# Česká společnost dětské pneumologie ČLS JEP

Non-CF bronchiektázie u dětí

# Obvyklý postup pro diagnostiku a léčbu

Autoři: MUDr. Jana Tuková PhD.

Oponenti: Prof. MUDr. Petr Pohunek CSc., MUDr. Tamara Svobodová, CSc.

**Úvod**

V posledních letech narůstá povědomí o chronickém postižení respiračního systému dětí i dospívajících spojeném s rozvojem bronchiektázií. Jedná se o heterogenní skupinu onemocnění spojenou celosvětově s vysokou morbiditou i vyšší mortalitou1. Do této skupiny nepatří bronchiektázie vzniklé v rámci cystické fibrózy, neboť vyžadují specifický diagnostický i terapeutický přístup. Non-CF bronchiektázie jsou tedy definovány jako **bronchiektázie bez přítomnosti cystické fibrózy**. Jejich časné rozpoznání i léčba mohou významně zamezit progresi postižení respiračního systému, a tím i příznivě ovlivnit prognózu dítěte**2**.

**Definice, terminologie**

V současnosti termín non-CF bronchiektázie u dětí označuje **klinický syndrom** sestávající z chronických respiračních příznaků a průkazu bronchiektázií pomocí výpočetní tomografie hrudníku. Stav je charakterizován trvalou nebo opakující se přítomností chronického, převážně vlhkého či produktivního kašle. Základním klinickým příznakem bronchiektázií je protrahovaný vlhký/produktivní kašel trvající déle než 4 týdny. Tento kašel přetrvává navzdory terapii antibiotiky podávané 4 týdny nebo sice mizí po 2 až 4 týdnech podávání antibiotické terapie a splňuje tak kritéria protrahované bakteriální bronchitidy, ale objevuje se v této podobě více než 3× za rok1. Diagnóza je potvrzena průkazem bronchiektázií vhodnou zobrazovací metodou s použitím pediatrické normy (viz níže). Přestože se obvykle jedná o trvalé postižení bronchiálního stromu, podle novějších studií mohou být mírné bronchiektázie při časném zahájení léčby **reverzibilní** a pravděpodobně u některých onemocnění i **preventabilní2**.

**Epidemiologie**

Non-CF bronchiektázie byly dlouhou dobu opomíjeným respiračním postižením. Jejich zvyšující se záchyt v posledních letech souvisí jednoznačně s narůstajícím povědomí o tomto klinickém syndromu. Výskyt non-CF bronchiektázií významně závisí na socioekonomické situaci v dané oblasti. V prosperujících zemích světa dosahuje obecně incidence velmi nízkých hodnot kolem 0,2-2,3/100 000 a má klesající tendenci3. Nápadně vyšší incidence non-CF bronchiektázií je patrná u sociálně znevýhodněných skupin obyvatel prosperujících zemí (např. u domorodého obyvatelstva v rozmezí 15-735/100 000)4. Aktuálně zcela chybí epidemiologické údaje o incidenci non-CF bronchiektázií v rozvojových státech. V České republice nebyla prevalence non-CF bronchiektázií u dětí dosud systematicky zkoumána.

**Etiologie a patogeneze**

Rozvoj bronchiektazií může být následkem řady vlivů vedoucích k chronické bakteriální kolonizaci dýchacích cest, narušení mukociliární clearance s hromaděním sekretů a k rozvoji chronického zánětu, který dále poškozuje stěnu dýchacích cest. Významnou součást procesu představuje potlačení místní obranyschopnosti. Mezi nejčastější bakteriální patogeny patří *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis*, u rozsáhlého postižení bronchiálního stromu je potřeba myslet na možnost infekce *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* a dalšími rezistentní kmeny, netuberkulózními mykobakterii, kmeny *Staphylococcus aureus* nebo Aspergillus spp5.

Vzácně mohou být bronchiektazie součástí vrozených abnormalit bronchiálního stromu. Obvykle jsou však důsledkem chronického onemocnění respiračního systému, opakovaných aspirací, vrozené nebo získané imunodeficience. V řadě případů se bronchiektázie rozvinou v rámci závažných či opakovaných infekcí dolních dýchacích cest a plicního parenchymu (viz tab. 1).

