trenutačan obrazac ponavljanja simptoma nije dobar prediktor dugoročnog ishoda (prolazni prema perzistentni). Boljim prediktorima dugoročnog ishoda pokazali su se učestalost i težina epizoda sipnje (27). Većina djece s težim oblikom EVW-a koja su upućena u sekundarne ustanove ima izražene simptome u dobi od pet do deset godina. Dio ovih bolesnika razvije simptome i između epizoda sipnje, što je karakteristično za MTW (25).

Castro Rodriguez i sur. (28) nazvali su skup kliničkih i laboratorijskih parametara astma prediktivnim indeksom, kako bi predvidjeli razvoj astme u predškolske djece s ponavljajućom sipnjom. Indeks je pozitivan ako dijete ima više od tri epizode sipnje u prve tri godine života plus jedan veliki kriterij (dijagnosticiran atopijski ekcem ili roditelje s astmom) ili dva mala kriterija (sipnju koja nije vezana za respiratorne infekcije, dijagnozu alergijskog rinitisa ili eozinofiliju u perifernoj krvi više od 4%). Poznati su i drugi indeksi s nešto različitim kriterijima i svi imaju relativno dobru negativnu prediktivnu vrijednost, ali pozitivna je tek nešto veća od 50% (29). Nedavno objavljena pregledna studija pokazala je da su atopija u obitelji, atopijski dermatitis i alergijski rinitis u bolesnika, sipnja izvan epizoda virusnih infekcija gornjih dišnih putova, teške epizode sipnje, alergijska senzibilizacija, eozinofilija i frakcija izdahnutog dušičnog oksida (FeNO) rizični faktori za perzistiranje epizoda sipnje i u školskoj dobi (30).

Na Klinici za pedijatriju KBC „Sestre milosrdnice“ proveli smo istraživanje u kojem smo prema učestalosti potrošnje bronhodilatatora i broju egzacerbacija/hospitalizacija usporedili kontrolu bolesti u djece predškolske dobi s ponavljajućom sipnjom i kontrolu astme u djece školske dobi. Bolesnici su praćeni pet godina. U najnižoj dobnoj skupini bolest je bila dobro kontrolirana u 18,4%, a u najvišoj u 66% bolesnika



SLIKA 1. Broj bolesnika koji je koristio bronhodilatatore vezano uz respiratorne infekcije u praćenom periodu (djeca s miješanim fenotipom virusima inducirana + alergijska astma u dobi 0-2 godine i 3-5 godina; n=18)



SLIKA 2. Broj bolesnika koji je koristio bronhodilatatore izvan respiratornih infekcija kroz praćeni period (djeca s miješanim fenotipom virusima inducirana + alergijska astma u dobi 0-2 godine i 3-5 godina; n=18)

($P < 0,001$), što je statistički značajna razlika. U predškolske djece, koja prema vrsti okidača nisu jasno mogla biti podijeljena u fenotipove (EVW i MTW), zabilježili smo da se broj djece u koje su primjenjivani bronhodilatatori uz respiratorne infekcije smanjivao od prve do pete godine praćenja, dok je u istom razdoblju rastao broj djece kod koje su primjenjivani bronhodilatatori izvan respiratornih infekcija, razlika je bila statistički značajna ($P < 0,001$) (Slike 1 i 2). Iako je riječ o maloj skupini bolesnika na temelju koje se ne mogu generalizirati zaključci, moguće je da se povremena virusna sipnja, ako su simptomi učestali i teški, može u kasnijoj dobi prezentirati slikom koju kod starije djece prepoznajemo kao astmu.

