

Prof. dr. Draga Černešč,
Dr. Boris Povhe,
KC — Klinika za otorinolaringologijo in
cervikofacialno kirurgijo
Ljubljana

Imunobiološki pogledi na akutni subglotisni laringitis v otroški dobi

UDK 616.22-002-053.2:616-056.3

IMMUNOBIOLOGICAL ASPECTS OF THE ACUTE SUBGLOTTIC LARYNGITIS IN CHILDREN. *Two hundred and eighty-four children admitted to hospital with acute subglottic laryngitis were subjected to clinical examination, endoscopy, serologic tests of viruses and allergic tests.*

IZVLEČEK. *Klinično, endoskopsko, laboratorijsko, serološko-virološko in alergološko smo obravnavali 284 sprejetih otrok z akutnim subglotisnim laringitisom.*

Uvod

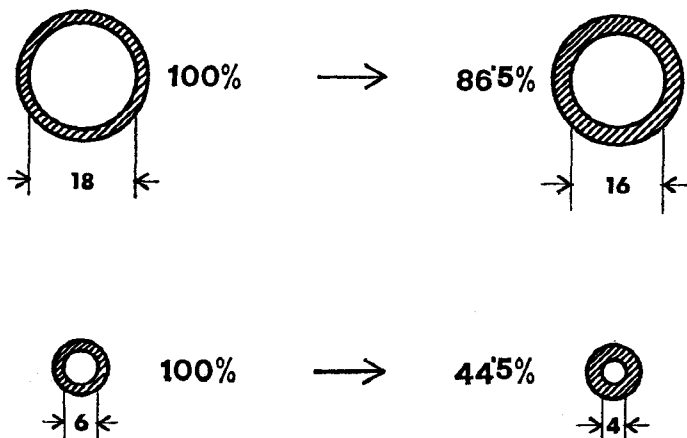
Pri etiopatogenezi akutnega subglotisnega laringitisa (ASL) moramo upoštevati anatomsko stanje otrokovega grla (larinksa), za katerega vemo, da ni absolutno manjše kot pri odraslem, ampak sorazmerno manjše glede na razvojni stadij drugih organov (sl. 1) (Kambič 1975).

Turk je že leta 1969 opisal anafilaktične pojave na grlu, predvsem edem. Dosedanje raziskave so pokazale, da se grlo, sapnik in sapnice imunsko odzivajo na antigene in lahko ustvarjajo lokalno alergijska protitelesa — reagine (IgE). Mogi in sodelavci (1974) so potrdili, da se dihalna kot patofiziološka enota enako imunsko odzivajo na antigene. Prav zato se tudi grlo (seveda na alergene, večje kot 10 mikronov) in sapnik (na alergene velikosti 10 mikronov) odzivata z imunskim odzivom (sl. 2) (Altounyan 1975). Tudi ti pojavi lahko povzročijo dihalno stisko, npr. astmatični napad.

Sauer in sodelavci (1975) so dokazali, da obstaja pri ASL obstrukcija gornjih dihal. To pomeni, da je MMEF/MMIF (največji srednji ekspiratorni volumen skozi največji srednji inspiratorni volumen) pri bolnikih z ASL povečan (Kambič in sodelavci 1977). Zato moramo pri ponavljajočem ASL odpraviti tudi preobčutljivost na razne antigene. Večina opazovanih otrok z ASL (91 %) je dobilo dihalno stisko ponoči. Znano je, da nastanejo alergijski pojavi ponavadi v otroški dobi ponoči, ko je otrok v postelji, kjer je največ alergena — D. pteronyssinus.

Pri dosedanji analizi virusnih okužb v otroški dobi smo ugotovili, da so ponavadi prizadeta celotna dihala, torej tudi grlo, ki se pojavlja kot ASL (Černelč, Dev 1968).

