

# Långtidsförlopp efter tidiga virusutlösta astmabesvär

## SAMMANFATTNING:

Spädbarn och småbarn som reagerar med astmasymtom vid virusinfektioner utgör en heterogen sjukdomsgrupp. En viktig skiljelinje går mellan barn som reagerar med astmasymtom enbart i samband med virusinfektioner, *episodic viral wheeze*, och barn som förutom symtomen vid virusinfektioner även har besvär mellan episoderna, *multiple-trigger wheeze*. Det typiska förloppet för *episodic viral wheeze* är att besvären försvinner efter de första levnadsåren. Barnen med *multiple-trigger wheeze* har inte sällan eksem som små. Det är främst barn från denna grupp som har benägenhet att utveckla kvarstående astma med allergisk sensibilisering.

Som grupp löper spädbarn som reagerar med pipande, väsende andning vid virusinfektioner ökad risk för framtida astma. I långtidsuppföljningar av barn som tidigt sjukhusvårdats för bronkiolit eller obstruktiv bronkit, minskar andelen med astma fram till 10-årsåldern men ökar sedan igen. Vid 17–20 års ålder ligger astmaprevalensen kring 35–40%. Faktorer som förutsäger astma som tonåring och vuxen är tidiga atopiska uttryck som eksem, allergisk sensibilisering och förhöjda blodeosinofiler. Astma hos föräldrarna, tidig rökexponering (framför allt som foster) och kvinnligt kön är andra riskfaktorer för kvarstående astma. I det enskilda fallet är det dock fortfarande svårt att förutsäga långtidsförloppet.

## Göran Wennergren

är professor i pediatrik vid Göteborgs universitet och överläkare vid Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg.

### KONTAKTADRESS:

Göran Wennergren  
Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus  
416 85 Göteborg  
goran.wennergren@pediat.gu.se

GÖRAN WENNERGREN, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg

Astmasymtom i form av pipande, väsende andning är som bekant vanligt hos spädbarn. Besvären är som regel virusutlösta och förekommer hos 20–30% av barnen. De virus som utlöser astmasymtom hos spädbarn är framför allt respiratoriskt syncytievirus (RSV), rinovirus, enterovirus (bland annat coxsackievirus), influensavirus, parainfluensavirus, humant metapneumovirus (hMPV), adenovirus, coronavirus och humant bocavirus (1, 2).

Barn som tidigt reagerar med astmasymtom vid virusinfektioner utgör en heterogen sjukdomsgrupp. Långtidsförloppet varierar från besvärsfrihet inom ett par, tre år till kroniska astmabesvär ända upp i vuxen ålder.

## «Episodic viral wheeze» och «multiple-trigger wheeze»

En viktig skiljelinje går mellan barn som reagerar med astmasymtom enbart i samband med virusinfektioner och barn som förutom symtomen i samband med virusinfektionerna även har besvär mellan dessa episoder.

Den första gruppens besvär kallas *episodic (viral) wheeze* i en nyligen publicerad rapport från en arbetsgrupp inom European Respiratory Society (ERS) (3). Dessa barn har avgränsade episoder med pipande, väsende andning, som regel i samband med förkylningar. ERS-arbetsgruppen benämner den andra gruppens besvär *multiple-trigger wheeze* (3). Också för dessa barn är virusinfektion den vanliga utlösande faktorn för akuta besvär, men barnen har besvär även mellan virusinfektionerna. Besvär kan då utlösas av exempelvis skrott, gråt, tobaksrök eller fysisk ansträngning.

Det typiska förloppet för *episodic viral*

*wheeze* är att besvären försvinner efter de första levnadsåren, men reaktionssättet kan vara kvar upp till skolåren. I longitudinella undersökningar som Tucsonstudien motsvaras dessa besvär av det som retrospektivt kallas *transient wheeze* eller *transient early wheeze* (4). *Multiple-trigger wheeze* motsvaras närmast av *persistent wheeze* (4). Dessa barn har inte sällan eksem som små. Det är främst barn från denna grupp som har benägenhet att utveckla kvarstående astma med IgE-sensibilisering.

I en stor studie i Leicestershire i England fann Kuehni och medarbetare nyligen att prevalensen av renodlad *viral wheeze* var 22% vid 1 års ålder, varefter den successivt minskade till 12% vid 3 års ålder och till 2–3% vid 9 års ålder (5). Prevalensen av *multiple-trigger wheeze* låg i samma studie ganska konstant på cirka 7–8% under hela åldersperioden 1–9 år.

## Kohortstudier av barn med tidiga virusutlösta astmabesvär

I Norden finns fyra kohortstudier som följt barn upp till tonåren eller tidig vuxen ålder efter att barnen sjukhusvårdats tidigt i livet för virusutlöst bronkiolit eller obstruktiv bronkit.

