

Pískoty a viry

prof. MUDr. František Kopřiva, Ph.D.

Dětská klinika, LF UP a FN Olomouc

Prevalence opakujících se epizod průduškové obstrukce je u kojenců a batolat vysoká. Virové infekce dýchacích cest, zejména respirační syncytiální virus (RSV) a lidské rinoviry (HRV), vyvolávají nejčastěji pískoty u dětí v prvních letech života. Z klinického hlediska se u dětí mladších 5 let rozlišují občasné pískoty při dýchání, které jsou výlučně vyvolány virovou infekcí, a pískoty způsobené více faktory. V současnosti je imunoprofylaxe RSV infekcí palivizumabem u části pacientů prevencí vzniku pískotů.

Klíčová slova: pískoty, virové infekce, imunoprofylaxe.

Wheezing and viruses

Prevalence of recurrent wheeze in infants and toddlers is high. Viral respiratory infections, particularly with respiratory syncytial virus (RSV) and human rhinovirus (HRV), are the most common causes of wheezing. For clinical purposes, recurrent wheeze in children below the age of 5 years is classified as episodic (viral) or multiple-trigger wheeze. Currently, immunoprophylaxis with palivizumab RSV infections is the prevention of wheezing in some patients.

Key words: wheezing, viral infections, immunoprophylaxis.

Pediatr. praxi 2013; 14(6): 372–374

Obstrukční průduškové příznaky s pískoty se v prvním roce života objevují u 10–15 % dětí, ve druhém – třetím roce jejich prevalence vzrůstá na 26 % a u dětí mezi 9–11 lety života klesne na 13 % (1). V období převážně domácí péče před nástupem do kolektivního zařízení prodělá jedno ze tří dětí do 3 let věku 1x hvízdavou dušnost. Kumulativní prevalence pískotů je u dětí do 6 let věku až 50 % (2, 3).

V průběhu roku se v České republice objevily tyto obstrukční pískoty při dýchání až u 13 % 6–7letých dětí, a dokonce až u 15 % 14letých dětí. Hodnocení pískotů rodiči bylo často zavádějící – v polovině případů se neshodovalo s hodnocením lékaře a ve 14 % rodiče nezřídka zaměňovali pískoty za zvuky pocházející z horních cest dýchacích. Příčina pískotů může být rozličná (4, 5, 6).

Definice

Pískoty (anglicky „wheezing“, prodloužený výdech s pískoty) jsou vyšší nepřerušované muzikální zvuky s frekvencí vyšší než 400 Hz vznikající prouděním vzduchu zúženými nebo stlačenými dýchacími cestami v průběhu větší části výdechu (ale i nádechu) trvající déle než 250 ms. Rodiče často popisují dýchací zvuky u dítěte jako chrčení (hlučné dýchání, stridor, bublavé zvuky, chrastění). Při poslechu nad plicemi jde o současný nálezh vlhkých chropů v obou dechových fázích a pískotů převážně ve výdechu. Pískoty mohou být benigní, časově omezené, spontánně odeznívající nebo může jít o příznak závažného plicního onemocnění (7, 8, 9).

Diferenciální diagnostika pískotů

U dětí v prvních letech života jsou příčinou častějšího vzniku a výskytu pískotů užší průsvit dýchacích cest, větší hustota hlenových žlázek oproti dospělým a tvorba hlenu. Současně k jejich častějšímu výskytu u dětí přispívá i vyšší stupeň vazodilatace a vazopermeability cév průdušek v průběhu zánětlivé reakce.

Pískoty můžeme dělit na akutní a chronické (tabulka 1) nebo podle příčiny a časové souvislosti.

