



HRONIČAN KAŠALJ-ETIOLOGIJA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

CHRONIC COUGH -ETIOLOGY AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Marija Kojičić, Biljana Zvezdin, Miroslava Trifković, Božidar Anđelić, Bojan Zarić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Kašalj je jedan od najčešćih simptoma zbog kojeg se pacijent obraća lekaru i ima značajan uticaj na kvalitet života. Prema dužini trajanja može biti akutan, subakutan i hroničan. Uzrokuju ga brojni faktori i bolesti. Najčešći su sindrom postnazalnog slivanja, astma i gastroezofagealna refluksna bolest. U radu je prikazan teoretski aspekt definicije, etiologije, diferencijalne dijagnoze, dijagnostičkih i terapijskih postupaka kod bolesnika sa hroničnim kašljem.

Ključne reči: hroničan kašalj, diferencijalna dijagnoza, dijagnostički pristup

SUMMARY

Cough is one of the most common symptoms bringing a patient to the doctor's, which also greatly affects the quality of life. Depending on its history length, cough is classified as acute, subacute or chronic. It may be induced by a variety of factors and diseases, among which the most common are postnasal drip syndrome, asthma and gastro-esophageal reflux disorder. The paper deals with theoretical aspects of the definition of cough, its etiology, differential diagnosis, diagnostic and treatment procedures in patients with acute cough.

Key words: chronic cough, differential diagnosis, diagnostic approach

Pneumon, 2006; Vol 43

dr Marija Kojičić,

Odeljenje za intenzivnu negu i intoksikacije, Klinike za urgentnu pulmologiju,
Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

UVOD

Kašalj je jedan od najčešćih simptoma zbog kojeg se pacijent obraća lekaru i ima značajan uticaj na kvalitet života pacijenta (1). S obzirom na dužinu trajanja može biti akutan (do 3 nedelje), subakutan (od 3 do 8 nedelja) i hroničan (duže od 8 nedelja) (2).

Upotrebom odgovarajućih protokola uzrok hroničnog kašlja se može otkriti u 80-100 % slučajeva što omogućava visoku stopu terapijskog uspeha (3). Međutim, pored savremenih dijagnos-

tičkih postupaka, u određenom broju slučajeva uzrok se ne može odrediti što se definiše kao hronični idiopatski kašalj (*chronic idiopathic cough-CIC*) (2).

Etiologija

Najčešća tri uzročnika hroničnog neproduktivnog kašlja su sindrom postnazalnog slivanja (*postnasal drip syndrome-PNDS*), astma i gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) (4). Mnogo-

brojne studije (5-9) pokazale su da je u 95% imunokompetentnih pacijenata hronični kašalj uzrokovan sindromom postnazalnog slivanja, astmom, GERB-om, infekcijom gornjih respiratornih puteva, hroničnim bronhitisom uzrokovanim pušenjem ili iritansima, bronhiektazijama, eozinofilnim bronhitisom ili upotrebom inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima. Redi uzroci su karcinom bronha, intersticijalne bolesti pluća, sarkoidoza, aspiracija stranog tela, disfunkcija levog srca i psihogeni. U 18-62% bolesnika hronični kašalj je multifaktorijalno uzrokovan (6,7,10-12). Najznačajniji uzroci hroničnog kašlja prikazani su na Tabeli 1.

Tabela 1. Najznačajniji uzroci hroničnog kašlja

Najčešći uzroci hroničnog kašlja	Redi uzroci hroničnog kašlja
Sindrom postnazalnog curenja	Karcinom bronha
Astma	Intersticijalne bolesti pluća
Gastroezofagealna refluksna bolest	Sarkoidoza
Postinfekcijski kašalj	Aspiracija stranog tela
Eozinofilni bronhitis	Insuficijencija levog srca
Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima	Psihogeni
Hronična opstruktivna bolest pluća	Idiopatski
Bronhiektazije	

Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza hroničnog kašlja

Pristup pacijentu sa hroničnim kašljem zasniva se na detaljnoj anamnezi, fizikalnom pregledu i odgovarajućim dijagnostičkim pregledima sa posebnim osvrtom na bolesti koje su najčešći uzrok hroničnog kašlja.