I Finland finns två kohorter i Kuopio, båda startade av Matti Korppi år 1981–1982 respektive 1992–1993 (6, 7). Båda studierna inkluderade barn som före 2 års ålder las in på sjukhus med bronkiolit/obstruktiv bronkit och pipande, väsende andning.

I Göteborg finns vår egen studie som startade 1984–1985 (8). Även den inkluderade barn som före 2 års ålder las in på sjukhus med astmasymtom i form av pipande, väsende andning. Nele Sigurs och medarbetare följer barn som 1989–



Barn som får astmasymtom enbart i samband med virusinfektioner, blir ofta av med besvären efter de första levnadsåren. Men symtom däremellan och eksem, ökar risken för att utveckla kvarstående astma med allergisk sensibilisering. ILLUSTRATIONSFOTO: FRED GOLDSTEIN

1990 las in med RSV-bronkiolit där «wheezing» var ett av symtomen (9). Den äldsta av Kuopiokohorterna och Göteborgs- och Boråskohorterna har hittills följts upp till 17–20 års ålder (6, 8, 10).

### Hög astmaprevalens i tidig vuxen ålder

Göteborgskohorten som inkluderade 101 barn illustrerar tydligt det mönster som brukar ses. Vid första uppföljningen vid 4–5 års ålder hade 50% kvar astmabesvär, vid 10 års ålder hade astmaprevalensen sjunkit till 30%. Vid den uppföljning som gjordes vid 17–20 års ålder hade emellertid en del, tidigare besvärsfria, återfått astmabesvär och astmaprevalensen var nu 43% (8). Figur 1 visar förloppet från småbarns-åldern till 17–20 års ålder för 81 deltagare i Göteborgskohorten, för vilka vi har data hela vägen. En tredjedel (32%) blev besvärsfria redan efter ett par, tre år och har sedan förblivit besvärsfria, drygt 25% blev besvärsfria senare

under barndomen. Drygt 25% har efter en besvärsfri period återfått besvär i tidig vuxen ålder, medan 15% har haft astma hela tiden sedan de var små (8).

I figur 2 sammanfattas astmaprevalensen i de fyra kohorterna från småbarns-åldern upp till tidig vuxenålder (11). Andelen med astmabesvär minskar gradvis till 10-årsåldern men ökar sedan igen. Bilden är påfallande samstämmig mellan de olika studierna. Andelen med astmabesvär under det senaste året ligger vid 17–20 års ålder kring 35–40%.

### Riskfaktorer

Signifikanta riskfaktorer i Göteborgskohorten för astma vid uppföljningen vid 17–20 års ålder var främst utveckling av allergisk sensibilisering eller förekomst av eksem (8). Från det att pojkar, som förväntat, från början dominerat gruppen med tidiga astmasymtom skedde, också som förväntat, ett skifte vid adolescensen så att kvinnligt kön blev överrepresenterat bland dem som hade astma i tidig vuxen ålder.

Ytterligare signifikanta faktorer var bronkiell hyperreaktivitet och tidig exponering för rökning. Närmare analys visade att det främst var moderns rökning under graviditeten som ökade risken för astma hos barnet (12). Effekten gick främst via att ge hyperreaktiva luftrör. Att växa upp i en rökande miljö ökade också risken för astma i tidig vuxen ålder, främst genom att öka risken för att man själv blev rökare som ung. Påverkan av tidig exponering för tobaksrök kvarstår alltså upp i tidig vuxen ålder.

De som sjukhusvårdats på grund av virusutlöst pipande och väsande andning som små, hade lägre lungfunktion i tidig vuxenålder jämfört med åldersmatchade kontroller (13). Sänkningen sågs tydligast hos kvinnor med aktuell astma.

Kuopiostudierna lyfte tidigt fram att det var en riskfaktor för framtida astma att insjukna med astmabesvär i samband med infektion med rinovirus (11). Under senare år har samma fynd rapporterats i bland annat amerikanska studier (14). I Göteborgskohorten fann vi hög risk

för framtida astma både hos barnen med RSV-infektion vid första inläggningen och hos de barn där andra virus påvisades vid första inläggningen (8). En slutsats kan vara att spädbarn och småbarn som reagerar med pipande, väsande andning vid virusinfektioner löper ökad risk för framtida astma, oavsett utlösande agens vid den första obstruktiva episoden.

