

Ostre infekcje krtani, czyli jednostki chorobowe z kręgu zespołu krupu u dzieci (aktualizacja)

Acute laryngeal infections, or disease entities from the circle of croup in children (update)

Andrzej Emeryk

Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk

Streszczenie:

Omówiono nazewnictwo jednostek chorobowych z kręgu zespołu krupu u dzieci. Zwrócono uwagę na ich objawy, diagnostykę oraz postępowanie. Szczególny nacisk położono na uwarunkowania rejestracyjne glikokortykosteroidów w nebulizacji (budezonid).

Abstract:

The nomenclature of disease entities from the group of croup in children is discussed. Attention was paid to the diagnosis and management of their symptoms. Particular emphasis was placed on the registration conditions of glucocorticosteroids in nebulization (budesonide).

Słowa kluczowe: ostre zapalenie krtani, zespół krupu, dzieci, glikokortykosteroidy, budezonid, nebulizacja

Key words: acute laryngitis, croup syndrome, children, glucocorticosteroids, budesonide, nebulization

Jednostki chorobowe z kręgu zespołu krupu i ich objawy

Zespół krupu (ZK) to zespół objawów klinicznych, takich jak: chrypka, szczekający kaszel oraz świsty wdechowe (stridor), niekiedy prowadzących do niewydolności oddechowej, których podłożem jest ostra obturacja krtani [1, 2]. Wyżej wymienione objawy występują najczęściej w przebiegu wirusowego zakażenia dróg oddechowych z dominującym zajęciem okolicy podgłośniowej krtani (podgłośniowe zapalenie krtani – *laryngitis subglottica*), głównie u dzieci przed 7. r.ż. [3]. ZK jest najczęstszą przyczyną ostrej obturacji górnych dróg oddechowych, występuje u ok. 15% dzieci, głównie w wieku od 6 miesięcy do 6 lat, przede wszystkim w sezonie jesienno-zimowym, cza-

sami w lecie [4, 5]. W praktyce klinicznej musimy rozważyć co najmniej 3 jednostki chorobowe [6, 7]:

1. Ostre zapalenie krtani (*laryngitis acuta*) – schorzenie o etiologii wirusowej, najczęściej w postaci podgłośniowego zapalenia krtani (*laryngitis subglottica*), występujące u dzieci od 6. m.ż. do 6. r.ż., częściej u chłopców, w polskiej nomenklaturze pediatrycznej często nazywane pseudokrupem. Choroba przebiega zazwyczaj z dusznością wdechową, ze stridorem, z chrypką, ze szczekającym kaszlem („kaszel krtaniowy” lub „foczy”), z gorączką, wymaga interwencji farmakologicznej, rzadko hospitalizacji.
2. Zapalenie nagłośni (*epiglottitis*) – schorzenie o etiologii najczęściej bakteryjnej (*H. influenzae*).

zae), przebiegające z silnym bólem przy połykaniu oraz ślinotokiem, stanowiące potencjalne zagrożenie życia (obecnie bardzo rzadkie z powodu powszechności szczepień ochronnych przeciw *H. influenzae*). Może dotyczyć dzieci w 2.–7. r.ż.

3. Zapalenie krtani, tchawicy i oskrzeli (LTB, *laryngotracheobronchitis*) – schorzenie pierwotnie wirusowe, a wtórnie bakteryjne, dotykające dzieci i dorosłych, występujące bardzo rzadko i będące często ciężkim powikłaniem podgłośniowego zapalenia krtani. Zazwyczaj charakteryzuje się ciężkim przebiegiem klinicznym z wysoką gorączką, wymaga hospitalizacji z powodu ciężkiej niewydolności oddechowej i stanowi zagrożenie życia dziecka.