V diferenciální diagnostice musíme vyloučit:

- expozici alergenů, asthma bronchiale
- infekce – opakované respirační infekce, chronickou rinosinusitidu, tuberkulózu
- vrozené nebo perinatálně získané vady – vrozené malformace dýchacích cest i okolních struktur, bronchopulmonální dysplazii, imunodeficit, cystickou fibrózu, ciliární dyskinezi
- onemocnění srdce
- aspirace, gastroezofageální reflux, neurologická onemocnění s poruchou polykání a kašle, dysfunkci hlasivek
- ponáhlovou dušnost
- vlivy vnějšího prostředí – změny počasí, inhalace studeného vzduchu

Při akutně vzniklé dušnosti s pískoty je třeba vyloučit nejčastěji aspiraci cizího tělesa, ev. myslit na alergickou reakci či asthma bronchiale. Obecně trvale přítomné pískoty jsou většinou vyvolány vrozenými nebo strukturálními změnami v dýchacích cestách.

V diferenciální diagnostice dušnosti s pískoty je v prvních letech u dětí plně indikováno zhotovení zadopředního rtg snímku plic, na kterém můžeme prokázat např. lymfatické uzliny, tumory, cystické útvary, které způsobují útlak dýchacích cest.

U předčasně narozených dětí s bronchopulmonální dysplazií (BPD) bývají přítomny známky bronchiální hyperreakivity, které vyžadují léčbu jako asthma bronchiale.

Gastroezofageální reflux může být příčinou mikroaspirací a zánětu dýchacích cest, které se tak mohou manifestovat poslechovými obstrukčními fenomény nad plicemi. Zlatým standardem v diagnostice refluxu je 24hodinová pH-metrie.

Při vyšetření tracheobronchiálního stromu flexibilním bronchoskopem můžeme potvrdit tracheobronchomalacii jako možnou příčinu pískotů.

U dětí s recidivujícími infekcemi dýchacích cest, přetrvávajícím poslechovým nálezem nad plicemi, zahleněním, ztíženým dýcháním, recidivujícími otitidami musíme vyloučit poruchu imunity, ciliární dyskinezi (vyšetření motility řasinkového epitelu) i cystickou fibrózu.

Pískoty a asthma bronchiale

Podle klinického obrazu a vyvolávající příčiny lze rozlišit několik základních fenotypů recidivujících obstrukčních stavů s pískoty malých dětí s odlišnou prognózou vývoje. Nejčastější příčinou jsou virové respirační infekce, obviňují se především viry parainfluenzy, rinoviry a RSV. U řady dětí však může jít již o první projev

Tabulka 1. Klinický index podle Castro-Rodrigueze (10)

Velká kritéria	Malá kritéria
1. ověřená astma u rodičů 2. ověřená atopická dermatitida u dítěte	1. ověřená alergická rýma u dítěte 2. pískoty mimo respirační infekce 3. eozinofilie ($\geq 4\%$)
Přítomnost nejméně jednoho z velkých kritérií nebo dvou z malých kritérií u dítěte s obstrukčními příznaky při dýchání ukazuje na vysoké riziko astmatu.	Při první obstrukční příhodě a splnění kritérií je relativní riziko 2,6–5,5. Při opakovaných obstrukcích 4,3–9,8.

skutečného průduškového astmatu. Podobně se ovšem u malých dětí mohou projevovat i některé anatomické příčiny zúžení průsvitu dýchacích cest, které se mohou nápadněji manifestovat v době virových respiračních infekcí. U dětí rozeznáváme dva typy pískotů: epizodické, které se projevují jen v období virové infekce a v mezidobí jsou děti bez potíží, a multifaktoriální obstrukce s pískoty, které mají časté exacerbace a také mírné přetrvávají i mezidobí. Pro stanovení rizika rozvoje astmatu u dětí v prvních letech života se využívá klinického indexu rizika (API – Asthma Predictive Index) (Castro Rodriguez) modifikovaného Guilbertem v roce 2006 (tabulka 1). Výsledky studie ukázaly, že děti, u kterých bylo zjištěno jedno hlavní kritérium (ekzém nebo astma v rodinné anamnéze), nebo 2–3 vedlejší kritéria (kašel bez rýmy, perzistentní rýma, eosinofilie), mají tento index pozitivní a až 75% riziko, že bude u nich astma aktivní ve věku 6 až 13 let. Děti s negativním astma prediktivním indexem mají až 68% šanci, že u nich nebudou přítomny příznaky astmatu v průběhu školních let (10).