### Prediktion av kvarstående astma

Olika försök har gjorts att med utgångspunkt från tidiga riskfaktorer förutsäga benägenhet för kvarstående astma. Tucsongruppen har försökt att hos småbarn med återkommande luftrörsobstruktivitet lyfta fram de faktorer som bäst förutsäger astma under barndomen. Dessa faktorer har sedan kompletterats till ett modifierat «astmaprediktivt index» (15). Detta index innehåller tre huvudkriterier («major criteria») och tre underkriterier («minor criteria»):

#### Huvudkriterier

- Förälder har eller har haft astma
- Läkardiagnostiserat atopiskt eksem
- Allergisk sensibilisering mot  $\geq 1$  luftburet allergen

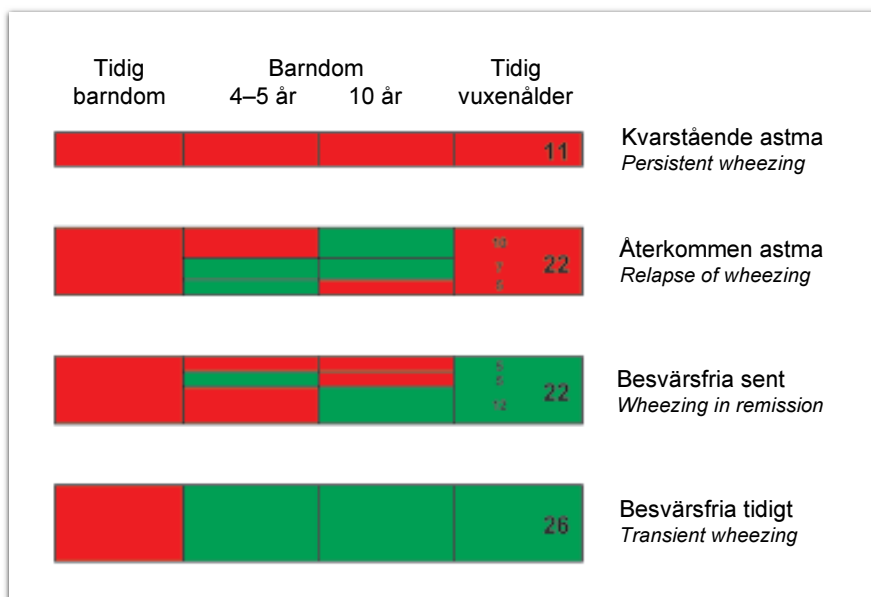
#### Underkriterier

- Allergisk sensibilisering mot mjölk, ägg eller jordnötter
- Väsande, pipande andning utan förkylning, det vill säga även mellan infektionerna
- Eosinofiler i perifert blod  $\geq 4\%$

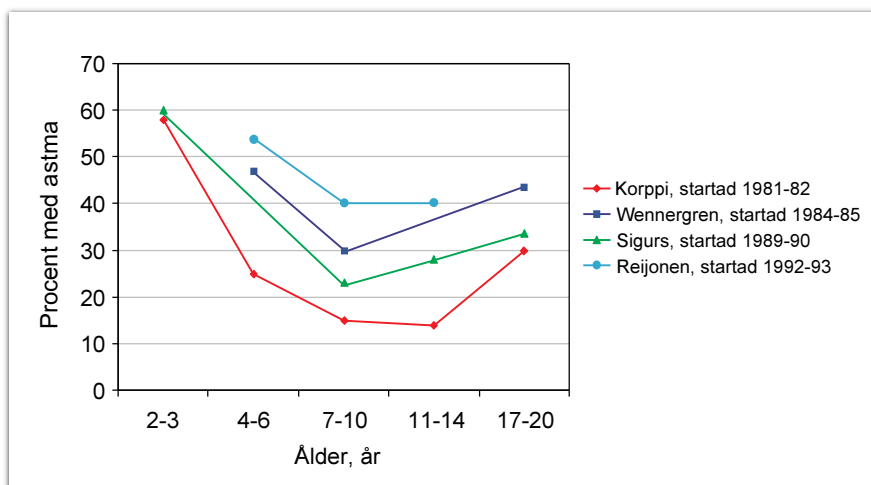
### Tidiga faktorer som förutsäger astma som tonåring och ung vuxen

Baserat på resultaten i de två svenska och de två finska uppföljningarna kan de tidiga riskfaktorerna som visas i Figur 3 lyftas fram. Tidiga atopiska uttryck som eksem, utveckling av allergisk sensibilisering och förhöjt antal eosinofiler i blodet är viktiga riskfaktorer för kvarstående astma. Vad gäller hereditet är astma hos föräldrarna en starkare faktor än atopi hos föräldrarna. I och med att pojkar dominerar i gruppen med övergående «virusastma» blir kvinnligt kön en riskfaktor för kvarstående astma.

Det måste dock framhållas att de skillnader som ses när det gäller att förutsäga kvarstående astma under barndomen respektive som tonåring och ung vuxen är framräknade på gruppnivå. I det enskilda fallet är det fortfarande svårt att förutsäga förloppet.