V otroški dobi pogosto ugotavljamo hkrati vnetje grla, sapnika in sapnic kot akutni laringotraheobronhitis (Černelč in sodelavci 1975, Kambič in sodelavci 1977).



Slika 1. Razmerje med parametrom traheje v milimetrih ob enakem edemu sluznice: pri odraslem (zgoraj) in pri majhnem otroku (1—2 let starosti) (spodaj) po Rossberg-Blumenscheinu (Kambič 1975). Merilo v mm.

Statistična obravnava otrok z ASL na ORL kliniki od 1965 do 1974 je pokazala pri 881 otrocih tele diagnoze:

— laryngitis sublottica	715 (81,1 ‰)
— akutni laryngitis	154 (17,5 ‰)
— akutni laryngotraheobronhitis	12 (1,4 ‰)

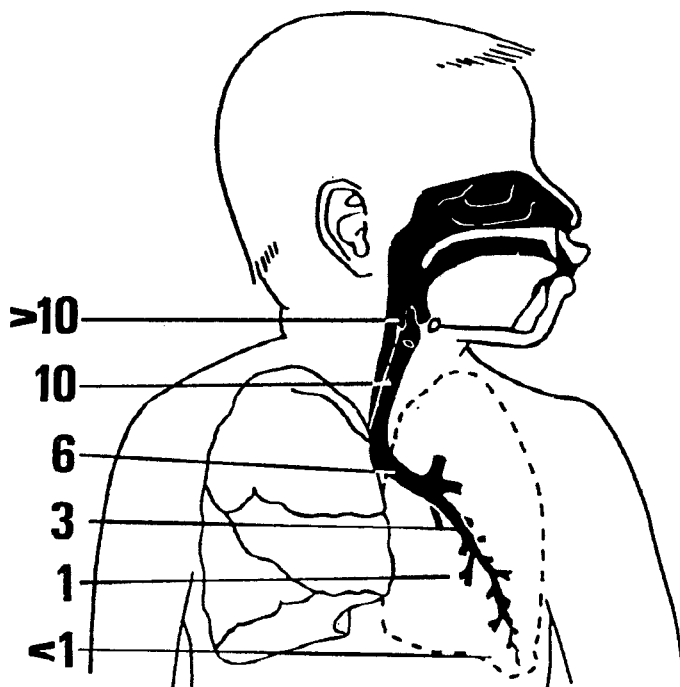
Večina bolnikov je bila zdravljena s kortikosteroidi, ki jih je klinika sistematično uporabljala od leta 1963 (Kambič in sodelavci 1966). Pred tem zdravljenjem je bila potrebna traheotomija 12-krat, tj. pri 15 ‰ teh otrok; pri otrocih z ASL, zdravljenimi s kortikosteroidi pa je bila traheotomija potrebna le trikrat, tj. v 7,5 ‰ primerov. Po letu 1965 smo pri 881 otrocih, zdravljenih na ORL kliniki, opravili traheotomijo le sedemnajstim, tj. v 1,9 ‰ primerih. Po letu 1975 smo zdravili 284 otrok z ASL; le ena deklica je bila traheotomirana, dva otroka pa intubirana zaradi zapetljava s pljučnico.

Material in metode

Po letu 1975 smo obravnavali na ORL kliniki 284 otrok z ASL. Otroke smo razdelili na tele skupine:

- skupina A: 196 otrok z neznanimi vzroki obolenja;
- skupina B: 20 otrok z dokazanimi virusnimi okužbami;
- skupina C: 68 otrok z alergijskimi pojavi.

Vse otroke smo obravnavali anamnestično, klinično, endoskopsko, klinično-laboratorijsko, alergološko, le dvajset otrok z dihalno stisko težje stopnje pa tudi serološko-virološko. Pri teh otrocih, ki so bili sprejeti v težki dihalni stiski, smo opravili plinske analize kapilarne krvi. Pri eni deklici je bila indicirana traheotomija, pri dveh dečkih je bila potrebna intubacija.



