

Przewlekłe choroby układu oddechowego

Witold Bartosiewicz

Klinika Pneumonologii i Alergologii
Wieków Dziecięcego WUM

Przewlekłe choroby układu oddechowego

- Astma oskrzelowa (najczęstsza)
- Mukowiscidoza
- Dysplazja oskrzelowo-płucna
- Dyskinezja rzęsek
- Choroby śródmiąższowe
- Wady układu oddechowego

Badania dodatkowe w diagnostyce układu oddechowego

- Rtg klatki piersiowej
- CT
 - HRCT, spiralna, wirtualna bronchoskopia
- USG układu oddechowego
- Scyntygrafia perfuzyjna, inhalacyjna
- Inwazyjne
 - Bronchoskopia i bronchografia (BAL, BALF)
 - punkcja i biopsja opłucnej, płuca, (VATS)
- Badania krwi, plwociny indukowanej
 - immunologiczne (IgE całkowite i swoiste, ECP)
- Testy skórne „prick”
- OT Mantoux
- wymaz z nosa (eozynofilia)
- Badania czynnościowe układu oddechowego
 - testy prowokacyjne
 - rinomanometria

Metody oceny reakcji zapalnej w oskrzelach

- Bezpośrednie
 - biopsja błony śluzowej oskrzeli
 - płukanie oskrzelikowo-pęcherzykowe (BAL)
- Pośrednie
 - oznaczanie markerów zapalenia
 - we krwi obwodowej
 - w płwocinie
 - w moczu
 - w powietrzu wydychanym
 - badania czynnościowe układu oddechowego

Badania czynnościowe układu oddechowego

Konieczna współpraca z badanym dzieckiem

- Ocena krzywej przepływ-objętość
- Zmienność dobową PEF
- Testy odwracalności skurczu oskrzeli
- Badania drożności oskrzeli obwodowych
- Testy oceniające reaktywność oskrzeli
 - Testy prowokacyjne swoiste (alergeny)
 - Testy prowokacyjne nieswoiste (histamina, karbachol, metacholina)

Ocena tlenku azotu w powietrzu wydychanym

- Znamienny wzrost stężenia u chorych z astmą oskrzelową
- Dobry marker toczącego się zapalenia
- Monitorowanie skuteczności leczenia przeciwzapalnego (leczenie GKS zmniejsza poziom NO)
- Monitorowanie zaostrzeń astmy (dobry, wczesny marker zaostrzenia)

Dysplazja oskrzelowo- płucna

- Rozpoznanie
 - Wysokie stężenia tlenu
 - Ciśnienia w drogach oddechowych
 - Czas
- Zapobieganie
- Leczenie

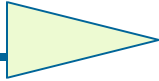

RDS – Respiratory Distress Syndrome



Mukowiscydoza, zwłóknienie torbielowate (cystis fibrosis)

- Najczęstsza choroba genetycznie uwarunkowana rasy białej
- Występowanie w Europie 1:2500-1:3500 urodzeń, nosicielstwo 1:25
- Dysfunkcja lub brak białka CFTR (cystis fibrosis transmembrane conductance regulator), pełniącego rolę kanału chlorkowego
- Gen kodujący białko CFTR– ramię długie chromosomu 7
- Dziedziczenie AR
- Najczęstsza mutacja Δ F508, opisanych 900 mutacji

Mukowiscydoza-patogeneza

- Zaburzenia transportu jonowego w kom. nabłonka błon śluzowych –
↑ absorpcji Na^+ , ↓ wydzielania Cl^- 
↑ lepkości śluzu, zaburzenia klirensu śluzowo-rzęskowego  obturacja oskrzeli, kolonizacja patologiczną florą bakteryjną (Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia, Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae)

Mukowiscidoza

Objawy z układu oddechowego:

- kaszel, męczący, z tow. wymiotami, krwioplucie
- Nawracające infekcje dolnych dróg oddechowych, obturacja oskrzeli
- Obustronne rozstrzenie oskrzeli
- Cechy niewydolności oddechowej
- Zapalenie zatok obocznych nosa, polipy

Mukowiscidoza

- Inne:
 - niedrożność smółkowa
 - Obfite cuchnące stolce
 - Zespół zaburzeń wchłaniania
 - Niedobór masy ciała i wysokości
 - Wypadanie odbytu
 - Marskość żółciowa wątroby

ROZPOZNANIE MUKOWISCYDOZY

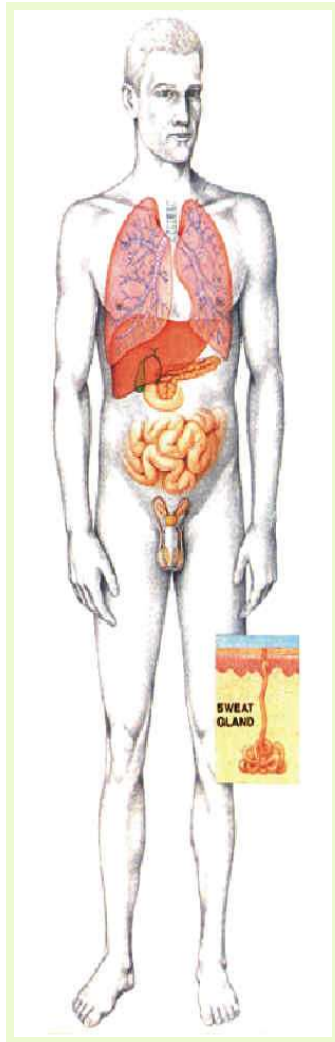
- 1940 – autopsja
- 1960 – oznaczanie stężenia chlorków w pocie (złoty standard)
- 1990 – badania genetyczne