Tab. 1 Příčiny rozvoje non-CF bronchiektázií u dětí (volně upraveno dle Changové et al.1)

|  |  |
| --- | --- |
| Vrozené abnormity dýchacích cest | Williamsů - Campbellův syndromMounierův – Kuhnův syndrom |
| Postinfekční - závažné či opakované infekce dolních cest dýchacích a plic | Tuberkulóza i mykobakteriózyPertuseVirové – adenoviry, influenza, spalničky Bakteriální – *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus,* *Pseudomonas aeruginosa* Mykotické – Aspergillus spp. |
| Imunodeficience | Vrozené i získanéProtilátkové, buněčné i kombinované |
| Jiná chronická respirační onemocnění provázená zhoršenou clearance | Primární ciliární dyskinezeVzácně asthma bronchiale (při nedostatečné kontrole nad onemocněním) |
| Aspirace | Gastroesofageální refluxPoruchy polykáníLaryngeální rozštěpTracheoesofageální píštěl |
| Postobstrukční  | LymfadenopatieCévní prstenecVrozená či získaná stenóza bronchuAspirace cizího tělesa |
| Nespecifické střevní záněty |  |
| Systémové onemocnění pojiva | SklerodermieEhlersův-Danlosův syndromMarfanův syndrom |
| Alergická bronchopulmonální aspergilóza (hypersenzitivní pneumonitida) |  |
| Inhalace toxických látek |  |
| Idiopatické |  |

**Klinické projevy**

Kromě výše popsaného chronického či rekurentního kašle mohou být u některých dětí patrné pískoty nebo známky reverzibilní bronchiální obstrukce. V popředí projevů mohou být opakující se pneumonie. U pokročilejších forem onemocnění se rozvíjí únava, námahová či klidová dušnost, neprospívání, hemoptýza, paličkovité prsty a klinické i spirometrické známky bronchiální obstrukce1.

**Akutní exacerbace** bývá provázena nárůstem frekvence a intenzity kašle, u expektorujících dětí i zvýšeným objemem sputa či změnou jeho charakteru (purulentní, vzácně s příměsí krve). Podle nové definice Evropské respirační společnosti (ERS) mají být tyto změny pozorovány déle než 3 dny. V případě rozvoje dušnosti či hypoxie je exacerbace považována za těžkou6. Dalšími projevy mohou být i zvýšená tělesná teplota, případně bolest na hrudi či hemoptýza.

**Diagnostika a diferenciální diagnostika**

*Diagnostika bronchiektázií*

Základním předpokladem stanovení diagnózy bronchiektázií u dětí je **znalost typických klinických příznaků** a včasné zvážení diagnózy bronchiektázií.

V **anamnéze** pátráme po opakovaných či závažně probíhajících infekcích dolních dýchacích cest a plicního parenchymu (nekrotizující pneumonie, adenovirové infekce, pertuse, tuberkulóza), možných projevech aspirací (např. porucha polykání stravy či slin, regurgitace žaludečního obsahu), inhalaci dráždivých či toxických látek (expozice cigaretovému kouři, otevřenému topeništi apod.). Protrahovaný kašel ve spojení s průkazem bronchiální hyperreaktivity může snadno imponovat jako průduškové astma. Naopak těžké nebo dlouhodobě neléčené asthma bronchiale může vzácně vést v dospělosti k rozvoji bronchiektazií7.

**Fyzikální nález** může být zcela fyziologický, jindy jsou patrné smíšené či exspirační chropy a vrzoty, příp. pískoty, v rámci postižení přilehlých bronchiolů lze někdy zachytit i smíšené chrůpky. Při velmi vazkém sekretu může být poslechový nález němý. Zhodnotit je proto třeba vždy i dechový vzor, který v některých případech odhalí mělčí dýchání či usilovný aktivní výdech. Vždy by měla být posouzena růstová i hmotnostní křivka i event. přítomnost paličkovitých prstů.