V jiné studii bylo zjištěno, že u dětí, u kterých byly zjištěny pískoty v poslechovém nálezu, přetrvává tento poslechový náleaz až ve 40% případů. Většinou se jednalo o děti s pozitivní rodinnou anamnézou a pozitivními kožními testy ve věku 4 let (6).

V roce 2008 byl navržen pracovní skupinou při Evropské respirační společnosti zjednodušený systém hodnocení pískotů u dětí v prvních letech života a dle dokumentu Practall (Practicing Allergology) bylo doporučeno, aby každé dítě bylo správně zařazené dle charakteru svých potíží do určitého fenotypu (11).

V současné době rozlišujeme u dětí 5 fenotypů astmatu.

1. Obstrukce dýchacích cest časná a jen přechodná, především u chlapců. Tyto děti mají dýchací cesty s menším průsvitem, a i proto více reagující na virové infekty se závažnější obstrukcí vyvolané edémem a probíhajícím zánětem. Bez atopické dispozice většinou postupně vymizí.
2. U nemocných po prodělané virové infekci (rinoviry) přetrvávají klinické příznaky ob-

strukce delší dobu a jsou vyvolané zvýšenou úrovní bronchiální hyperreakivity. Nedojde-li k rozvoji obrazu alergie, jsou projevy obstrukce u většiny nemocných postupně méně časté až odezní.

Tyto dva první fenotypy nejsou typem astmatu. Přechodně ale vyžadují ke zvládnutí protiastmatickou léčbu. Jejich průběh lze však hodnotit jen retrospektivně.

3. Pozdně nastupující obstrukce – nejčastěji se první příznaky obstrukce DC objevují v průběhu 3. roku života, současně většinou s přítomnou atopickou dermatitidou začínající již v kojeneckém a časném batolecím věku a alergickou rodinnou anamnézou. Děti této skupiny mají významně vyšší riziko přetrvávání astmatických potíží a vyžadují preventivní i trvalou léčbu.
4. Ponámahové astma
5. Těžké intermitentní astma – dle vývoje příznaků a změny klinického obrazu může být přeřazeno do jiného fenotypu (12).

Virové infekce

V prvních letech života jsou infekce dýchacích cest u dětí nejčastějšími onemocněními. Více než 70–80% akutních respiračních onemocnění je způsobeno 200 různými viry, především z čeledi *Paramyxoviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Picornaviridae*, *Coronaviridae*, *Adenoviridae* a *Herpesviridae*. Respirační onemocnění mají převážně sezónní charakter a vyšší výskyt je v podzimních a zimních měsících.

Virové infekce jsou proto hlavní příčinou opakovaných obstrukčních stavů s příznaky ztíženého hvízdavého dýchání u dětí v prvních letech života. U řady dětí však již může jít o první projevy skutečného průduškového astmatu. Poslední desetiletí se intenzivně diskutuje podíl virových infekcí jak na vzniku pískotů, tak i na rozvoji samotné imunopatologické reakce a opakovaných pískotů na podkladě genetické dispozice pro asthma bronchiale či astmatického záchvatu.

Etiologicky jsou významné především viry z rodiny *Paramyxoviridae* (mezi které patří RSV virus a virus parainfluenzae, ale i metapneumoviry) a pikornaviry (lidské rinoviry).