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 wyróżnia w kręgu ZK 6 jednostek chorobowych [8]. Mieszczą się one pod numerami J04, J05 i J06. Numer J04 obejmuje ostre zapalenie krtani i tchawicy (najczęstsza jednostka chorobowa powodująca obturację krtani u dzieci), lecz nie obejmuje ostrego krupowego zapalenia krtani i nagłośni (J05) oraz skurczu (zwężenia) krtani (J38.5). W obrębie numeru J04 wyróżnia się 3 jednostki chorobowe: ostre zapalenie krtani – J04.0, ostre zapalenie tchawicy – J04.1 oraz ostre zapalenie krtani i tchawicy – J04.2. W obrębie numeru J05 wydziela się 2 jednostki chorobowe: ostre krupowe zapalenie krtani – J05.1 oraz ostre zapalenie nagłośni – J05.2. Z kolei z numeru J06 przypisana jest jedna jednostka chorobowa – ostre zapalenie krtani i gardła (J06.0).

Diagnostyka i postępowanie

Rozpoznanie ZK opiera się w większości przypadków na wywiadzie i badaniu przedmiotowym (rozpoznanie klinicznym), szczególnie w zapaleniu krtani rozlanym i zapaleniu krtani podgłośniowym [9]. W in-

nych postaciach ZK niekiedy są potrzebne badania dodatkowe (laryngoskopia bezpośrednia, bronchoskopia, RTG szyi, gazometria czy badania mikrobiologiczne) [10, 11]. Czynniki etiologiczne ZK można podzielić na [5, 12] wirusowe (*Parainfluenza* typ I, III, II, *Influenza* typ A i B, *Adenovirus*, *Respiratory Syncytial Virus*, *Herpes simplex virus*, *Rhinovirus*, *Coxsackievirus A and B*, *Echovirus*, *Metapneumovirus* i inne) i bakteryjne (nietypowe szczepy *H. influenzae*, *Streptococcus* grupy A, B i C, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Mycoplasma pneumoniae*); wyjątkowo występują inne.

Klinicznej oceny ciężkości ZK u danego dziecka można dokonać za pomocą skali Westleya (17 w modyfikacji 3) (tab. 1).

W diagnostyce różnicowej trzeba uwzględnić: aspirację ciała obcego, obrzęk Quinckego, ropień pozagardłowy lub okołomigdałkowy, a w przypadkach nawrotowych laryngo-tracheomalację, brodawczaki krtani, naczyniak krtani, pierścien naczyniowy, torbiele, guzy krtani czy chorobę refluksową przełyku [9].

Farmakoterapia w ZK o etiologii wirusowej obejmuje jedną lub kilka z poniższych opcji terapeutycznych [3, 14–18]:

1. GKS w nebulizacji (dom, SOR, OIOM) – najbardziej efektywne, wysokie bezpieczeństwo.
2. GKS doustne (dom, SOR) – deksametazon i prednizolon, podanie pojedynczej dawki może być skuteczne.
3. GKS parenteralne – i.m., i.v. (SOR, OIOM) – brak przewagi nad GKS w nebulizacji u większości chorych.
4. Adrenalina w nebulizacji** (umiarkowane/ciężkie) (SOR, OIOM) – działa w ciągu pierwszych 30 min, efekt do 2 h.
5. Tlen (ciężkie postacie), ew. heliox (ciężkie postacie).

* Brak w Polsce GKS w zawieszynie lub syropie.

** W Polsce lek niezarejestrowany w formie nebulizacyjnej.

Tabela 1. Kliniczna ocena ciężkości ZK według skali Westleya (pkt). Wartość minimalna: 0 pkt, wartość maksymalna: 17 pkt. Postać ciężka: > 8 pkt, umiarkowana: 3–8 pkt, lekka: < 3 pkt.

Objaw	Punktacja	Punktacja	Punktacja	Punktacja
Stridor	Brak: 0	Podczas osłuchiwania w spoczynku: 1	Bez osłuchiwania w spoczynku: 2	–
Zaciąganie międzyżebrzy	Brak: 0	Łagodne: 1	Umiarkowane: 2	Znaczne: 3
Przepływ wdechowy powietrza	Normalny: 0	Upośledzony: 1	Znacznie upośledzony: 2	–
Sinica	Brak: 0	Przy pobudzeniu: 4	Spoczynkowa: 5	–
Świadomość	Normalna: 0	Zaburzona: 5	–	–

Istotne korzyści wynikające z zastosowania GKS u dzieci z ZK o różnym stopniu ciężkości wykazano w wielu badaniach klinicznych.