Dalším krokem je potvrzení zvažované diagnózy **zobrazovací metodou**. V současnosti je základním diagnostickým nástrojem výpočetní tomografie plic ve spirálním modu s rekonstrukcí ve vysokém rozlišení (HRCT) (tab. 2), na kterém hodnotíme především bronchoarteriální poměr. Jedná se o poměr vnitřního průměru bronchu ku vnějšímu průměru přilehlé artérie v příčném průřezu. Zatímco u dospělých jedinců je za hranici považován poměr 1, u dětí se tato hranice zpřísnila na 0,86. Tento krok vychází z nálezů fyziologického bronchoarteriálního průměru u dětí ve věku 0-5 let v rozmezí 0,49- 0,588.

Dilatované bronchy, někdy se ztluštělou stěnou, nabývají vzhledu pečetního prstenu. Při zachycení podélného průběhu bronchu pak chybí přirozené zužování – tzv. příznak kolejnice. Bronchy mohou být patrné i periferně poblíž pleury. **Skiagram hrudníku** má nízkou senzitivitu k zachycení mírnějších forem i k upřesnění rozsahu bronchiektázií. Mezi úskalí radiologické diagnostiky bronchiektázií patří závislost nálezu na CT protokolu. Obraz závisí na intenzitě nádechu. Optimální je standardizované CT vyšetření při současné kontrole ventilace spirometrem1. Hodnocení bronchiektázií by mělo proběhnout **mimo akutní onemocnění plicního parenchymu či exacerbaci.**

V posledních letech narůstá význam **kvantitativní magnetické rezonance** při hodnocení bronchiektázií. Řada pracovišť tuto zobrazovací metodu s absencí radiace využívá v dalším monitorování dynamiky onemocnění a přínosem jsou i informace o plicní hemodynamice a perfúzi.

Zcela jinou jednotkou s odlišnou patofyziologií i managementem jsou **trakční bronchiektázie** vzniklé tahem fibrotizované plicní tkáně u intersticiálního plicního procesu.

**Funkční plicní vyšetření** neprokáže u mírnějších či počínajících forem ventilační poruchu, je však důležitým nástrojem posouzení závažnosti a dynamiky onemocnění. U pokročilejších nálezů bývá zprvu patrná obstrukční porucha, která může následně přecházet ve smíšenou ventilační poruchu. Součástí funkčního vyšetření má být zhodnocení případné bronchiální hyperreaktivity pomocí bronchodilatačního testu.

**Flexibilní laryngotracheobronchoskopie (LTBS)** obvykle prokáže zánětlivé slizniční změny, někdy je možné odhalit tvarové změny bronchů typické pro bronchiektázie, pokud jsou v dohledu bronchoskopu. Odebírány jsou vzorky sekretu k mikrobiologickému vyšetření**.**  V **bronchoalveolární laváži** bývá popsán neutrofilní zánět. Významnou diagnostickou úlohu hraje LTBS u dětí, které nedokážou vykašlat sputum ke kultivačnímu vyšetření.

*Zjištění primární příčiny rozvoje bronchiektazií*

Vždy je třeba aktivně pátrat po primární příčině rozvoje bronchiektázií, neboť její nalezení může významně ovlivnit terapeutický postup. Specifickou terapii by vyžadovala například zjištěná imunodeficience nebo aspirační příhody. Již samotná lokalizace bronchiektázií může napovědět etiologii bronchiektázií (tab. 3). Spektrum provedených vyšetření musí být odvozeno od anamnestických dat, známých vlivů prostředí a epidemiologických souvislostí.