Mukowiscidoza

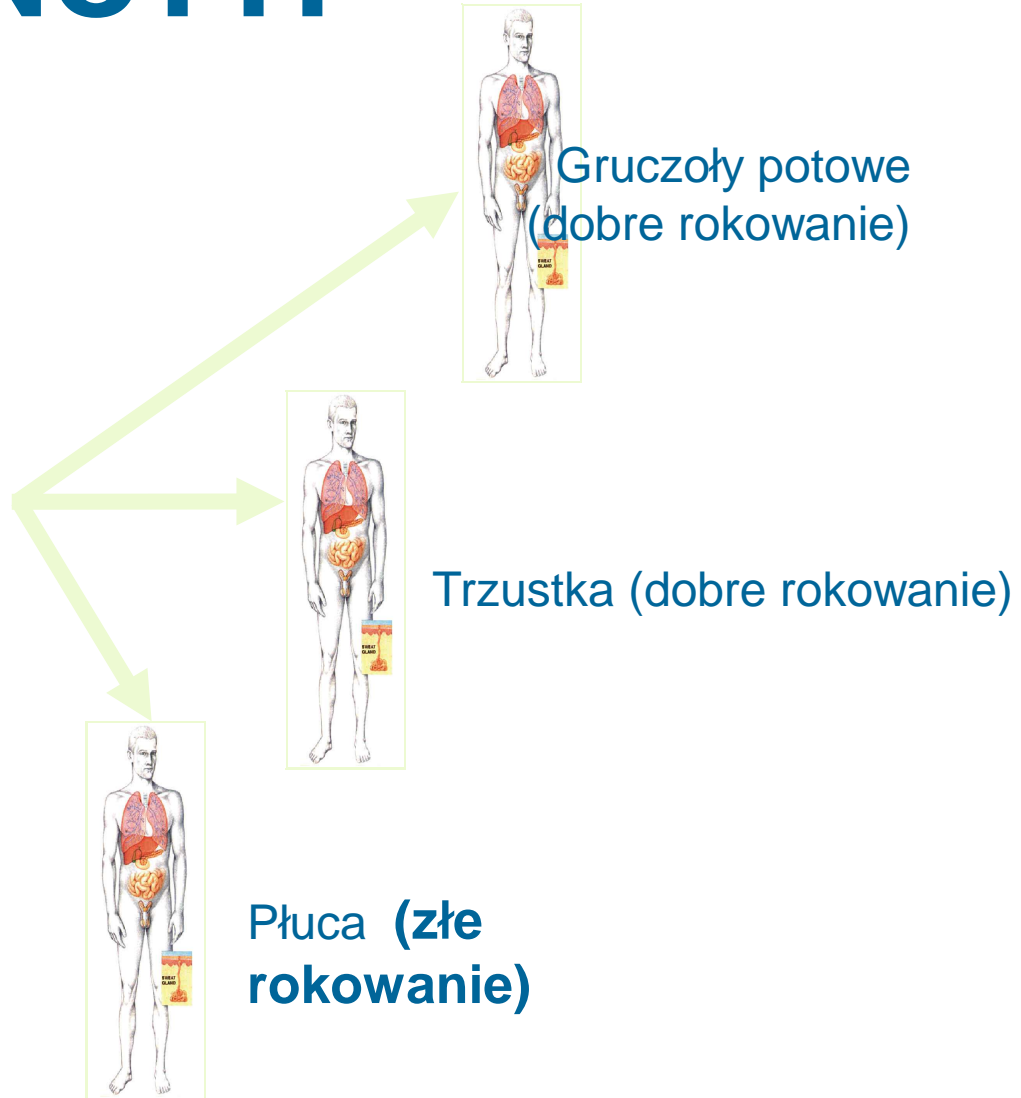
Kryteria diagnostyczne wg ERS:

- Typowe objawy choroby/ występowanie choroby u rodzeństwa/ dodatni wynik screeningu noworodkowego **PLUS**
- Dowód dysfunkcji CFTR: podwyższone stężenie chlorków w pocie/ stwierdzenie mutacji/ nieprawidłowy wynik potencjałów w nosie

KORELACJA GENOTYP- FENOTYP



Genotyp



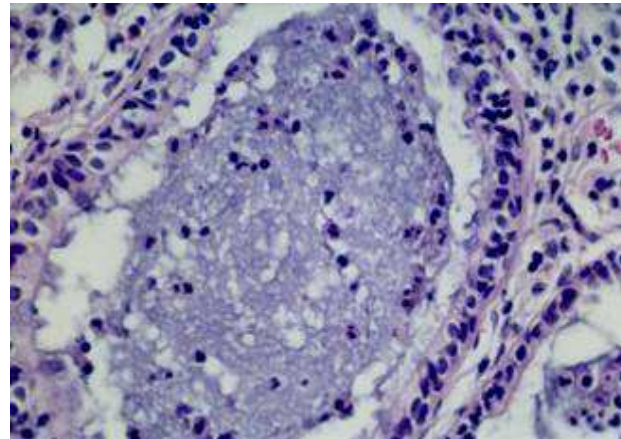
Welsh and Smith. *Sci Am.* 1995;273:52-59.