Liječenje djece s recidivirajućom sipnjom u predškolskoj dobi

Većina djece s ponavljajućom sipnjom u predškolskoj dobi može se liječiti bronhodilatatorima. Prema smjernicama ERS-a protuupalnu terapiju treba uvesti ako su simptomi česti (većinu dana u tjednu s dobrim odgovorom na kratkodjelujuće β_2 -agoniste) ili ako je uz učestale simptome klinička slika akutne epizode teška (31). Prema trenutnim spoznajama i dostupnim dokazima nije moguće jasno razlikovati koji će bolesnici dobro odgovoriti na inhalacijske kortikosteroide (ICS), koji na montelukast a koji samo na primjenu β_2 -agonista. U studiji provedenoj 1995. godine terapija ICS nije se pokazala učinkovitom u djece s povremenom virusnom sipnjom (32). Podatci o intermitentnoj terapiji montelukastom su kontroverzni, iako su dvije studije pokazale učinkovitost (33, 34). Moguće je primijeniti ICS samo u vrijeme virusne infekcije, no nije jasno koju dozu i koliko dugo treba primjenjivati. Ako se primjenjuju vrlo visoke doze ICS-a, kumulativna doza tijekom zimskih mjeseci može biti vrlo značajna. Prema *Bushu i sur.* kontinuirana primjena ICS-a indicirana je samo ako pedijatar sumnja da simptome između epizoda bronhoopstrukcije roditelji nisu prepoznali (35). Nedavno je objavljen sistematski pregled i metaanaliza 29 randomiziranih kontroliranih studija, u kojima je uspoređivan učinak inhalacijskih kortikosteroida u odnosu na placebo. U studiju je uključeno 3592-je djece dojenačke i predškolske dobi, koja su najmanje šest mjeseci prije uključivanja imala postavljenu dijagnozu sipnje ili astme i nisu podijeljena u fenotipove. Djeca koja su dobivala ICS imala su značajno manje egzacerbacija sipnje/astme, rjeđe simptome, manju potrošnju bronhodilatatora i bolju plućnu funkciju (36). Atopija se u ovom istraživanju nije pokazala prediktorom odgovora na ICS (36). Prema drugoj studiji suradljivost je najvažniji faktor postizanja kontrole bolesti (37). U samo jednoj studiji su direktno uspoređeni ICS i montelukast sa značajnijim učinkom budesonida u odnosu na antagonist leukotrienskih receptora (38).

Prema smjernicama ERS-a najvažniji faktor za uvođenje protuupalne terapije moraju biti učestalost i težina simptoma. ICS se preporučuju kao prvi izbor za MTW, dok se u fenotipu EVW može započeti ili s ICS-om ili montelukastom. Svaka terapijska opcija provodi se kao terapijski pokušaj, ako nema poboljšanja nakon dva do tri mjeseca, terapiju treba prekinuti i razmišljati o ev. drugim uzrocima. Ako uz terapiju nastupi poboljšanje, ono može biti posljedica liječenja ili prirodne regresije simptoma. To je moguće razlučiti samo prekidanjem terapije pošto se postigne dobra kontrola te ponovnim uvođenjem terapije ako se simptomi ponovo jave (31).

Liječenje akutne epizode sipnje

Osnova terapije su bronhodilatatori, iako su dokazi o učinkovitosti ograničeni (39). Zvučni fenomen sipnje posljedica je suženja dišnih putova. Budući da opstrukcija dišnog puta može biti posljedica spazma bronhalne muskulature, ali i drugih mehanizama kao što je edem sluznice, hipersekrecija sluzi, upalna eksudacija sluznice, instrinzična slabost stijenke bronha ili ekstraluminalna opstrukcija, može se očekivati različit učinak u skupinama bolesnika. U trenutku započinjanja liječenja treba misliti na diferencijalne djagnoze ponavljajuće sipnje u predškolskoj dobi (Tablica 1). Preporučuje se praćenje odgovora na bronhodilatator 10-15 minuta nakon primjene i nastavak terapije samo ako je zabilježen objektivni učinak (39). Rezultati studija pokazali su da dodatni oralni kortikosteroide u akutnoj epizodi EVW-a nije utjecao na težinu i trajanje simptoma, iako je u istraživanju bila riječ o bolesnicima s blažim simptomima (40, 41).

Prema smjernicama ERS-a većina djece s predškolskom sipnjom može se liječiti samo inhalacijskim bronhodilatatorima. Sistemni kortikosteroidi se ne preporučuju u rutinskoj primjeni i treba ih ograničiti na hospitalizirane bolesnike s teškom kliničkom slikom, koji zahtijevaju učestalu primjenu bronhodilatatora i primjenu kisika (31).