**Základní vyšetřovací panel by měl vždy zahrnovat (upraveno dle1, 6, 9):**

* Krevní obraz a diferenciální rozpočet leukocytů
* Základní biochemie (urea, kreatinin, ALT, AST, ionty, CRP)
* Imunoglobuliny IgA, IgM, IgE, IgG, event. podtřídy IgG, postvakcinační protilátky
* Potní test
* Funkční plicní vyšetření u spolupracujících dětí
* Mikrobiologické vyšetření sputa – mikroskopie + specifická kultivace (u neexpektorujících dětí indukované sputum, v závažných případech lze uvažovat o provedení LTBS)

**Rozšířený vyšetřovací panel u vybraných pacientů:**

* Flexibilní bronchoskopie s provedením bronchoalveolární laváže, nejlépe cíleně z postižených segmentů

Tuberkulinový test, vyšetření sputa event. vzorku sekretu dolních dýchacích cest na mykobakteriální infekci – mikroskopie + specifická kultivace

* Podrobnější imunologické vyšetření (komplement, poruchy funkce neutrofilů a další testy nejlépe ve spolupráci s dětským imunologem)
* Screening autoprotilátek
* Vyšetření k vyloučení primární ciliární dyskineze (screeningový dotazník. nazální FeNO, vysokorychlostní videomikroskopie, podle výsledků pak i elektronová mikroskopie, případně imunofluoresence)
* Vyšetření ke zhodnocení možných aspiračních příhod a gastroesofageální refluxu (jícnová impedance, vyšetření polykacího aktu, videofluoroskopie)

**Management a terapie bronchiektázií**

Včasná diagnostika a časné zahájení léčby může zabránit rozvoji bronchiektázií i u chorob běžně provázených jejich vznikem. V současnosti není k dispozici dostatek kontrolovaných studií zabývajících se managementem a terapií bronchiektázií u dětí a některé aktuální postupy jsou odvozeny ze studií u dospělých či ze zkušeností s dětmi s cystickou fibrózou. Cílem péče je omezení dalšího poškození dýchacích cest, dosažení co nejvyšší kvality života dítěte a jeho rozvoje, omezení exacerbací a prevence komplikací.

Základní pilíře léčby představují kontrola infekce pomocí antiinfekční léčby a podpora mukociliární clearance.