Postępowania niezalecane to: nawilżanie powietrza, ciepła kąpiel, maska z lodu, namiot tlenowy, krótko działające β_2 -mimetyki, leki antycholinergiczne w nebulizacji, leki przeciwhistaminowe (anty- H_1) I lub II generacji. Dzieci w stanie ogólnym dobrym i bez stridoru spoczynkowego powinny być leczone ambulatoryjnie (85–90% dzieci z wirusową etiologią ZK) [14]. Przypadki cięższe wymagają co najmniej kilkugodzinnej obserwacji na SOR i/lub hospitalizacji, w tym nieliczne (ok. 3% hospitalizowanych) – intubacji [19–22].

Glikokortykosteroidy w nebulizacji – uwarunkowania rejestracyjne

Glikokortykosteroidy w nebulizacji pozostają najważniejszymi lekami w terapii ZK, a ich wysoką skuteczność u dzieci potwierdzają wyniki ostatnio opublikowanego przeglądu systematycznego z metaanalizą [23]. W Polsce są dostępne 2 GKS w nebulizacji: budezonid i propionian flutykazonu. Rejestrację w ZK ma jedynie budezonid w zawieszynie do nebulizacji. Napływające nowe dane kliniczne doprowadziły do zmian w ChPL budezonidu w formie zawieszyny do nebulizacji niektórych produktów. W Polsce budezonid do nebulizacji w zależności od preparatu ma różne wskazania w ZK. W Polsce zarejestrowanych jest kilka produktów generycznych odtwórczych, a wśród nich: Nebbud® – Teva, Budixon Neb® – Adamed, Benodil® – Polpharma SA, BDS N® – Apotex Europe B.V. Wskazania do stosowania poszczególnych produktów generycznych zestawiono w tabeli 2 [24–28].

W Polsce budezonid do nebulizacji ma różniące się wskazania w ZK, w zależności od preparatu. W przypadku produktu leczniczego Nebbud® 0,25 i 0,5 mg/ml wskazanie z ChPL dotyczy pseudokrupu (ostrego zapalenia krtani) o różnym stopniu ciężkości [24–26]. Dla produktów leczniczych Budixon Neb® i Benodil® do nebulizacji wskazanie z ChPL jednoznacznie określa postać ZK przebiegającą jako LTB. Wskazanie to bowiem brzmi: *Zespół krupu – ostrego zapalenia krtani, tchawicy i oskrzeli – niezależnie od etiologii, wiążącego się z istotnym zwężeniem górnych dróg oddechowych, dusznością lub „szczekającym” kaszlem i prowadzącego do zaburzeń oddychania* [27, 29]. Jednakże ZK to kilka jednostek chorobowych (które omówiono szczegółowo powyżej), a nie tylko ostre zapalenie krtani, tchawicy i oskrzeli. Oznaczałoby to, iż inne typy zapalenia krtani, takie jak: zapalenie krtani rozlane (*laryngitis diffusa*), podgłośniowe zapalenie krtani (*laryngitis subglottica*) czy zapalenie nagłośni (*epiglottitis*), nie mają wskazań do stosowania tego budezonidu (Budixon Neb® i Benodil®). Dawkowanie budezonidu w nebulizacji może zależeć od ciężkości postaci klinicznej ZK. W jednym z klinicznych badań przedrejestracyjnych cytowanych w ChPL preparatu Benodil® zastosowano budezonid w nebulizacji w grupie 87 dzieci (w wieku od 7 miesięcy do 9 lat) z łagodnym do umiarkowanego ZK [29]. Początkowo lek podawano w jednorazowej dawce 2 mg, a następnie w dawce 1 mg co 12 h. W grupie kontrolnej badanym podawano placebo. Lek spowodował statystycznie znamienne poprawę w punktacji objawów ZK po 12 h i po 24 h stosowania, a także po 2 h od podania w podgrupie pacjentów z początkową punktacją objawów ZK powyżej 3. Zaobserwowano również skrócenie okresu hospitalizacji o 33%. Wydaje się, że dawkę 2 mg budezonidu można podać w całości (cięż-

Tabela 2. Aktualne wskazania do stosowania budezonidu w nebulizacji w ZK według danych zawartych w ChPL preparatów generycznych dostępnych aktualnie w Polsce.