Slika 2. Teoretska porazdelitev vdihalnih delcev v dihalih v mikronih

Serološko-virološke preglede v serumu 38 otrok z ASL je opravil virusološki laboratorij Mikrobiološkega inštituta v Ljubljani, in sicer le na skupino respiratornih virusov:

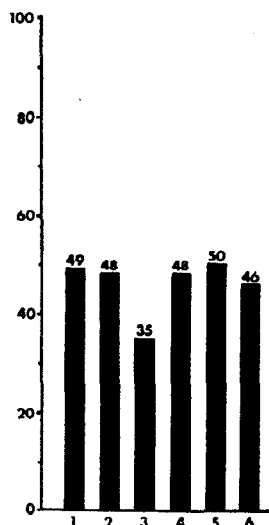
- Adenovirus
- Parainfluenca
- Influenca A
- Influenca B
- Mycoplasma Eaton.

Vzorke seruma smo vzeli v ambulanti, in sicer 14 do 21 dni po pojavu ASL. Kot pozitiven izvid smo vzeli le višino titra 1:64 ali več; tako smo dobili skupino otrok B, tj. 20 otrok.

Rezultati

Tabela 1 kaže razporeditev obravnavanih otrok na ORL kliniki po skupinah glede na morebitne vzročne dejavnike; poleg tega vidimo tudi izvide klinično-laboratorijskih pregledov.

Soodvisnost med posameznimi laboratorijskimi parametri glede na vnetje (SR, levkociti, albuminsko/globulinski — A/G količnik v serumu) kaže tabela 2. Zanimivo je, da je negativna soodvisnost le med SR in A/G. To potrjuje, da moramo, če hočemo potrditi vnetje pri obolenjih dihal, določiti vsaj še proteino-gram v serumu.



Graf. 1. Porazdelitev sevov virusov v serumu otrok skupine

B z ASL

1 Adenovirus

2 RS — virus

3 Parainfluenza

4 Influenza A

5 Influenza B

6 Mycoplasma Eaton

Grafikon 1 prikazuje porazdelitev okužb z virusi respiratorne skupine pri 20 otrocih (skupina B). Med okužbo s posameznimi virusi omenjenih sevov ni razlike.

Pri skupini C, v njej so otroci z ASL, so alergijske bolezni (kaže jih tabela 3) kombinirane.

Tabeli 4 in 5 kažeta odstotek diagnostičnih izvidov glede na alergijo pri otrocih skupine C. Iz tabele 4 vidimo, da smo uporabili za ugotavljanje alergijskega ASL že znane »in vivo« in »in vitro« teste (Černelč in sodelavci 1976, 1980).

Tabela 1: Hospitalizirani otroci z akutnim subglotisnim laringitisom (ASL)

	Skupina A (N = 196)		Skupina B (N = 20)		Skupina C (N = 68)		Skupaj (N = 284)	
	\bar{x}	$\pm S$	\bar{x}	$\pm S$	\bar{x}	$\pm S$	\bar{x}	$\pm S$
Leta starosti	2,70	2,35	3,37	2,54	2,20	1,40	2,90	2,43
SR mm/h	16,84	10,63	16,42	9,35	8,1	2,1	16,70	10,32
Proteinogram	1,51	0,28	1,58	0,23	1,48	0,20	1,56	0,49
Levkociti	9872	3761	10227	4170	7100	1200	9750	3922
Ženske (v %)	21		23		82		14	
Moški (v %)	79		77		12		96	

*Normalne vrednosti: 1.1—2.1

IZKUŠNJA JE NAJBOLJŠA ŠOLA. SAMO ŠOLNINA JE ZELO DRAGA
Sartre

Tabela 2: Soodvisnost med laboratorijskimi parametri pri 284 otrocih z akutnim subglotisnim laringitisom