PATOFIZJOLOGIA ZMIAN PŁUCNYCH W MUKOWISCYDOZIE

Patologiczny gen

Środowisko

- Dysfunkcja genu CFTR
- Gęsty śluz
- Zaburzone oczyszczanie dróg oddechowych
- Zakażenie
- Zapalenie



Patofizjologia zmian płucnych w mukowiscydozie

- Przewlekłe zakażenia bakteryjne
- Granulocyty \square , Elastaza \square , IL-8 \square , IL -10 \square , zaburzenia układu proteazy-antyproteazy
- Zaburzenia odżywienia- \square wzrost i rozwój płuc, odporność \square
- Czynniki zewnętrzne (np. bierne palenie tytoniu)

ZAJĘCIE PŁUC-OBJAWY WSTĘPNE

- Płuca normalne przy urodzeniu (?)
- Zwiększenie ilości wydzieliny po 1 miesiącu życia
- Objawy z układu oddechowego u 50% do 3 miesiąca życia
- Przerost gruczołów śluzowych
- Objawy obturacji dróg oddechowych
- Rozstrzenia oskrzeli u 80% pacjentów przed 3 rokiem życia

Mukowiscydoza

- Ocena chlorków w pocie $N < 60$ mEq/l (40-60 mEq/l – tzw. szara strefa, konieczne powtórzenie)
- Ocena różnicy potencjałów w nosie: u chorych z CF
 - Niższa (bardziej ujemna) różnica potencjałów elektrycznych
 - Większe dodatnie wychylenie po stymulacji bł śluzowej nosa amiloridem (bloker kanału sodowego)
 - Brak ujemnego wychylenia po stymulacji CFTR niskochlorkowym roztworem izoprenaliny
- Badanie genetyczne mutacja w obu allelach (potwierdza, nie wyklucza rozpoznania)

Mukowiscydoza

Inne badania:

- Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki (objaw charakterystyczny ale niespecyficzny) – ocena stolca, ocena antropometryczna (zaburzenia wchłaniania wit. ADEK)
- Tomografia komputerowa:
 - Zatoki – pansinusitis, polipy bł. śluzowej
 - płuca (TKWR)- rozstrzenie oskrzeli
 - j. brzuszna (marskość wątroby) + USG
- Bronchoskopia, BAL – cechy zapalenia – naciek z neutrofilów, posiew – typowe dla CF bakterie
- Azoospermia u mężczyzn

Mukowiscidoza

- Spirometria – ocena długoterminowa FEV1
- OGTT – niedobór insuliny
- Hiperkatabolizm (↓IGF)
- Densytometria Osteopenia 2/3 chorych (gęstość kości poniżej 1-2,5 SD zdrowego człowieka), osteoporoza 1/4 chorych (< -2,5 SD)

Mukowiscydoza -leczenie

Złożone

- **Antybiotykoterapia** (w tym nebulizacje – gentamycyna, kolistyna, tobramycyna), przewlekłe stosowanie antybiotyków makrolidowych (klarytromycyna, azytromycyna-działanie p-bakteryjne i immunomodulujące)
- **Mukolityki, mukokinetyki** (doustnie, wziewnie), stosowanie r-DNAzy, roztwory soli hipertonicznej
- **Fizykoterapia**
- **Prawidłowe odżywianie chorych** (dieta wysokotłuszczowa, wysokokaloryczna witaminy ADEK)
Wczesna diagnostyka niewydolności trzustki (suplementacja enzymów)

POWIKŁANIA PŁUCNE MUKOWISCYDOZY

- Rozstrzenia oskrzeli
- Niedodma 5-50%
- Odma 5-8% □ 16-19%
- ABPA 1-23%
- Zakażenie prątkami atypowymi rzadkie
- Serce płucne wszyscy?
- Krwotoki płucne dorośli 10%

GÓRNE DROGI ODDECHOWE

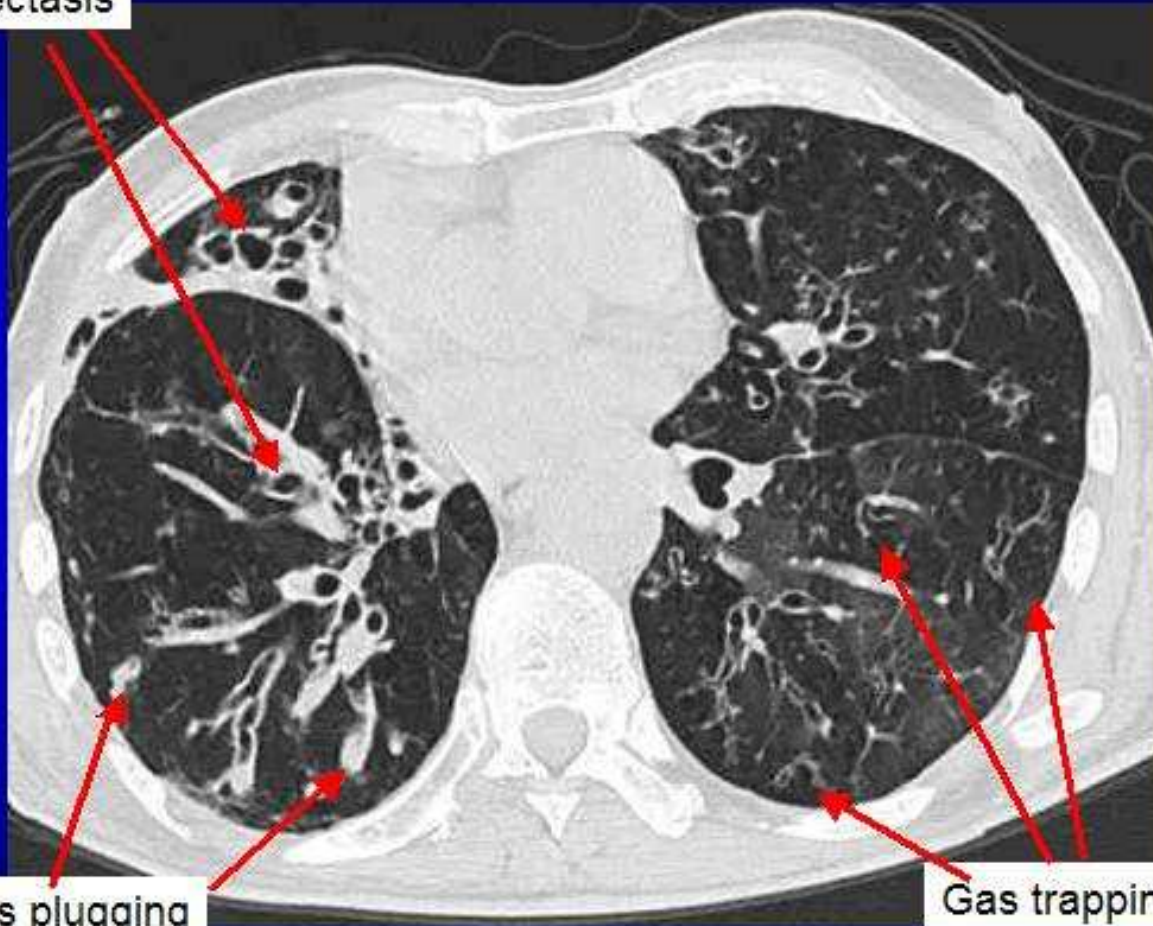
- Uszy
 - Zapalenie, ubytki słuchu
- Polipy nosa 6-48%
 - Zaburzenia węchu
- Zapalenia zatok
 - Zapalenie wszystkich zatok obocznych nosa
 - 100%
 - Niedorozwój zatok czołowych 36%