Sindrom postnazalnog slivanja

Najčešći uzrok hroničnog kašlja je sindrom postnazalnog slivanja sam ili u kombinaciji sa drugim bolestima (5,13). Ovaj sindrom se javlja kao posledica sekretom indukovane mehaničke stimulacije aferentnog puta refleksa kašlja u gornjim disajnim putevima. Uzroci sindroma postnazalnog curenja su raznovrsni (Tabela 2.). Dijagnostički postupci usmereni su simptomatologijom i kliničkom slikom a obuhvataju ORL pregled, alergološka ispitivanja i radiogram sinusa (10,11,12). Neophodno je ukloniti iritanse i isključiti lekove kao moguće

Tabela 2. Uzroci sindroma postnazalnog slivanja

Sezonski alergijski rinitis	Hronični bakterijski sinusitis
Perenijalni alergijski rinitis	Alergijski fungalni sinusitis
Perenijalni nealergijski rinitis	Nealergijski medikamentozni rinitis (oksimetazolin, kokain)
Vazomotorni rinitis	Rinitis uzrokovan iritansima
Postinfekcijski rinitis	nealergijski rinitis u trudnoća

uzroke. Konačna potvrda sindroma postnazalnog slivanja kao uzročnika hroničnog kašlja je adekvatan odgovor na primenjenu terapiju (2,5,10-13).

Astma

Kašalj se javlja kod svih astmatičara. U 6,5 do 57% slučajeva je jedini simptom astme (*cough variant astma*) (6,14). Pozitivan bronhoprovokativni test sugerše astmu sa pozitivnom prediktivnom vrednošću od 60-88% (3,6,11,13). Terapija se ne razlikuje od uobičajene terapije astme, podrazumeva primenu inhalatornih kortikosteroida za čije je terapeutsko dejstvo potrebno 6-8 nedelja (6). Ukoliko na primenjenu terapiju ne dođe do poboljšanja, astma kao uzročnik hroničnog kašlja malo je verovatna (14, 15). Dobar odgovor na kortikosteroidnu terapiju ne potvrđuje uvek dijagnozu astme jer i pacijenti sa eozinofilnim bronhitisom i alergijskim rinitisom takođe dobro reaguju na kortikosteroidnu terapiju (6).

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB)

Više različitih studija pokazale su da je GERB jedan od najznačajnijih uzroka kašlja u svim dobnim grupama (10,11,16,17,18). Kašalj u sklopu GERB-a može biti uzrokovan mikroaspiracijama i vagalnim traheobronhijalno-ezofagusnim refleksnim mehanizmom (19). U do 75% slučajeva tegobe od strane gastrointestinalnog sistema izostaju (*silent gastroesophageal reflux disease*) (19,20). Najsenzitivniji i najspecifičniji test za dijagnostiku GERB-a jeste dvadesetčetvoročasovni pH monitoring. Ukoliko ovaj test nije dostupan, a GERB je verovatan uzročnik hroničnog kašlja (izraženi gastrointestinalni simptomi i/ili kašalj kod bolesnika sa urednim radiogramom grudnog koša, nepušača, koji ne koriste ACE inhibitore a astma i PNDS su isključeni) predlaže se empirijska medikamentozna antirefluksna terapija uz odgovarajući higijensko-dijetetski režim (5,21). Ukoliko je GERB uzrok kašlja, terapija je uspešna čak 70-100%, a srednje vreme rezolucije kašlja iznosi 161-179 dana. *Neuspesh* empirijske medikamentozne terapije ne isključuje GERB kao mogući uzročnik kašlja već zahteva dodatne dijagnostičke metode i eventualno hirurško zbrinjavanje pacijenta (11,22,23,24).

Postinfekcijski kašalj

Kašalj nazivamo postinfekcijskim ukoliko postoji jasna vremenska povezanost epizode infekcije gornjih respiratornih puteva i pojave kašlja kod pa-

cijenata sa normalnim radiogramom grudnog koša kod kojih su drugi verovatni uzroci hroničnog kašlja isključeni (5,25). Postinfekcijski kašalj najčešće je subakutan i povlači se spontano u periodu od 2 meseca, rede može trajati i duže. Posledica je virusnih ili, rede, bakterijskih infekcija (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae*, *Bordetella pertussis*). Serološka potvrda uzročnika može biti od pomoći prilikom postavljanja dijagnoze (13).

Eozinofilni bronhitis

Eozinofilni bronhitis se manifestuje hroničnim kašljem i eozinofilijom u sputumu, bez bronhijalne hiperreaktivnosti koju vidamo kod bolesnika sa astmom. Uzročnik je hroničnog kašlja u 13% slučajeva. Za potvrdu dijagnoze neophodno je prisustvo više od 3% eozinofila među neskvamoznim ćelijama u indukovanom sputumu, a terapija izbora su kortikosteroidi koji dovode do signifikantnog pada broja eozinofila u sputumu. Neuspeh kortikosteroidne terapije ukazuje na postojanje drugog etiološkog uzročnika kašlja (26).

Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitori)

ACE inhibitori kod nekih pacijenata mogu uzrokovati suv, nadražajni kašalj koji nije dozno zavistan i najčešće je udružen sa neprijatnim osećajem golicanja u grlu. Uzrokovan je nakupljanjem i delovanjem proinflamatornih medijatora: bradikinina, supstance P i prostaglandina. Može se javiti od nekoliko sati do više meseci nakon prve doze leka. Do povlačenja simptoma dolazi unutar 4 nedelje po ukidanju leka, dok ponovno izlaganje bolesnika ovoj grupi lekova dovodi do razvoja simptomatologije u proseku nakon 20 dana (27,28).

Ostali uzročnici

Ostali uzročnici hroničnog kašlja su mnogobrojni: hronični bronhitis, bronhiektazije, karcinom bronha, intersticijalne bolesti pluća, sarkoidoza, insuficijencija levog srca, aspiracija stranog tela i psihogeni. Iako je kašalj čest simptom kod pacijenata sa karcinomom bronha (21-87% prilikom postavljanja dijagnoze, 70-90% u nekom stadijumu bolesti), karcinom bronha nije čest etiološki faktor hroničnog kašlja i čini 0-2% svih uzročnika (6,10-12,17,18). Karcinom bronha kao potencijalni uzrok hroničnog kašlja trebalo bi razmotriti kod svih pacijenata, naročito kod pušača i onih sa promenom

karaktera kašlja (5). Hronične intersticijalne bolesti pluća i sarkoidoza su retki uzročnici hroničnog kašlja i terapija je usmerena na lečenje osnovne bolesti (5).

Pored savremenih dijagnostičko-terapijskih protokola kod određenog broja pacijenata uzrok kašlja ostaje neotkriven, to su pacijenti sa hroničnim idiopatskim kašljem. Mehanizam njegovog nastanka je nepoznat. Studije su pokazale da je kod bolesnika značajno povećana senzitivnost na kapseicin, a hipersenzitivnost refleksnog luka kašlja može nastati kao posledica oštećenja senzornih nerava epizodama infekcija gornjih respiratornih puteva (2,29,30).

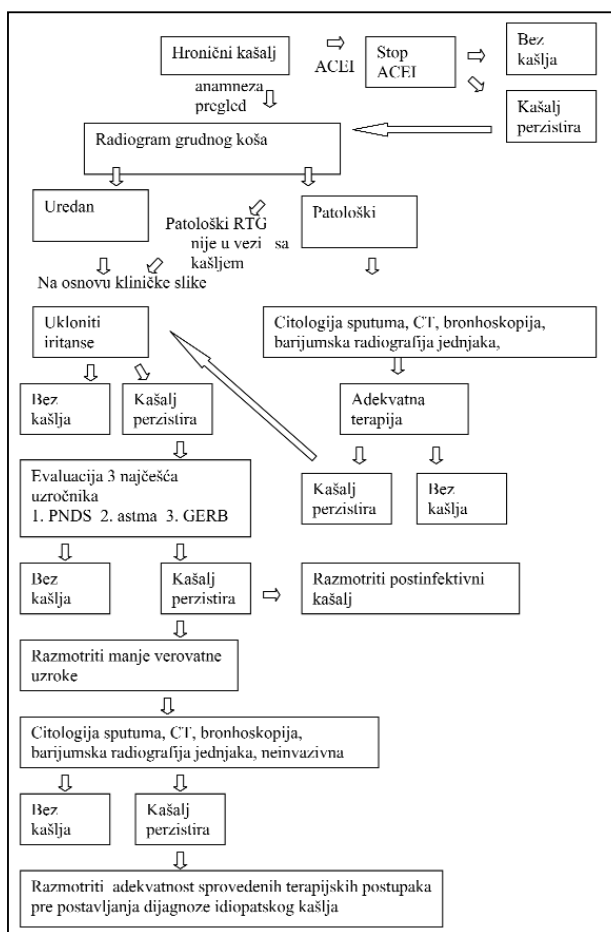
Dijagnostički algoritam

Dijagnostički testovi imaju veliki značaj u određivanju uzroka hroničnog kašlja, međutim definitivna potvrda dijagnoze jeste adekvatan odgovor na primenjenu terapiju. S obzirom da je kašalj u visokom procentu multifaktorijalno uslovljen, delimičan odgovor na terapiju ne znači njen neuspeh već zahteva dalju dijagnostiku i uključivanje novih lekova za terapiju koegzistirajućih bolesti koje takođe mogu biti uzročnik kašlja. Adekvatan odgovor (smanjenje ili prestanak kašlja) na primenjenu terapiju očekuje se nakon jednog meseca od započete terapije kod bolesnika sa sindromom postnazalnog slivanja i astmom, a tri meseca kod bolesnika sa GERB-om (5). Predloženi algoritam za evaluaciju hroničnog kašlja prikazan je na Shemi 1 (6).