* Obecné doporučení: Důležité je omezit působení škodlivin na respirační trakt. Zcela nevhodné je pasivní či aktivní kouření cigaret, včetně elektronických cigaret či expozice produktům spalování (domácí topeniště na pevná paliva, oblasti s vysokým znečištěním ovzduší apod.).
* Kontrola infekce:
	1. Každé dítě s bronchiektáziemi (pokud vykašlává sputum) by mělo mít pravidelně provedenou **kultivaci sputa** v tříměsíčních intervalech10, podle závažnosti stavu i častěji. V případě **akutní exacerbace** je možno podat antibiotickou terapii cíleně podle známých kultivačních nálezů, při jejich absenci nejčastěji empiricky zahájíme terapii amoxicilinem s klavulanátem (obvyklá délka terapie min. 14 dní) a vždy odesíláme dostupné sputum ke kultivačnímu vyšetření. Možnou alternativou je i azitromycin.
	2. **Dlouhodobá antibiotická terapie** (podávána obvykle více než 6 měsíců) je doporučena dětem s častými exacerbacemi (>3 exacerbace ročně nebo více než 1 exacerbace s nutností hospitalizace ročně)6. Nejčastěji se používá makrolidové antibiotikum **azitromycin**. Kromě antibakteriální funkce se předpokládá i jeho imunomodulační a protizánětlivý efekt. Studie prokázaly nižší frekvenci akutních exacerbací, ale riziko nárůstu bakteriální rezistence, především u dětí s nižší compliance k léčbě. V současnosti se obvykle podává v dávce 10 mg/kg 3x týdně, event. 2x týdně. Alternativou k makrolidům je i preventivní podávání **sulfametoxazolu/trimetoprimu** či **amoxicilin/klavulanátu**,.
	3. Studie s inhalačním podáváním antibiotik u dětí s non-CF BE chybí, u dospělých snižují bakteriální nálož. Jasné místo mají u dětí i dospělých s prokázanou primoinfekcí nebo nově zachycenou reinfekcí *Pseudomonas aeruginosa6*. V případě nově zjištěného kultivačního nálezu této bakterie u dětí s BE se aktuálně doporučuje zahájit 2-týdenní kůru perorálním ciprofloxacinem následovanou 4 až 12 týdenní aplikací inhalačního antibiotika (tobramycin, colistin). U symptomatických dětí se zahajuje eradikace parenterálními antipseudomonádovými antibiotiky.
* Vakcinace: U osob s non-CF bronchiektáziemi je doporučeno očkování proti pneumokokům i sezónní vakcinace proti chřipce.
* Kontrola zánětu: Již byl zmíněn možný imunomodulační účinek azitromycinu. V praxi často nasazovaná terapie inhalačními kortikoidy (IK) obvykle nemá racionální zdůvodnění v přítomnosti neutrofilního zánětu. Inhalační kortikoidy nejsou vhodné k léčbě bronchiektázií a jejich použití je vyhrazeno pouze pro pacienty s bronchiektáziemi a prokázaným bronchiálním astmatem (nálezy svědčící pro zánětlivou odpověď 2. typu – zvýšené koncentrace oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu, vzestup eozinofilů v krvi či sputu, pozitivní terapeutická odpověď na léčbu IK). Systémově podávané kortikoidy jsou vyhrazeny pouze pro léčbu vzácné alergické bronchopulmonální aspergilózy.
* Inhalační bronchodilatační léčba: Bronchodilatancia nepodáváme rutinně, ale jsou důležitou úlevovou léčbou u dětí se spirometricky dokumentovanou pozitivní bronchodilatační odpovědí na inhalační beta2 agonisty či anticholinergika6.
* Dechová rehabilitace, mukoaktivní látky**:** Přestože chybí randomizované kontrolované studie prokazující efekt těchto postupů u dětí, standardní součástí terapie dětís non-CF bronchiektáziemi jsou léky i techniky zlepšující clearance dýchacích cest6. Expektorace je nejčastěji podporována inhalací hypertonického roztoku (obvykle 3-7% roztoku chloridu sodného). Vhodná koncentrace je volena individuálně podle tolerance, vyšší koncentrace obvykle hůře tolerují mladší děti. Možný rozvoj bronchospazmu lze zachytit spirometrií provedenou nejlépe před a po prvním podání nebulizovaného roztoku v plicní ambulanci, toleranci lze zvýšit preventivním podáváním inhalačního beta2 agonisty před aplikací hypertonického roztoku6. Použití rekombinantní lidské deoxyribonukleázy podávané osobám s cystickou fibrózou podle současných studií nelze u dětí s non-CF bronchiektáziemi doporučit. Efekt dalších mukoaktivních látek (acetylcystein, erdostein, ambroxol) je aktuálně u dětí s non-CF bronchiektaziemi předmětem studií.

 Po inhalaci následuje dechová rehabilitace. Zkušený fyzioterapeut zvolí adekvátně klinickému stavu i schopnostem dítěte vhodnou očišťovací techniku. Lze využít aktivní dechovou fyzioterapii bez dechových pomůcek i dechové trenažéry, případně s variabilním odporem.

**Dlouhodobá péče o dítě s bronchiektáziemi a terapie komorbidit**

Dítě s diagnózou bronchiektázií patří do péče dětského pneumologa a v intervalu minimálně každých 3 až 6 měsíců by mělo projít funkčním plicním vyšetřením (u spolupracujících dětí), kontrolním mikrobiologickým zhodnocením sputa (u osob schopných expektorace) a měřením periferní saturace hemoglobinu kyslíkem pulzním oxymetrem. Diagnostiku je třeba zaměřit nejen na vlastní etiologii bronchiektázií, ale i na včasný záchyt případných komorbit, mimo jiné asthma bronchiale, refluxní choroby jícnu a žaludku, syndromu spánkové apnoe či poruchy výživy6. Rozhodnutí o provedení kontrolního CT hrudníku je třeba u každého dítěte posoudit individuálně se zvážením případného přínosu a rizika radiační zátěže. U dětí se závažnějším průběhem je CT důležitým nástrojem monitorace vývoje plicního nálezu. V monitorování lze využít protokoly s nižší dávkou záření (low-dose CT). V případě těžšího průběhu je vhodné monitorovat i případný dopad na kardiovaskulární systém, vznik plicní hypertenze a rozvoj cor pulmonale.