Mukowiscydoza TK



Imaging

Bronchiectasis



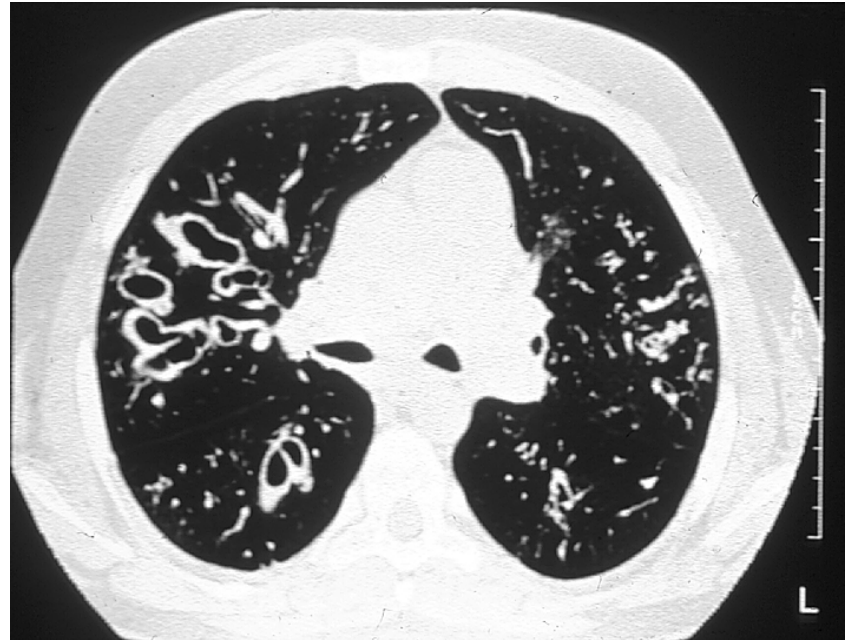
Mucus plugging

Gas trapping

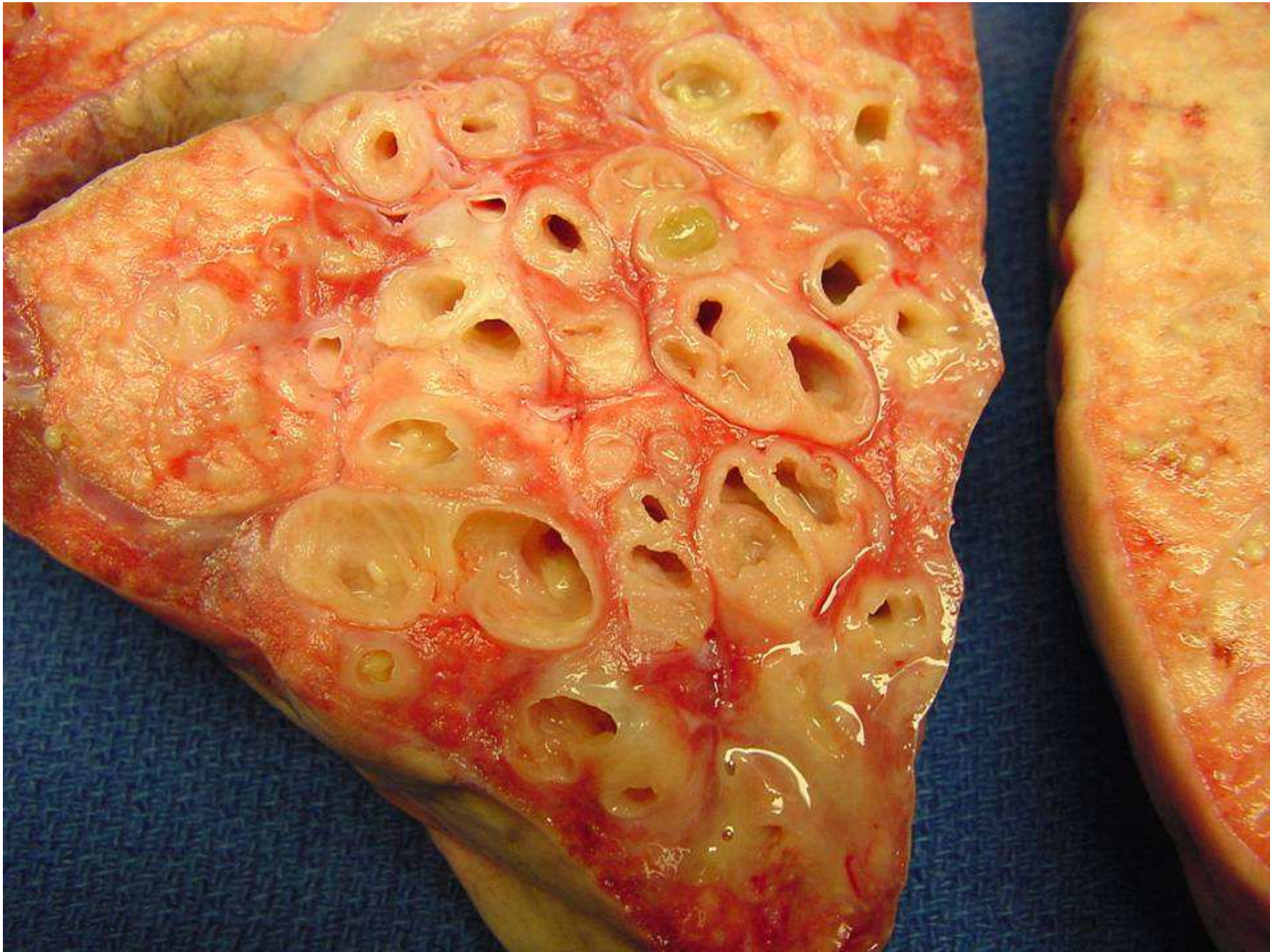
Jane Davies

STADIUM KOŃCOWE CHOROBY

- **FEV1 < 30%**
- **PaO2 < 55
mmHg**
- **PaCO2 > 50 mm
Hg**



NEJM 1992; 326: 1187-91



Zaburzenia czynności i budowy rzęsek

Wrodzone: (PCD)

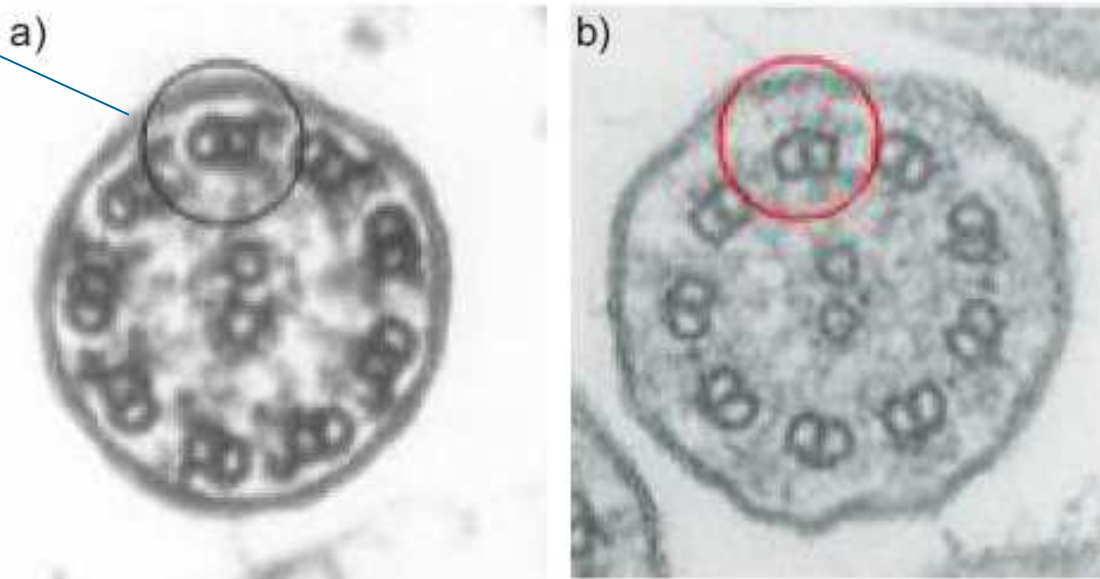
- **Zespół Kartagenera** (odwrócenie trzewi, niedorozwój zatok czołowych, przewlekłe zapalenie zatok obocznych nosa, rozstrzenie oskrzeli) 50% przypadków
- **Zespół nieruchomych rzęsek**
- **Zaburzenia orientacji rzęsek**

Wtórne/nabyte:

- **W przewlekłych schorzeniach dróg oddechowych**

Pierwotna dyskinezia rzęsek (PCD)

Mikrotubule zewnętrzne połączone wewnętrznymi i zewnętrznymi ramionami dyneinowymi



Eur Respir Mon, 2006, 37, 291–313.