Rinoviry patří k rodu virů jednovláknové RNA čeledi *Picornaviridae* a dosud bylo určeno více než 100 sérotypů. Přes jejich název, který se odvozuje z jejich vztahu k nosu, je jejich úloha v období vzniku i průběhu astmatu nepopíratelná. Pozornost se nyní soustředila na skupinu C virů (HRVC, označované také jako HRVA2, HRVNY, HRVQPM, HRVX). Právě tato skupina je největším rizikovým druhem pro astma. Děti, u nichž byla prokázána skupina HRVC, měly následně potvrzenou diagnózu astmatu v 55% ve srovnání s dětmi infikovanými rinoviry skupiny HRVA (36%). Infekce rinoviry a kontakt s příčinnými alergeny patří u astmatických dětí k nejčastějším spouštěčům exacerbace astmatu. A proto rinovirová infekce v prvních třech letech života spolu s projevy hvízdavého dýchání patří k hlavním předpovědním ukazatelům vzniku astmatu do věku šesti let a vyžaduje alergologické vyšetření a cílené sledování dítěte, včetně hodnocení stavu imunity (13, 14).

Potvrdilo se, že i expozice viru parainfluenzy (PIV) a respiračnímu syncytiálnímu viru (RSV) v prvním roce života u dětí s vysokým rizikem rozvoje astmatu významně zvyšovala pravděpodobnost nejenom nástupu astmatických obtíží, ale i jejich přetrvávání v dalších letech. Tento náleaz koreluje s již dříve publikovanými daty o možné asociaci RSV infekce s následným rozvojem bronchiálního astmatu bez vazby na atopii. Prodělaná infekce RS virem je větší příčinou opakovaných pískotů u dětí v prvních letech života. RSV infekce může: 1. narušit normální vývoj plic nebo jejich imunitní zrání (např. vliv IL-10 na průduškovou hyperreaktivitu) a tím být příčinou opakovaných pískotů, 2. nebo u geneticky predisponovaných jedinců a dětí s abnormálními plicními funkcemi vyvolat pískoty. Na základě klinických pozorování se předpokládá vztah mezi recidivujícími pískoty a prodělanou RSV infekcí a podílem na manifestaci genetické dispozice k rozvoji imunopatologické reakce v plicích – astmatu a možné alergické senzibilizace v pozdějším věku (15, 16, 17).

Viry a jejich vliv na rozvoj alergické odpovědi

RSV a virus parainfluenzae stimulují zvýšenou tvorbu celkového IgE a virus-specifických IgE protilátek.

Infekce vyvolaná rinoviry i RS viry zvyšuje počet eozinofilů v epitelu i jejich aktivaci. V nosním sekretu byly prokázány zvýšené hladiny LTC4 v průběhu RSV infekce u dětí s pískoty. Z uvedených údajů vyplývá, že virová infekce zvyšuje počet a aktivitu eozinofilů v dýchacích cestách.

V epitelálních buňkách průdušek bylo zjištěno v průběhu virových infekcí vyšší množství thymického stromálního lymfopoetinu (TSLP), jež je spojováno s vyšší úrovní průduškové reaktivity (18).

U dětí po prodělané infekci RS virem byly prokázány do 5 let věku zvýšené hladiny leukotrienů v bronchoalveolární laváži, které se podílejí na zvýšení úrovně průduškové hyperreakivity a zúžení průsvitu průdušek a tím i na recidivě pískotů u těchto pacientů (Hadhood 2013).

Z uvedených údajů vyplývá, že virové infekce jsou hlavní příčinou opakovaných obstrukčních stavů s příznaky ztíženého hvízdavého dýchání u dětí v prvních letech života.

Imunoprolaxe

V roce 2013 byly publikovány výsledky dvojité zaslepené placebem kontrolované holandské studie na 429 dětech s palivizumabem a placebem. Imunoprolaxe palivizumabem signifikantně snižovala ($p < 0,001$) v následném období počet dnů s pískoty jak u dětí v rodinách s pozitivní, tak s negativní anamnézou stran atopie. Zamezení přímému poškození epitelu RSV a nastartování změn imunologické odpovědi v plicích vede ke snížení úrovně hyperreakivity průdušek. Na druhé straně u dětí s placebem byla překvapivě prokázána nižší incidence jiných virových infekcí v období imunoprolaxe. Jedná se o první přísně randomizovanou studii o vlivu imunoprolaxe RSV (19).