Otvorena pitanja

Podjela sipnje u predškolskoj dobi u sipnju potaknutu virusima i mnogostrukim okidačima prihvaćena je u kliničkom radu, no ona u obzir ne uzima težinu epizoda. U kliničkoj praksi težina kliničke slike je vjerojatno najvažniji faktor za uvođenje terapije protuupalnim lijekovima, iako su dokazi da takva terapija djeluje na učestalost i težinu epizoda sipnje uz virusne infekcije malobrojni (24). Također nije jasno je li ovakva podjela više marker težine bolesti nego uistinu različitih kliničkih fenotipova (42). Podležeća patologija u dišnim putovima još i sad je nejasna i moguće je da je sipnja u predškolske djece završni put različitih patofizioloških mehanizama, koji uključuju brojne rizične faktore i gotovo je nemoguće podijeliti bolesnike u jasne podskupine koje će kroz vrijeme pokazivati istu kliničku sliku (31).

ZAKLJUČAK

Cilj ovog rada bio je prikazati pregled dosadašnjih spoznaja o sipnji u predškolskoj dobi s posebnim osvrtom na kompleksnost patofiziologije, kliničke slike, tijeka bolesti i izbora terapije radi postizanja što bolje kontrole bolesti. U ovom trenutku ne postoje strategije liječenja koje bi modificirale tijek bolesti i spriječile razvoj perzistentne sipnje. Rezultati našeg istraživanja su u skladu sa smjernicama i pokazuju da osnova za uvođenje terapije trebaju biti učestalost i težina

simptoma. Povremena virusna sipnja se s vremenom može razviti u kliničku sliku koju u starije djece prepoznajemo kao astmu. Bolesnike s ovim fenotipom, ako imaju teške i učestale bronhopneumonije, potrebno je redovito pratiti.

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

- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med*. 1995;332:133-8. doi: 10.1056/NEJM199501193320301.
- Henderson J, Granell R, Heron J, et al. Association of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax*. 2008;63:974-80. doi: 10.1136/thx.2007.093187.
- Matricardi PM, Illi S, Grüber C, et al. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J*. 2008;32:585-92. doi: 10.1183/09031936.00066307.
- Rhodes HL. A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:176-80. doi: 10.1164/ajrccm.165.2.2104032.
- Cane RS, Ranganathan SC, McKenzie SA. What do parents of wheezy children understand by "wheeze"? *Arch Dis Child*. 2000;82:327-32.
- Dahl R, Bjermer L. Nordic consensus report on asthma management. *Nordic Asthma Consensus Group*. *Respir Med*. 2000;94:299-327.
- Global Strategy for Asthma Management and prevention. 2nd ed. Bethesda: National Institutes of Health; 2002.
- British guideline on the management of asthma. *Thorax*. 2014;69 Suppl 1:1-192.
- Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al; European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63:5-34. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01586.x.
- Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International Consensus on (ICON) Pediatric Asthma. *Allergy*. 2012;67:976-97. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x.
- Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF Jr, et al; Global Initiative for Asthma. Global strategy for diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46:1-17. doi:10.1002/ppul.21321.
- Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J*. 2008;32:1096-110. doi:10.1183/09031936.00002108.
- Taussig LM, Wright AL, Harrison HR, Ray CG. The Tucson Children's Respiratory Study. I. Design and implementation of a prospective study of acute and chronic respiratory illness in children. *Am J Epidemiol*. 1989;129:1219-31.
- Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax*. 1997;52:946-52.
- Hanrahan JP, Brown RW, Carey VJ, Castile RG, Speizer FE, Tager IB. Passive respiratory mechanisms in healthy infants. Effects on growth, gender and smoking. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:670-80. doi:10.1164/ajrccm.154.3.8810604.
- Wilson N. The significance of early wheezing. *Clin Exp Allergy*. 1994;23:522-9.
- Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L. Wheezing and asthma in childhood: an epidemiology approach. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36:280-90.
- Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:78-85. doi:10.1164/rccm.200309-1224OC.
- Saglani S, Malström K, Pelkonen AS, et al. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;17:722-7. doi: 10.1164/rccm.200410-1404OC.
- Marguet C, Jouen-Boedes F, Dean TP, Warner JO. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1533-40. doi: 10.1164/ajrccm.159.5.9805028.
- Najafi N, Demanet C, Dab I, De Waele M, Malfroot A. Differential cytology of bronchoalveolar lavage fluid in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol*. 2003;35:302-8. doi: 10.1002/ppul.10266.
- Sonnappa S, Bastardo CM, Wade A, et al. Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:519-26. doi: 10.1016/j.jaci.2010.04.018.
- Schultz A, Devadason SG, Savenije OE, et al. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr*. 2010;99:56-60. doi:10.1111/j.1651-2227.2009.01508.x.
- Schultz A, Brand PLP. Episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze in preschool children: a useful distinction for clinicians? *Paediatr Respir Rev*. 2011;12:160-4. doi: 10.1016/j.prrv.2011.01.008.
- Kappelle L, Brand PLP. Severe episodic viral wheeze in preschool children: High risk of asthma at age 5-10 years. *Eur J Pediatr*. 2012;171:947-54. doi: 10.1007/s00431-011-1663-7.
- Carlsen KH. What distinguishes the asthmatic amongst the infant wheezers? *Pediatr Allergy Immunol*. 1997;8:40-5.
- Pascatore AM, Dogaru CM, Duembgen L, et al. A simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze of a cough. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:111-8. doi: 10.1016/j.jaci.2013.06.002.
- Castro-Rodriguez JA, Wright AL, Taussig LM, 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. doi: 10.1164/ajrccm.162.4.9912111.
- Leonardi NA, Spycher BD, Strippoli MPF, Frey U, Silverman M, Kuehni CE. Validation of the asthma predictive index and comparison with simpler clinical prediction rules. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:1466-72. doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.001.
- Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodriguez JA. Factors predicting persistence of early wheezing through childhood and adolescence: a systematic review of the literature. *J Asthma Allergy*. 2017;10:83-98. doi: 10.2147/JAA.S128319.
- Brand PLP, Caudri D, Eber E, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Resp J*. 2014;43:1172-7. doi: 10.1183/09031936.00199913.
- Wilson N, Sloper K, Silverman M. Effect of continuous treatment with topical corticosteroid on episodic viral wheeze in preschool children. *Arch Dis Child*. 1995;72:317-20.
- Bacharier LB et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe

- intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:1127-1135.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.029.
34. Robertson CF et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomised controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:323-9. doi: 10.1164/rccm.200510-1546OC
 35. Bush A, Nagakumar P. Preschool wheezing phenotypes. *EMJ.* 2016;1:93-101.
 36. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2009;123:519-525. doi: 10.1542/peds.2008-2867.
 37. Klok T, Kaptein AA, Duiverman EJ, et al. It's adherence, stupid (that determines asthma control in preschool children)! *Eur Respir J.* 2013;43:783-91. doi: 10.1183/09031936.00054613.
 38. Szeffler SJ, Baker JW, Uryniak T, et al. Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:1043-50. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.063.
 39. Carroll WD, Srinivas J. Bronchodilators in wheezy under 2-year-olds: when and which (if any)? *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2013;98:113-118. doi: 10.1136/archdischild-2012-303078
 40. Panicar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, et al. Oral prednisolone for preschool children with acute viral-induced wheezing. *N Engl J Med.* 2009;360:329-338. doi: 10.1056/NEJMoa0804897.
 41. Oommen A, Lambert PC, Grigg J. Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362:1433-8. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14685-5.
 42. Garcia-Marcos L, Martinez FD. Multitrigger versus episodic wheeze in toddlers: New phenotypes or severity markers? *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:489-90. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.037.

SUMMARY

Approaching a preschool child with recurrent asthma – when to set the diagnosis of asthma and how to treat the patient?

Iva Mihatov Štefanović, Renata Vrsalović, Biserka Čičak, Tatjana Lesar, Rebeka Ribičić

Asthma is one of the most common respiratory symptoms in preschool children. In most cases, asthma is exclusively associated with viral infections of the upper airways and resolves with time; however, one-third of children with recurrent asthma are diagnosed with asthma when they reach school age. According to professional society guidelines, recurrent asthma in preschool children is generally classified into phenotypes, depending on the frequency of symptoms and their association with particular triggers. Inflammatory pathogenesis of asthma phenotypes in preschool children has not yet been established; however, various inflammatory mechanisms are likely to be involved. The majority of preschool children with recurrent asthma can only be treated with bronchodilators. According to the European Respiratory Society guidelines, anti-inflammatory therapy should be introduced in patients with frequent symptoms and severe clinical picture. Measuring objective parameters such as pulmonary function and airway hyperreactivity is quite difficult due to patient noncompliance, thus therapy initiation and good clinical response probably provide the most reliable basis for diagnosing asthma. For now, there are no treatment strategies to modify the course of the disease and prevent development of persistent asthma.

Key words: asthma, wheezing, phenotype