	Skupina A (N = 196)	Skupina B (N = 20)	Skupina C (N = 68)	Skupaj (N = 284)
	$\pm r$	$\pm r$	$\pm r$	$\pm r$
SR — A/G	— 0,372	— 0,311	— 0,298	— 0,363
SR — Levkociti	+ 0,105	+ 0,048	+ 0,063	+ 0,101
A/G — Levkociti	— 0,280	— 0,122	+ 0,029	— 0,198

Tabela 3: Kombinacija alergijskih bolezn pri otrocih z ASL

Diagnoza	%
Rhinitis alergica et ASL	21
Asthma bronchiale et ASL	7
Urticaria et ASL	55
Dermatitis atopica et ASL	16
Rhinoconjunctivitis alergica et ASL	1
	100

Tabela 4. Odstotek diagnostičnih izvidov pri alergičnih otrocih ASL (skupina C) in nealergikov (skupina A in B)

	C. alergiki (N = 68)	A. in B. nealergiki (N = 216)	Skupaj (N = 284)
Eozinofilija v krvi: 5 %	88	7	0,001
Pozitiven RIST test*	61	2	0,001
Pozitiven RST test na D. P.**	79	—	0,001
Pozitiven nosni test	79	—	0,001
* \bar{x} —	1189 e/ml (N/ml)		
$\pm s$ —	242 e/ml (N/ml)		
** \bar{x} —	3		
$\pm s$ —	1		

Na tabeli 6 lahko primerjamo odstotke uspešnosti imunoterapije z disodium kromoglikatom (Intalom) in brez njega pri 68 otrocih z alergijskim ASL.

Razprava

Kambič je s sodelavci (1966) ugotovil, da je pri akutnem subglotisnem laringitisu v otroški dobi treba misliti predvsem na več vzročnih dejavnikov, kot so okužbe, alergija, metereološki dejavniki ipd.

Pri večini primerov, tj. pri 196, smo ugotovili, da so bili klinično-laboratorijski izvidi v mejah normale in torej ni bilo mogoče dokazati posebnih vnetnih

Tabela 5: Izvidi kožnih testov z izvlečki alergenov pri 68 alergičnih otrocih z ASL

Alergeni	%
Inhalativni alergen	
Hišni prah	28
D. pteronyssinus	81
Zivalska dlaka	9
Posteljnina	18
Plesni	20
Nutritivni alergen	
Jajca	11
Mleko	9
Zelenjava	6
Sadje	21
Meso	6

Tabela 6: Primerjava odstotkov uspešnosti imunoterapije z atopijskim ASL pod zaščito disodium cromoglycate (skupina I, n = 38) in brez zaščite disodium cromoglycate (skupina II, n = 30)

	Skupina I	Skupina II	Signifikantnost
	%	%	P
Boleznska znamenja med imunoterapijo	45	3	0,01
Uporaba beklametazona dipropionata (Becotide)	48	6	0,001
Uspeh zdravljenja			
— zboljšani	69	71	n.s.
— nespremenjeni	21	9	n.s.
— poslabšani	10	20	n.s.

procesov. Endoskopski pregledi teh otrok pa so dokazali, da je bil vnet predvsem subglotis. Prvi dan smo zdravili otroke z deksametazonom (0,3 mg/kg), nato pa s sintetičnim ACTH (Synachten depo a 0,5 mg) i. m., in sicer enkrat do 2-krat med zdravljenjem. Če je bilo potrebno, smo nadaljevali zdravljenje še z aerosolom beklametazona-dipropionata (Becotide), in sicer na 6 ur en vdihljaj v kombinaciji z ustreznim antibiotikom. Synachten depo nima stranskih učinkov in je zelo primeren adreno-kortikotropni hormon v otroški dobi (Černelč 1970).

Pri otrocih **skupine B** (z virusnimi okužbami) smo ugotovili le zvečano število levkocitov v krvi (tabela 1), drugi izvidi klinično-hematoloških pregledov pa niso bili ptološki. Kot vidimo iz grafikona 1 je bilo 20 otrok z ASL podobno okuženih z virusom respiratorne skupine. To opisujejo Černelč in sodelavci (1975).