Nazwa preparatu	Wskazania do stosowania w zespole krup
Nebbud® zawieszyna do nebulizacji	U niemowląt i dzieci z ostrym zapaleniem krtani – pseudokrup (<i>laryngitis acuta</i>). Wskazanie dla dawek: 0,25 i 0,50 mg/ml. Dawka: 0,125 mg/ml: bardzo ciężkie zapalenie krtani – pseudokrup (<i>laryngitis subglottica</i>), w którym zalecana jest hospitalizacja.
Budixon Neb® zawieszyna do nebulizacji	Zespół krup – ostrego zapalenia krtani, tchawicy i oskrzeli – niezależnie od etiologii, wiążącego się z istotnym zwężeniem górnych dróg oddechowych, dusznością lub „szczekającym” kaszlem i prowadzącego do zaburzeń oddychania. Wskazania dla wszystkich dawek.
Benodil® zawieszyna do nebulizacji	Zespół krup – ostrego zapalenia krtani, tchawicy i oskrzeli – niezależnie od etiologii, wiążącego się z istotnym zwężeniem górnych dróg oddechowych, dusznością lub ze „szczekającym” kaszlem i prowadzącego do zaburzeń oddychania. Wskazania dla wszystkich dawek.
BDS N® zawieszyna do nebulizacji	Ciężki pseudokrup (ostre podgłośniowe zapalenie krtani) w czasie hospitalizacji. Wskazania dla wszystkich dawek.

ka postać ZK) lub podzielić ją na dwie i podać dwie dawki po 1 mg w odstępie 30 min. Ten sposób dawkowania może być powtarzany co 12 h, maksymalnie do 36 h lub do uzyskania poprawy stanu klinicznego.

Należy także wspomnieć o różnicach w zalecanych urządzeniach do nebulizacji między poszczególnymi preparatami. Zgodnie z ChPL nie wszystkie nebulizatory i kompresory są odpowiednie do stosowania produktu leczniczego Benodil®, który należy podawać za pomocą nebulizatora z kompresorem, o przepływie powietrza: 5–8 l/min, z objętością napełnienia komory 2–6 ml.

Dla dzieci zalecane jest stosowanie odpowiedniej maski twarzowej z doskonałą przyczepnością, dobrze przylegającej do twarzy, aby zoptymalizować stosowanie produktu leczniczego. Przykładem odpowiedniego nebulizatora jest PARI LC Plus wyposażony w ustnik lub odpowiednią maskę twarzową (PARI Baby mask z PARI Baby bend) z kompresorem PARI Boy SX [29].

Podsumowanie

Na zespół krup u dzieci składa się kilka ostrych zapalnych (infekcyjnych) schorzeń krtani. Ostre zapalenie krtani jest najczęstszą jednostką chorobową powodującą poważną obturację krtani w tej populacji. Rozpoznanie ZK w większości przypadków opiera się na wywiadzie i badaniu przedmiotowym (rozpoznanie klinicznym). Postępowanie farmakologiczne obejmuje jedną lub kilka opcji terapeutycznych (GKS w nebulizacji, GKS doustne, GKS parenteralne, adrenalinę w nebulizacji, tlen). W nielicznych przypadkach konieczna jest hospitalizacja dziecka. Dostępne w Polsce preparaty budesonidu w formie zawiesiny do nebulizacji różnią się istotnie wskazaniami do ich stosowania w chorobach z kręgu ZK. Ze względu na zróżnicowanie zarejestrowanych wskazań dla produktów budesonidu w nebulizacji zalecane jest zapoznanie się z zarejestrowanym wskazaniem w charakterystyce produktu leczniczego przed podjęciem decyzji o jego zastosowaniu u pacjenta.