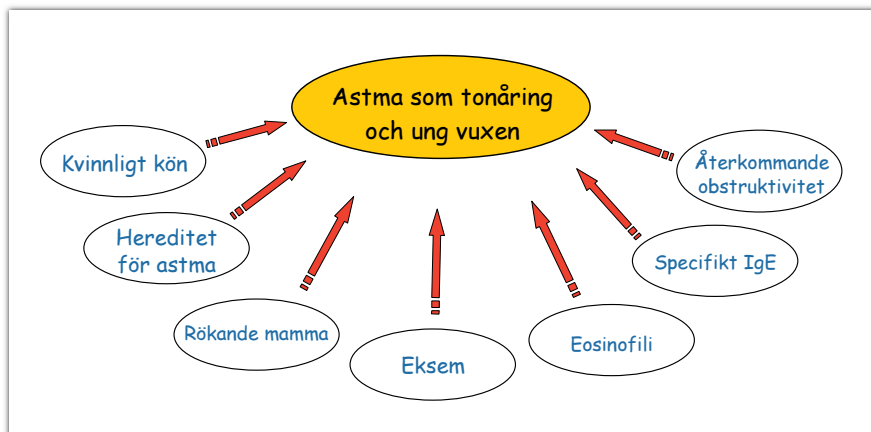


FIGUR 1. Förlopp från småbarnsåldern upp till 17–20 års ålder i Göteborgskohorten (8). Rött visar förekomst av astmabesvär under det senaste året, grönt visar besvärsfrihet. Siffrorna visar antal barn i respektive grupp (följda hela vägen från studiens start).



FIGUR 2. Astmaprevalens i olika åldrar efter sjukhusvård för bronkiolit/obstruktiv bronkit före 2 års ålder. Baserat på (11). När lindrig astma och «recurrent wheezing» inkluderas i procent-siffrorna för astma blir prevalensen vid 18–20 respektive 18 års ålder 41 % i Korppi-kohorten (6) och 39 % i Sigurs-kohorten (10).

FIGUR 3. Tidiga riskfaktorer för astma som tonåring och ung vuxen baserat på resultat i de två svenska och två finska uppföljningarna som diskuteras i texten (6–9, 12). Baserat på (11).



## Referenser

1. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Osterback R, van den Hoogen B, Osterhaus AD, Ruuskanen O. Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1095–101.
2. Papadopoulos NG, Kalobatsou A. Respiratory viruses in childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 91–5.
3. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, de Blic J, de Jongste JC, Eber E, Everard ML, Frey U, Gappa M, Garcia-Marcos L, Grigg J, Lenney W, Le Souëf P, McKenzie S, Merkus PJ, Midulla F, Paton JY, Piacentini G, Pohunek P, Rossi GA, Seddon P, Silverman M, Sly PD, Stick S, Valiulis A, van Aalderen WM, Wildhaber JH, Wennergren G, Wilson N, Zivkovic Z, Bush A. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in pre-school children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096–110.
4. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 661–75.
5. Kuehni C, Strippoli MP, Spycher B, Silverman M. Prevalence and characteristics of wheezing disorders in the community from age 1 to 9 years. *European Respiratory Society Annual Congress* 2008. Abstract E3266.
6. Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, Korhonen K, Korppi M. Asthma and lung function 20 years after wheezing in infancy: results from a prospective follow-up study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 1070–6.
7. Hyvärinen M, Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Korhonen K, Korppi MO. Asthma at teenage after severe early childhood wheezing: an 11-year prospective follow-up. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 316–23.
8. Goksör E, Åmark M, Alm B, Gustafsson PM, Wennergren G. Asthma symptoms in early childhood – what happens then? *Acta Paediatr* 2006; 95: 471–8.
9. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, Kjellman B. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 137–41.
10. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Gustafsson P. Asthma, clinical allergy and sensitization at age 18 after severe RSV bronchiolitis in early infancy. *European Respiratory Society Annual Congress* 2008. Abstract P2084.
11. Piippo-Savolainen E, Korppi M. Wheezy babies – wheezy adults? Review on long-term outcome until adulthood after early childhood wheezing. *Acta Paediatr* 2008; 97: 5–11.
12. Goksör E, Åmark M, Alm B, Gustafsson PM, Wennergren G. The impact of pre- and post-natal smoke exposure on future asthma and bronchial hyper-responsiveness. *Acta Paediatr* 2007; 96: 1030–5.
13. Goksör E, Gustafsson PM, Alm B, Åmark M, Wennergren G. Reduced airway function in early adulthood among subjects with wheezing disorder before two years of age. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 396–403.
14. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Rosenberg KA, Anderson EL, Pappas TE, Printz MC, Lee WM, Shult PA, Reisdorf E, Carlsson-Dakes KT, Salazar LP, DaSilva DF, Tisler CJ, Gern JE, Lemanske RF Jr. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 667–72.
15. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, Larsen G, Lemanske RF Jr, Liu A, Mauger DT, Sorkness C, Szeffler SJ, Strunk RC, Taussig LM, Martinez FD. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1282–7.