S obzirom na širok spektar mogućih uzroka koji diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir vrlo je važna dobro uzeta anamneza. Radiogram grudnog koša nije potrebno rutinski raditi kod mladih nepušača sa simptomatologijom sindroma postnazalnog slivanja, trudnica i pre evaluacije efekta obustavljanja terapije ACE inhibitorima (5). Normalan nalaz na radiogramu grudnog koša sugeriše jedan od tri najčešća uzročnika hroničnog kašlja: sindrom postnazalnog slivanja, astmu ili gastroezofagealnu refluksnu bolest (5,10-13). Kašalj uzrokovan upotrebom cigareta ili ACE inhibitora značajno se smanjuje u periodu od 4 nedelje po prestanku pušenja ili obustavljanju terapije. Ukoliko radiogram grudnog koša ne pokazuje patološke promene dalja ispitivanja kod ovih bolesnika nisu indikovana (18,24,26,27).

Sindrom postnazalnog slivanja najčešći je uzročnik za koji ne postoje standardni dijagnostički testovi. Postavljanje dijagnoze uključuje pozitivnu anamnezu, kliničku sliku, pregled orofarinksa, a u

Shema 1. Dijagnostički algoritam za evaluaciju hroničnog kašlja u imunokompetentnih osoba.



zavisnosti od verovatnog uzroka i alergološke pretrage, radiogram paranazalnih šupljina i uklanjanje provocirajućih faktora. Pozitivan bronhoprovokativni test uz odgovarajuću simptomatologiju ukazuje na astmu kao verovatan uzrok hroničnog kašlja (3,6,5,11,13-15). Eozinofilija u sputumu bez verifikovane bronhoopstrukcije sugeriše postojanje eozinofilnog bronhitisa (25,26). Oko 10-20 % bolesnika sa GERB-om ima respiratornu simptomatologiju u vidu kašlja, dispneje i produkcije sputuma (30,31). Kod bolesnika sa hroničnim kašljem kod kojih je isključena druga etiologija, GERB praćen izraženim gastrointestinalnim simptomima uzročnik je kašlja u 6-10% slučajeva (17). Dvadesetčetvoročasovni gastrični ph monitoring je test sa najvećom senzitivnošću i specifičnošću (96%) u dijagnostici GERB-a (19-21). Uvođenje ovog testa ukazalo je na znatno češću učestalost GERB-a kod bolesnika sa hroničnim kašljem (11). Manju dijagnostičku vrednost imaju manometrija, barijumska radiografija jednjaka i ezofagogastroskopija. GERB može postojati i u odsustvu vidljivih lezija pri ezofagogastroskopiji (5).

Fiberbronhoskopija je indicirana u slučaju patološkog nalaza na radiogramu grudnog koša ili u

slučaju normalnog nalaza ukoliko kašalj perzistira a sistematskom evaluacijom i empirijskom terapijom isključeni su ostali mogući uzroci. U drugoj grupi bolesnika fiberbronhoskopija ima malu dijagnostičku vrednost i otkriva uzročnik hroničnog kašlja kod samo 5% slučajeva (5,6,10-13,32,33).

Ukoliko sprovedene dijagnostičke metode nisu dovele do otkrivanja etiološkog uzročnika kašlja potrebno je proveriti doslednost dijagnostičkih i terapijskih postupaka pre nego što se postavi dijagnoza hroničnog idiopatskog kašlja (5,13). Kod ovih pacijenata kratkotrajna terapija antitusicima i inhalatornim kortikosteroidima može dati povoljan terapijski efekat (6,34).

ZAKLJUČCI

1. Kašalj je jedan od najčešćih simptoma zbog kojeg se pacijent obraća lekaru i ima značajan uticaj na kvalitet života.
2. Upotrebom kliničkih protokola u dijagnostičkom smislu uzrok hroničnog kašlja se otkriva u 80-100 % slučajeva, što omogućava visoku stopu terapijskog uspeha.
3. Hronični kašalj je u 18-62% slučajeva multifaktorijalno uzrokovan.
4. Najčešća tri uzročnika hroničnog neproduktivnog kašlja su sindrom postnazalnog slivanja, astma i gastroezofagealni refluks.
5. Fiberbronhoskopija kod bolesnika sa hroničnim kašljem indicirana je u slučaju patološkog nalaza na radiogramu grudnog koša ili u slučaju normalnog nalaza ukoliko kašalj perzistira, a sistematskom evaluacijom i empirijskom terapijom isključeni su ostali, mogući uzroci hroničnog kašlja.
6. Efikasnost primenjene terapije je neophodna za potvrdu definitivne dijagnoze uzročnika hroničnog kašlja.