Expozice viru parainfluenzy (PIV), respiračnímu syncytiálnímu viru (RSV) i rinovirům v prvním roce života u dětí s vysokým rizikem rozvoje astmatu významně zvyšuje pravděpodobnost

nejenom nástupu astmatických obtíží, ale i jejich přetrvávání ve dvou letech věku.

Imunoprolaxe rizikových skupin je v současné době jedinou možností prevence. Prolaxe by měla pokrýt dobu od 1. října do 31. března, a proto je doporučeno 5 dávek v průběhu sezóny. Očkovat jinými očkovacími látkami je možno nezávisle na podání palivizumabu.

V České republice byl zahájen program imunoprolaxe palivizumabem v letech 2000/2001 u těžce nezralých dětí s nejzávažnějšími formami bronchopulmonální dysplazie.

Od roku 2008 indikují imunoprolaxi i dětské kardiologové a od roku 2013 bude započata imunoprolaxe i u pacientů s chronickými plicními onemocněními, kteří jsou sledováni v centrech dětskými pneumology (20).

Literatura

1. Bisgaard H, Szefer S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42(8): 723–728.
2. 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): 60–68.
3. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(10): 1253–1258.
4. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, et al. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(4): 661–675.
5. Eldeirawi K, Persky VW. History of ear infections and prevalence of asthma in a national sample of children aged 2 to 11 years: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1994. *Chest* 2004; 125(5): 1685–1692.
6. Bloomberg GR. Recurrent wheezing illness in preschool-aged children: assessment and management in primary care practice. *Postgrad Med* 2009; 121(5): 48–55.
7. Mikami R, Murao M, Cugell DW, et al. International Symposium on Lung Sounds. Synopsis of proceedings. *Chest* 1987; 92(2): 342–345.
8. Finder JD. Understanding airway disease in infants. *Curr Probl Pediatr* 1999; 29(3): 65–81.
9. Loudon R, Murphy RL Jr. Lung sounds. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130(4): 663–673.
10. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4 Pt 1): 1403–1406.
11. Bachalier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 63(1): 5–34.
12. Bachalier LB, Phillips BR, Bloomberg GR, et al. Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(3): 604–610.
13. Wu P, Dupont WD, Griffin MR, et al. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(11): 1123–1129.
14. Le Souëf PN. Gene-environmental interaction in the development of atopic asthma: new developments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9(2): 123–127.
15. Carroll KN, Hartert TV. The impact of respiratory viral infection on wheezing illnesses and asthma exacerbations. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; 28(3): 539–561.
16. Tan WC. Viruses in asthma exacerbations. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11(1): 21–26.
17. MacDowell AL, Bacharier LB. Infectious triggers of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25(1): 45–66.
18. Wedde-Beer KK, Hu C, Rodriguez MM, Piedimonte G. Leukotrienes mediate neurogenic inflammation in lungs of young rats infected with respiratory syncytial virus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282: L1143–L1150.
19. Blanken MO, Rovers MM, Bont L. Dutch RSV Neonatal Network Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze. *N Engl J Med* 2013; 369(8): 782–783.
20. Kopriva F, Mihál V. Respirační syncytiální virus – možnosti prevence a léčby. *Klin Farmakol Farm* 2012; 26(4): 175–180.

Článek doručen redakci: 16. 10. 2013

Článek přijat k publikaci: 12. 11. 2013

prof. MUDr. František Kopriva, Ph.D.

Dětská klinika, LU UP a FN Olomouc

Puškinova 5, 775 20 Olomouc

frantisek.kopriva@fnol.cz