**Závěr**

Klinickému syndromu spojenému s bronchiektáziemi u dětí se dostává v posledních letech oprávněné pozornosti. Časný záchyt a správný postup v diagnostice a terapii zlepšuje dlouhodobou prognózu dítěte. Objevují se první studie hodnotící diagnostické a terapeutické postupy dětí a s tím související i klinická doporučení zahraničních odborných společností. Lze předpokládat, že v dohledné době přibude řada nových poznatků týkajících se optimalizace péče o děti s bronchiektáziemi a námi předkládaný obvyklý postup bude tudíž nutné dále aktualizovat.

**Literatura:**

1. Chang AB, Bush A and Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. *Lancet* 2018; 392: 866-879. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31554-X.

2. Gaillard EA, Carty H, Heaf D, et al. Reversible bronchial dilatation in children: comparison of serial high-resolution computer tomography scans of the lungs. *Eur J Radiol* 2003; 47: 215-220. DOI: 10.1016/s0720-048x(02)00122-5.

3. McCallum GB and Binks MJ. The Epidemiology of Chronic Suppurative Lung Disease and Bronchiectasis in Children and Adolescents. *Front Pediatr* 2017; 5: 27. 20170220. DOI: 10.3389/fped.2017.00027.

4. Singleton RJ, Valery PC, Morris P, et al. Indigenous children from three countries with non-cystic fibrosis chronic suppurative lung disease/bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49: 189-200. 20130208. DOI: 10.1002/ppul.22763.

5. Flume PA, Chalmers JD and Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet* 2018; 392: 880-890. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31767-7.

6. Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. *Eur Respir J* 2021; 58 20210826. DOI: 10.1183/13993003.02990-2020.

7. Garcia-Clemente M, Enriquez-Rodriguez AI, Iscar-Urrutia M, et al. Severe asthma and bronchiectasis. *J Asthma* 2019: 1-5. 2019/02/21. DOI: 10.1080/02770903.2019.1579832.

8. Kapur N, Masel JP, Watson D, et al. Bronchoarterial ratio on high-resolution CT scan of the chest in children without pulmonary pathology: need to redefine bronchial dilatation. *Chest* 2011; 139: 1445-1450. 2010/09/25. DOI: 10.1378/chest.10-1763.

9. Antusova Z, Fila L, Herout V, et al. [Non-CF bronchiectasis of adults: short review for clinical practice Position paper of Board of disease with bronchial obstruction Czech Pulmonological and Phthiseological Society Czech Medical Association of J. E. Purkyne]. *Vnitr Lek*; 63: 821-833. 2018/01/06.

10. Pohunek P, Kotatko P and Tukova J. Dětská pneumologie. Mladá Fronta, 2019, p. 686.

Tab. 2 Základní charakteristiky radiologického obrazu bronchiektázií (upraveno dle Chang et al.1)

|  |
| --- |
| Bronchoarteriální poměr – v příčném průměru nad 0,8 *– vzhled pečetního prstenu* |
| Ztluštění bronchiální stěny |
| Bronchy se periferně po dvojím dichotomickém dělení nezužují *– příznak kolejnice* |
| Bronchy patrné periferně v plášťové zóně plic (do 1 cm od kostální pleury) či dotýkající se mediastinální pleury |
| Mukoidní impakce bronchů (bronchokély), event. obraz náplně bronchiolů charakteru rašícího stromu (tree-in-buds) |
| Nerovnoměrná mozaikovitá ventilace/perfúze – air-trapping |

Tab. 3 Predilekční místa rozvoje bronchiektazií podle etiologie

|  |  |
| --- | --- |
| Horní laloky | TuberkulózaCFABPA |
| Střední lalok a lingula | HypogamaglobulinémieCFABPAPCD |
| Dolní lalok | Recidivující infekceAspirace |

CF Cystická fibróza, ABPA Alergická bronchopulmonální aspergilóza, PCD Primární ciliární dyskineze