T. Ferko^{*,#}, H.M. Mitchison[¶], C. O'Callaghan⁺, M. Leigh[§], J. Carson^{§,f}, H. Lie^{**}, D. Rosenbluth^{**},
S.L. Brody^{**}

Pierwotna dyskinezja rzęsek (PCD)

- Dziedziczenie AR
- Występowanie – rasa kaukaska 1:25000
- Zaburzenia ultrastruktury rzęsek

95% ramiona dyneinowe: brak/skrócenie
zewnątrznych/wewnętrznych ramion

72% szprychy promieniste: brak

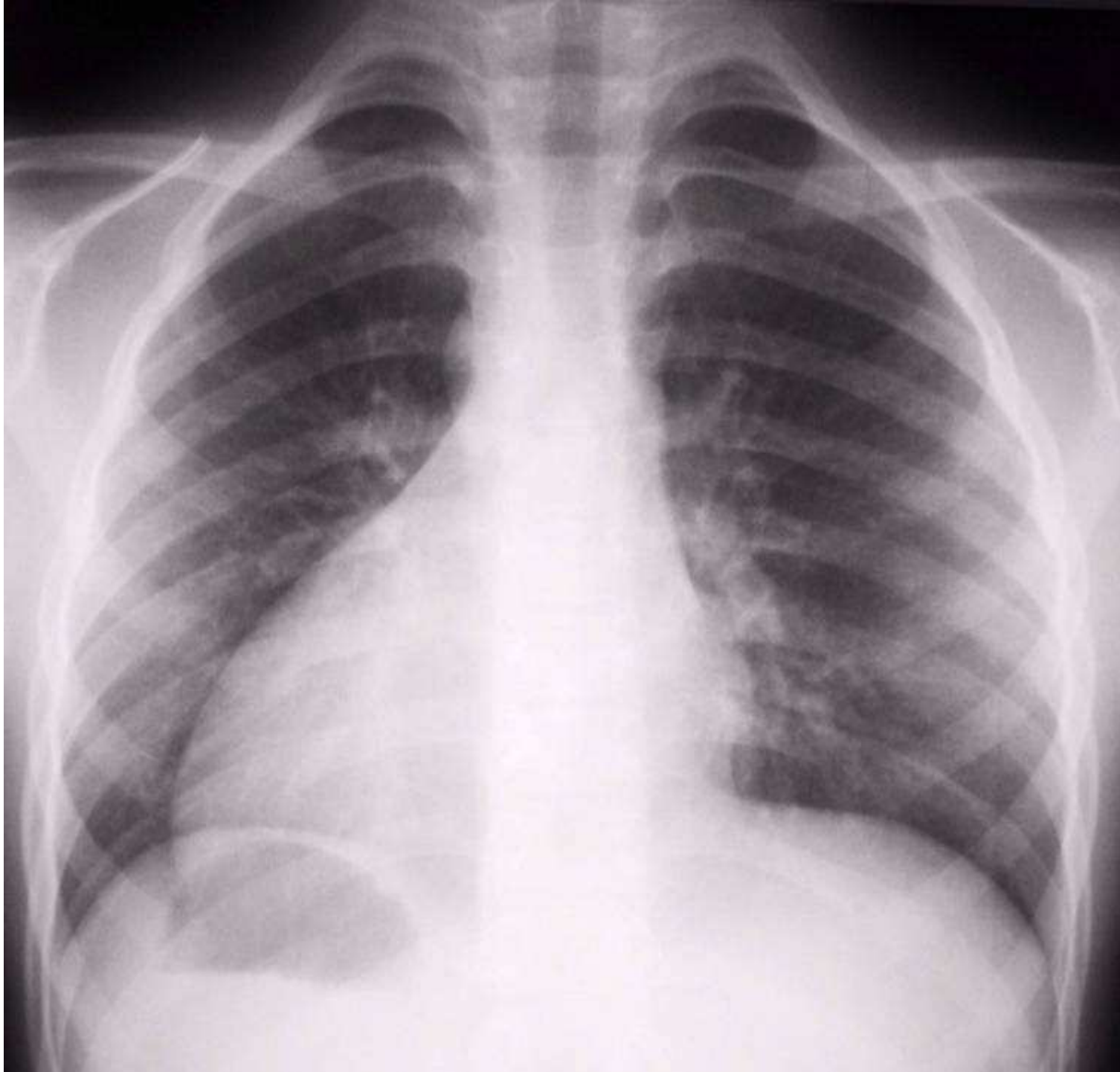
31% mikrotubule: brak/defekt

całkowity brak rzęsek

zaburzenia czynności-prawidłowa ultrastruktura

Pierwotna dyskinezja rzęsek (PCD)

- Objawy kliniczne:
 - Nawracające infekcje dolnych dróg oddechowych/ obturacja oskrzeli
 - Przewlekłe zapalenie zatok obocznych nosa
 - Nawracające/przewlekłe wysiękowe zapalenie ucha środkowego
 - Rozstrzenie oskrzeli/przewlekłe zakażenia bakteryjne (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*)
 - Niepłodność (M>K)



Pierwotna dyskinezja rzęsek (PCD)

- Diagnostyka:

- Ocena rzęsek w mikroskopie świetlnym/ocena ultrastruktury w mikroskopie elektronowym – materiał spod małżowiny nosowej dolnej, środkowej, z rozwidlenia tchawicy
- Hodowla rzęsek
- Ocena NO w nosie (bardzo niskie wartości < 100 ppb)
- Badania czynnościowe układu oddechowego, ocena stopnia obturacji oskrzeli, brak odwracalności obturacji
- TKWR – rozstrzenie oskrzeli zwykle obustronne
- Bronchoskopia – przewlekły stan zapalny oskrzeli

Pierwotna dyskinezja rzęsek (PCD)

Leczenie:

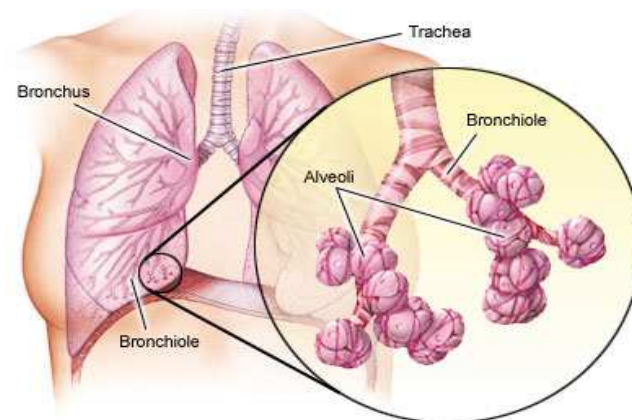
- Fizykoterapia: oklepywanie, drenaż ułożeniowy
- Mukolityki
- Przy zaostrzeniach konieczna antybiotykoterapia
- ! Nie stosować leków przeciwkaszlowych

DEFINICJA

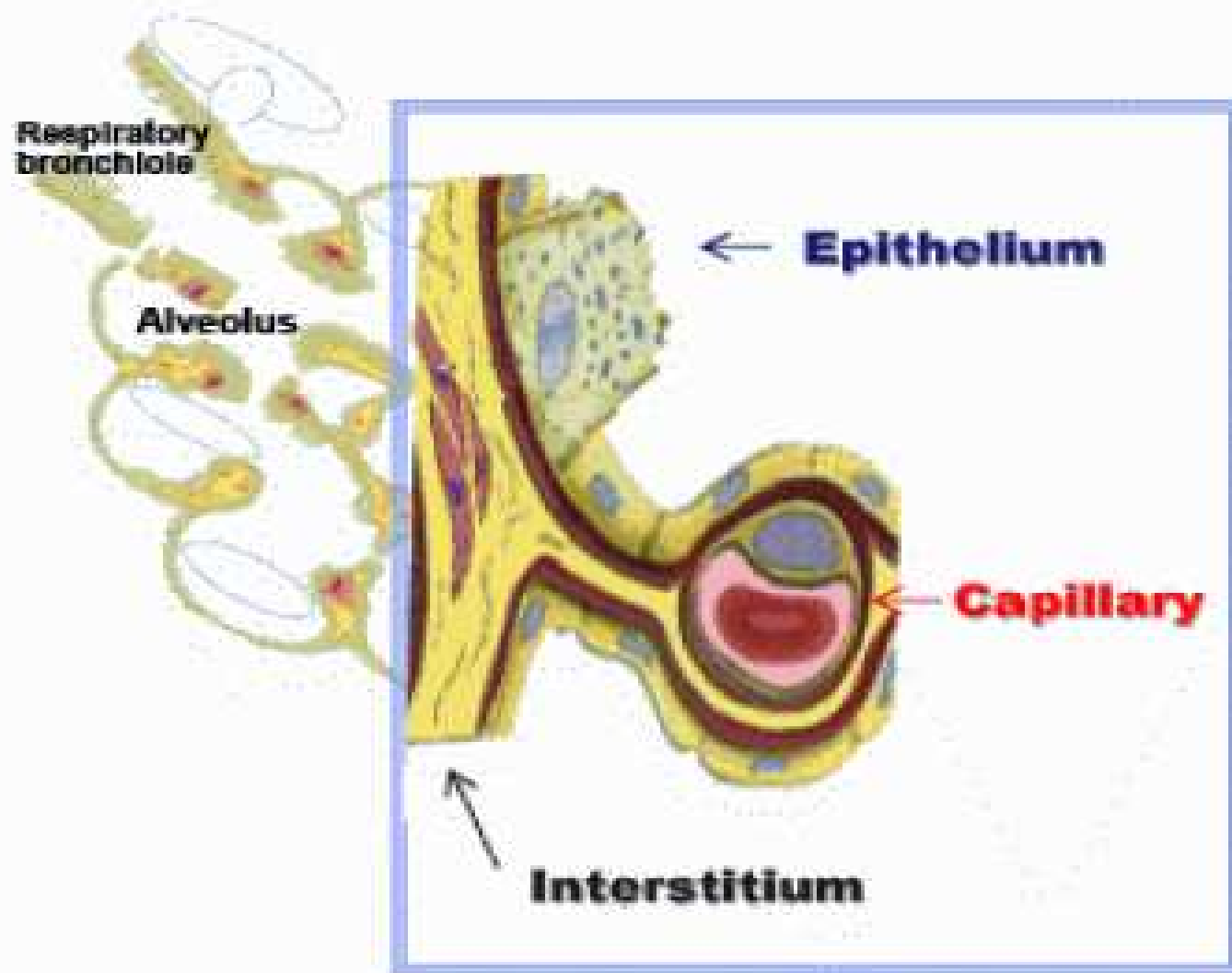
Choroby śródmiąższowe płuc to heterogenna grupa schorzeń o podoстрыm lub przewlekłym przebiegu objawiających się dusznością, rozszianymi obustronnymi zmianami w obrazie radiologicznym oraz zaburzeniami wentylacji typu restrykcyjnego.

Choroba śródmiąższowa płuc – rozsziana choroba płuc

zajęta struktura pęcherzyka płucnego ale
także końcowy odcinek dróg
przewodzących - oskrzeliki końcowe stąd
objawy charakterystyczne dla chorób
śródmiąższowych jak również
obturacyjnych



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.