Zanimiva je **skupina C**, v kateri so alergični otroci. Te otroke smo odkrili tako, da smo pri vsakem opisali alergološko anamnezo. Ugotovili smo, da je vsak od njih že imel kak alergijski pojav, kar kaže tabela 3. Večina teh otrok, tj. 71 %, je imelo alergijske pojave na koži, drugi pa na dihalih in tudi na očeh.

Povedali smo že, da za diagnozo ne zadošča samo alergijski test »in vivo«, temveč so potrebni tudi testi »in vitro« (RIST, RAST) (Černelč in sodelavci 1980). RIST je potreben predvsem za odkrivanje alergikov v otroški dobi, RAST pa potrebujemo pri bolnikih s pozitivno anamnezo in negativnim kožnim testom ter

z negativno anamnezo in s pozitivnim kožnim testom z izvlečki alergenov (Johansson 1978). Anamneza, kožni test in RAST-test lahko potrdijo alergijo pri 85 % testiranih bolnikov (Černelč in sodelavci 1973, 1974; Foucard in Johansson 1976). Avtorja sta ugotovila, da testa RIST in RAST ne moreta nadomestiti kožnih testov z alergeni in anamneze, pomembno pa dopolnjujeta včasih nevarne provokacijske teste »in vivo«, predvsem pri alergološki diagnostiki (Černelč in sodelavci 1980). Pri otrocih z ASL zadoščajo tudi nosni provokacijski testi, ki pa niso nevarni. Večina teh otrok je preobčutljiva na odkrite alergene s temi testi tudi tedaj, če ima alergijske pojave tudi na drugih dihalih (Černelč in sodelavci 1980). Alergijo na dihalih dokažemo tudi s citološkim pregledom na eozinofilce odbrisa nosne sluznice (Černelč 1963; Černelč, Dev 1968).

Pri kožnem testiranju otrok z ASL smo uporabili enoten program kot pri testiranju drugih alergijskih otrok, le da smo ga prilagodili iskanju preobčutljivosti na živilske alergene. Največ, tj. 81 % otrok, je zbolelo zaradi senzibilizacije, ki jo je izzval alergen pršica (*Dermatophagoides pteronyssinus* in *fariae*) (Černelč in sodelavci 1973, 1976). V pozni jeseni, ko so otroci veliko doma ali v postelji, so pogost vzrok alergije tudi prah posteljnine, perje in plesni. Precej otrok je preobčutljivih na živilske alergene, največkrat na sadje, jajca, mleko in druga živila.

V rokah izkušenega alergologa bodo testi »in vitro« lahko zmanjšali uporabo nevarnih provokacijskih testov, zlasti v otroški dobi, ko so le-ti nevarni.

Serološko-virološki pregledi pri otrocih z ASL, predvsem v sezoni teh obolenj, so potrebni, ker so tovrstna obolenja težja in tudi dolgotrajnejša. Pogosto smo ugotovili ponavljajoče se subglotisne laringitise (v 11 %), ki nastanejo zaradi hude okvare sluznice dihal. To so dokazali z vrstično elektronsko mikroskopijo (Mygind in sodelavci 1973). Take otroke so zdravili podobno kot tiste z ASL, le da jim je bilo treba še nadalje dajati aerosol beklametazon — dipropionata (Becotide).

Tabela 6 kaže, da je najuspešnejše zdravljenje z imunoterapijo. To so potrdile novejša raziskava Swineforda (1974), ki je z imunoterapijo z ustreznimi alergeni dosegel izboljšanje v 65—75 % alergikom. Swenborg (1975) pa predlaga, naj bi pri imunoterapiji zavarovali bolnike pred zapletljaji z disodium kromoglikatom (Intal) in tudi zmanjšali porabo kortikosteroidov. Tako smo ravnali pri zdravljenju otrok z ASL.