Piśmiennictwo

- Cherry J.D.: *Clinical practice. Croup*. *N. Engl. J. Med.* 2008, 358: 384-391.
- Zoorob R., Sidani M., Murray J.: *Croup: an overview*. *Am. Fam. Physician* 2011, 83: 1067-1073.
- Fitzgerald D.A.: *The assessment and management of croup*. *Ped. Respir. Rev.* 2006, 7: 73-81.
- Denny F., Murphy T., Clyde W. et al.: *Croup: an 11-year study in a pediatric practice*. *Pediatrics* 1983, 71: 871-876.
- Taussig L.M., Landau L.I., Le Souef P. et al. (red.): *Pediatric Respiratory Medicine. Second Edition*. Mosby-Elsevier, Philadelphia 2008: 471-477.
- Rudnik J., Hanicka M. (red.): *Ostre przewlekłe choroby układu oddechowego u dzieci*. PZWL, Warszawa 1987: 210-247.
- Kawalec W., Grenda R., Ziółkowska H. et al. (red.): *Pediatric, t. II*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2013: 1134-1136.
- [online: <http://www.who.int/classifications/icd/en/> – pobrano 14.11.2017 r.]
- Petrocheilou A., Tanou K., Kalamouka E. et al.: *Viral croup: diagnosis and a treatment algorithm*. *Ped. Pulmonol.* 2014, 49: 421-429.
- Bjornson C.L., Johnson D.W.: *Croup*. *Lancet* 2008, 371: 329-339.
- Rajapaksa S., Starr M.: *Croup – assessment and management*. *Aust. Fam. Physician* 2010, 39: 278-182.
- Rankin I., Wang S.M., Waters A. et al.: *The management of recurrent croup in children*. *J. Laryngol. Otol.* 2013, 127: 494-500.
- Westley C.R., Cotton E.K., Brooks J.G.: *Nebulized racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup: a double-blind study*. *Am. J. Dis. Child* 1978, 132: 484-487.
- Mazurek H., Mazurek E.: *Zespół krup u przebiegu zakażenia wirusowego dróg oddechowych*. *Terapia* 2012, 12: 67-71.
- Dobrowoljac M., Geelhoed G.C.: *How fast does oral dexamethasone work in mild to moderately severe croup? A randomized double-blinded clinical trial*. *Emerg. Med. Austral.* 2012, 24: 79-85.
- Fitzgerald D.A., Kilham H.A.: *Croup: assessment and evidenced based management*. *Med. J. Aust.* 2003, 179: 372-377.
- Bjornson C., Russell K., Vandermeer B. et al.: *Nebulized epinephrine for croup in children*. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013, 10: CD006619. DOI: 10.1002/14651858.CD006619.pub3.
- Russell K.F., Liang Y., O’Gorman K. et al.: *Glucocorticoids for croup*. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011, (1): CD001955. DOI: 10.1002/14651858.CD001955.pub3.
- Moraa I., Sturman N., McGuire T.: *Heliox for croup in children*. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013, 12: CD006822. DOI: 10.1002/14651858.CD006822.pub4.
- Tan A.K., Manoukian J.J.: *Hospitalized croup (bacterial and viral): the role of rigid endoscopy*. *J. Otolaryngol.* 1992, 21: 48-53.
- Sendi K., Crysdale W., Yoo J.: *Tracheitis: outcome of 1700 cases presenting to the emergency department during two years*. *J. Otolaryngol.* 1992, 21: 20-24.
- Bjornson C.J., Johnson D.W.: *Croup in children*. *CMAJ* 2013, 185: 1317-1323.

23. Gates A., Gates M., Vandermeer B. et al.: *Glucocorticoids for croup in children. Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 8: CD001955. DOI: 10.1002/14651858.CD001955.pub4.
24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nebbud 0,25 mg/2 ml – zawiesina do nebulizacji 20 amp. Zatwierdzono dnia 26.05.2014 r.
25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nebbud 0,5 mg/1 ml – zawiesina do nebulizacji 20 amp. Zatwierdzono dnia 18.08.2014 r.
26. [online: https://www.doz.pl/apteka/p109836-Nebbud_0125_mgml_zawiesina_do_nebulizacji_20_ampulek_x_2_ml].
27. [online: http://leki.urpl.gov.pl/files/34_Budixon_Neb_zawiesina_do_nebulizacji_0_125mg_ml_0_25mg_ml_0_5mg_ml.pdf].
28. [online: <http://docplayer.pl/7852248-Charakterystyka-produktu-leczniczego.html>].
29. [online: http://leki.urpl.gov.pl/files/40_Benodil_zaw.pdf].

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk
Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
20-093 Lublin, ul. Gębali 6

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoczonymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.