Clement *et al.* *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010, **5**:22
<http://www.orphandis.com/content/5/1/22>

KLASYFIKACJA

Śródmiąższowe choroby płuc u dzieci o znanej etiologii

Śródmiąższowe choroby płuc u dzieci o nieznanej etiologii

Śródmiąższowe choroby płuc wieku niemowlęcego

KLASYFIKACJA

Śródmiąższowe choroby płuc u dzieci o znanej etiologii

- Zakażenia i ich następstwa: wirusowe (*np. cytomegalowirus, adenowirus*), bakteryjne (*M. pneumoniae, L. pneumophila*), grzybicze (*P. jiroveci*), pasożytnicze
- Inhalacje substancji toksycznych i pyłów organicznych: *np. alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych*
- Zmiany po radioterapii
- Reakcje polekowe
- Zespoły aspiracyjne

KLASYFIKACJA

Śródmiąższowe choroby płuc u dzieci o nieznannej etiologii

Pierwotne choroby płuc

- Idiopatyczne śródmiąższowe zapalenia płuc
- Samoistne włóknienie płuc (*idiopathic pulmonary fibrosis IPF*)
- Niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (*nonspecific interstitial pneumonitis, NSIP*)
- Złuszczające zapalenie płuc (*desquamative interstitial pneumonitis, DIP*)
- Ostre śródmiąższowe zapalenie płuc (*acute interstitial pneumonitis, AIP*)
- Kryptogenne zapalenie płuc (*cryptogenic organizing pneumonitis, COP*)
- Limfocytarne zapalenie płuc (*lymphocytic interstitial pneumonitis, LIP*)

KLASYFIKACJA

Śródmiąższowe choroby płuc u dzieci o nieznannej etiologii

Pierwotne choroby płuc cd.

- Samoistna hemosyderoza płucna
- Eozynofilie płucne
- Zarostowe zapalenie oskrzelików
- Proteinoza płucna
- Kamica pęcherzyków płucnych

KLASYFIKACJA

Śródmiąższowe choroby płuc u dzieci o nieznannej etiologii

Choroby ogólnoustrojowe z zajęciem płuc

Choroby tkanki łącznej

Zapalenia naczyń

Histiocytoza z komórek Langerhansa

Sarkoidoza

Choroby nowotworowe

Choroby skórno-nerwowe

Nieswoiste zapalenia jelit i choroby wątroby

KLASYFIKACJA

Śródmiąższowe choroby płuc wieku niemowlęcego

Hyperplazja komórek neuroendokrynych (przetrwałe tachypnoe)

Grudkowe zapalenie oskrzelików

Komórkowe śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych

Ostre idiopatyczne krwawienie pęcherzykowe

Przewlekłe zapalenie pęcherzyków płucnych

Idiopatyczne włóknienie śródmiąższowe

Rodzinne złuszczone zapalenie pęcherzyków płucnych

Zaburzenia metabolizmu surfaktantu

Objawy

Tachypnoe 80%

Kaszel 75%

Brak przyrostu masy ciała - 37%

Gorączka o niejasnej etiologii > 30%

Męczenie podczas jedzenia, ubytek masy
ciała

Świszczący oddech 20%

Badanie przedmiotowe

Trzeszczenia 44% - 60%

Tachypnoe, zaciąganie m-żebrzy

Sinica (w spoczynku i wysiłku)
28%

Palce pałeczkowate 13%

Objawy pozapłucne (zajęcie stawów, wysypki skórne, nawracające gorączki – kolagenozy, zapalenia naczyń)

Diagnostyka chorób śródmiąższowych

Wywiad i badanie przedmiotowe

Nieinwazyjne badania dodatkowe (NBD)

Saturacja

- spoczynkowa
- wysiłkowa

Badania czynnościowe układu oddechowego

- spirometria
- pletyzmografia
- DLCO
- gazometria

Badania obrazowe

- zdjęcie przeglądowe
- TKWR
- rtg przetyku z kontrastem
- scyntygrafia płuc

Diagnostyka chorób śródmiąższowych

Wywiad i badanie przedmiotowe

Nieinwazyjne badania dodatkowe cd.

Inne NBD

- EKG i ECHO serca
- pH metria
- posiewy mikrobiologiczne
- diagnostyka serologiczna infekcji
- precypityny (AZPP)
- niedobory odporności (**HIV!!**)
- ANCA, AGBM Ab
- diagnostyka kolagenoz
- ACE

Diagnostyka chorób śródmiąższowych

Inwazyjne badania dodatkowe (IBD)

BAL

Biopsja płuca

Inne IBD

cewnikowanie serca

Badania dodatkowe

Biopsja płuca- złoty standard rozpoznawania chorób śródmiąższowych

- ◆ Torakoskopia
- ◆ Otwarta biopsja płuca
- ◆ Biopsja przez ścianę klatki piersiowej
- ◆ Biopsja przezoskrzelowa

Leczenie

Nie ma standardów leczenia chorób śródmiażdżowych u dzieci

- ◆ Kortykosteroidy doustnie, dożylnie, pulsy, wziewnie
- ◆ Cyklofosfamid
- ◆ Azatiopryna
- ◆ Hydroksychlorochina
- ◆ Metotreksat
- ◆ Cyklosporyna A
- ◆ Przeszczepy płuc i płuc i serca

Leczenie

- ◆ **Proteinoza pęcherzykowa-** płukanie całych płuc, GM CSF
- ◆ **Hemosyderoza-** dieta bezmleczna, bezglutenowa
- ◆ **AZPP-** eliminacja alergenu, kortykosteroidy
- ◆ **GERD-** blokery pompy protonowej
- ◆ **Histiocytoza z komórek Langerhansa-** chemioterapia
- ◆ **Ziarniniakowatość Wegenera-** kortykosteriody + cyklofosfamid