LITERATURA

1. French CT, Fletcher KE, Irwin RS. Gender Differences in Health-Related.
2. Quality of Life in Patients Complaining of Chronic Cough**Chest* 2004; 125:482-88.
3. Haque RA, Usmani OS, Barnes PJ. Chronic Idiopathic Cough*A Discrete Clinical Entity? *Chest* 2005; 127:1710-13.
4. McGarvey LP, Heaney LG, Lawson JT, et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1998; 53:738-43.

5. Morice AH. Epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15:253-59.
6. Irwin RS, Boulet L-P, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114:Suppl:133S-181S.
7. Smyrnios NA, Irwin RS, Curley FJ. Chronic cough with a history of excessive sputum production: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Chest* 1995;108:991-7.
8. Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch Intern Med* 1996;156:997-1003.
9. Palombini BC, Villanova AC, Araujo E, et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999;116:279-84.
10. Marchesani F, Cecarini L, Pela R, Sanguinetti CM. Causes of chronic persistent cough in adult patients: the results of a systematic management protocol. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998;53:510-4.
11. Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:413-17.
12. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation and outcomes of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:640-47.
13. Pratter MR, Bartter T, Akers S, et al. An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med* 1993; 119:977-83.
14. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000; 343:1715-21.
15. Johnson D, Osborne LM. Cough variant asthma: a review of the clinical literature. *J Asthma* 1991; 28:85-90.
16. O'Byrne PM, Cuddy L, Taylor DW, et al. The clinical efficacy and cost benefit of inhaled corticosteroids as therapy in patients with mild asthma in primary care practice. *Can Respir J* 1996.
17. Holinger LD, Sanders AD. Chronic cough in infants and children; an update. *Laryngoscope* 1991; 101:596-605.
18. Poe RH, Harder RV, Israel RH, et al. Chronic persistent cough: experience in diagnosis and outcome using an anatomic diagnostic protocol. *Chest* 1989; 95:723-38.
19. Hoffstein V. Persistent cough in nonsmokers. *Can Respir J* 1994; 1:40-47.
20. Irwin RS, French CL, Curley FJ, et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux: clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. *Chest* 1993; 104:1511-17.
21. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Chronic persistent cough and clearance of esophageal acid. *Chest* 1992; 102:1668-71.
22. Dal negro RW, Aubier M. Bronchial asthma and gastroesophageal reflux. *Eur Resp Mon*, 2003 ,23:260-77.
23. Irwin RS, Zawacki JK, Curley FJ, et al. Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. *AmRev Respir Dis* 1989; 140:294-300.
24. Fitzgerald JM, Allen CJ, Craven MA, et al. Chronic cough and gastroesophageal reflux. *Can Med Assoc J* 1989; 140:520-24.
25. Kastelik JA, Aziz I, Ojoo JCThompson RH., Redington AE, Morice AH. Investigation and management of chronic cough using a probability-based algorithm. *Eur Respir J* 2005; 25: 235-43.
26. Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ,Pavordam ID. Eosinophilic Bronchitis Is an Important Cause of Chronic Cough. *J RESPIR CRIT CARE MED* 1999;160:406-10.
27. Lacourciere Y, Brunner H, Irwin R, et al. Effects of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough: Losartan Cough Study Group. *J Hypertens* 1994;12:1387-93.
28. Berkin KE. Respiratory effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Eur Respir J* 1989; 2:198-201.
29. Carr MJ, Undem BJ. Pharmacology of vagal afferent nerve activity in guinea pig airways. *Pulm Pharmacol Ther* 2003; 16:45-52.
30. Morice AH, Geppetti P. Cough 5: the type 1 vanilloid receptor; a sensory receptor for cough. *Thorax* 2004; 59:257-58.
31. Jauma R, Payola N, Gomez F, et al. Respiratory manifestations and gastroesophageal reflux. *Aten Primaria* 1992;9:375-77.
32. Barnes TW, Afessa B, Swanso KL, Lim GK. The Clinical Utility of Flexible
33. Bronchoscopy in the Evaluation of Chronic Cough* *Chest* 2004; 126:268-72.
34. Ponsioen BP, Hop WCJ, Vermue NA, Dekhuijzen PNR, Bohnen AM. Efficacy of fluticasone on cough: a randomised controlled trial. *Eur Resp Jour* 2005;25:147-52.