Pri zdravljenju alergičnih otrok z ASL smo koristno uporabili tudi zaviralce adrenergičnega živčnega sistema, ki selektivno delujejo na beta receptorje v dihalih. Med drugimi spazmolitiki gladkega mišičevja dihal smo s pridom uporabljali aminophyllin v svečkah (á 0,1), ki smo ga dajali otrokom na 12 ur. Ksantinski preparati zavirajo fosfodiesterazo. Dobro je, če jih kombiniramo z zaviralci adrenergičnega živčnega sistema, tako da ohranimo potrebno intracelularno raven cikličnega 3'5' AMP v celicah gladkega mišičevja dihal; to povzroči, da krč popusti (Taussig in sodelavci 1975).

Pri zdravljenju s kortikosteroidi v otroški dobi moramo dajati prednost sintetskemu ACTH-Synacthen depo, ki pa lahko po nekaj injekcijah povzroči tudi preobčutljivostne reakcije (Černelč 1970). Za nadaljevanje zdravljenja priporočamo samo topijsko delujoči kortikosteroid beklametazon — dipropionate (Becotide), ki pa nima stranskih učinkov.

Priporočamo, da se otroci z ASL, ki jih odpustimo iz bolnišnice, takoj ko se bolezen ponovi, začno zdraviti s topijsko delujočim kortikosteroidom-Becotidom, ki nima stranskih učinkov. S takim zdravljenjem smo dosegli, da se je vrnilo v bolnišnico 22 % otrok manj kot prej.

Pri težki dihalni stiski moramo opraviti plinske analize arterialne ali kapilarne krvi (pO_2 , pCO_2 , pH) in preveriti acidobazno ravnovesje. Trije naši bolniki so imeli težko hipoksemijo in hiperkapnijo, kislo reakcijo in respiratorno acidozo; pri enem je bila potrebna traheotomija, pri dveh pa intubacija. Gurwitz in sodelavci (1980) priporočajo, da pri vseh otrocih z ASL opravimo plinske analize arterialne ali kapilarne krvi in preverimo acidobazno ravnovesje. Šele potem, ko ugotovimo stanje, odmerimo kortikosteroide i.v., i.m. ali adrenokortikotropne hormone ali celo samo kortikosteroid, ki deluje topijsko.

Sklep

Glede na razvite imunobiološke teste, sero-virološko diagnostiko in funkcijske teste dihal lažje opredelimo vzročne dejavnike ASL pa tudi načrtujemo zdravljenje in preprečujemo ponavljanje bolezni.

Literatura:

1. Altounyan R. E. C.: Developments in the treatment of asthma with disodium cromoglycate (Lomudal). *Acta allergologica* 30 (1975), Suppl. XII, 65—83.
2. Černelč D.: Dijagnostika alergijskih bolezni u dečjoj dobi. *Arhiv za zaštitu majke i djeteta (Zagreb)* 1 (1963), 1—13.
3. Černelč D., M. Dev: Izvidi alergološke anamneze, kožnih in provokacijskih nosnih testov pri 300 alergičnih otrocih z rinopatijo. *Zdrav. Vestnik* 37 (1968), Suppl. II, 46—47.
4. Černelč D.: Zdravljenje s kortikosteroidi. *Zdrav. Vestn.* 39 (1970), 163—168.
5. Černelč et al.: Vlastita iskustva z izolacijom *Dermatophagoides farinae*com. Poseban otisak iz knjige »Glasilo alergološkog centra« 1 (1973), 25—37.
6. Černelč D., M. Gerbec, P. Černelč: Comparative study of virological infections in asthmatic and nonasthmatic children. *Acta allergologica* 30 (1975), 423—433.
7. Černelč D., M. Bohinjec, P. Černelč: Korrelation zwieschen Gesamt — IgE in Serum und übrigen allergologischen diagnostischen Methoden im Kindesalter. *Allerg. u. Immunolog.* 4 (1976), 23—29.
8. Černelč D., V. Kambič, A. Župevc: Ugotavljanje, preprečevanje in zdravljenje alergijskega rinitisa. *Zdrav. Vestn.* 49 (1980), 499—503.
9. Foucard T., S. G. O. Johansson: Indications and interpretation of RIST and RAST. *Paediatrician* 5 (1976), 228—236.
10. Gurwitz D., M. Corey, H. Levison: Pulmonary function and bronchial reactivity in children after croup. *American review respiratory disease* 122 (1980), 95—99.
11. Johansson S. G. O.: In vitro diagnosis of reagin — mediated allergic diseases. *Allergy* 33 (1978), 292—298.
12. Kambič et al.: Naše izkušnje pri zdravljenju subglotisnega edema. *Zdrav. Vestn.* 35 (1966), 180—183.
13. Kambič V.: Otorinolaringologija. Mladinska knjiga, Ljubljana, 1975, 123—128.
14. Kambič V. et al.: Klinische u. funktionelle Ergebnisse bei tracheotomierten Kindern. *Laryng. Rhinol.* 56 (1977), 452—457.
15. Leipzig B. et al.: A prospective randomized study to determine the efficacy of steroids in treatment of croup. *The Journal of Pediatrics* 94 (1979), 194—196.
16. Mygind N., D. Bretland: Scanning electronic mikroskopic study of the airways mucosa exposed to virus. *Acta allerg.* 28 (1973), 9—27.
17. Mogi G. et al.: The immunologic defence mechanism of the tracheae. A preliminary report. *J. F. O. R. L.* 23 (1974), 705—709.
18. Sauer H., D. Nolte: Bodyplethysmographische Messungen bei patienten mit Tracheal — u. Larynx-Stenose. *HNO* 23 (1975), 178—180.

19. Svenborg N.: Desensitization during Lomudal treatment. *Acta allerg.* 30 (1975), Suppl. 12, 106—112.
20. Swineford O.: Hyposensitization: Criticismus and suggestions for improvement. *Ann. Allergy* 33 (1974), 167—170.
21. Taussig L. M. et al.: Treatment of laryngotracheobronchitis (Croup). *Am. J. Dis. Child.* 129 (1975), 790—793.
22. Turk J. L.: *Immunology in clinical medicine.* William Heinemann Books Limited, London 1969, 39—40.

OB 10-LETNICI DELA INŠTITUTA ZA MEDICINO DELA, PROMETA IN ŠPORTA V LJUBLJANI (1971—1981)

... Medicinska sestra na področju medicine dela, prometa in športa mora biti dobro strokovno usposobljena in vsestransko razgledana, kajti le tako bo lahko spoznavala zdravstveno-socialno problematiko delovne organizacije, pritegnila k reševanju problemov delavce ter odgovorne strokovne službe in druge dejavnike. Zato je povsem razumljiv njihov predlog za usmerjeno izobraževanje na višji šoli za to področje: dvoletnemu izobraževanju naj bi sledilo enoletno usposabljanje (pripravnništvo), zatem pa še enoletna specializacija s področja medicine dela.

Za desetletno bero izkušenj in znanj, ki jih Inštitut za medicino dela, prometa in športa namenja učinkovitejšemu varstvu delavcev, izrekamo ob tej priložnosti priznanje. Ocena dosedanjega dela je spodbudna. Znanja in spoznanja se v praksi preskušajo, preverjajo, dopolnjujejo — in rojevajo se nove ideje, novo delo in novi uspehi.

Janez Strajnar,
Delo in zdravje. Bilten Sekcije
za medicino dela Slovenskega
zdravniškega društva 4 (1981), 8:4.

DOVOLJENO JE BITI NEKAJ VEČ KOT DRUGI, NI PA DOVOLJENO HOTETI BITI NEKAJ VEČ

Robert Musil