

**Doc. MUDr. Martina Šterclová, Ph.D.
a kolektiv**

PROGREDUJÍCÍ FIBROTIZUJÍCÍ INTERSTICIÁLNÍ PLICNÍ PROCESY

HLAVNÍ AUTORKA

- **Doc. MUDr. Martina Šterclová, Ph.D.**, Pneumologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha

SPOLUAUTOŘI

- **Doc. MUDr. Martina Doubková, Ph.D.**, Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno
- **MUDr. Eva Kočová, Ph.D.**, Radiologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové
- **Doc. MUDr. Michal Tomčík, Ph.D.**, Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha

RECENZENTKA

- **Prof. MUDr. Martina Koziar Vašáková, Ph.D.**, Pneumologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha

2 PATOFYZIOLOGIE PF-IPP

Martina Doubková

2.1 MECHANISMY FIBROTIZACE PLICNÍ TKÁŇE

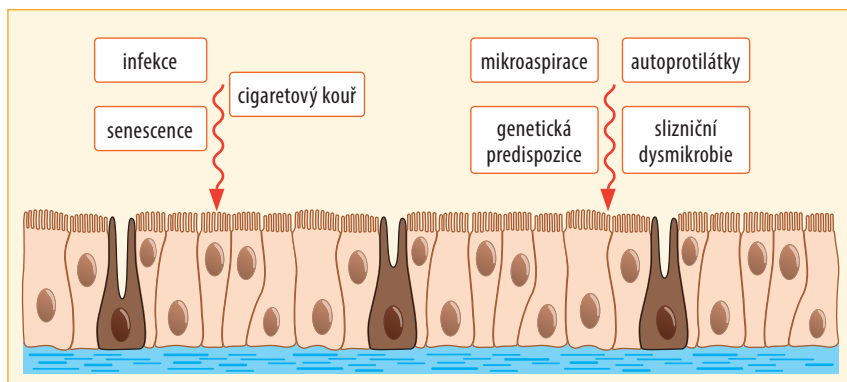
Normální alveolární bazální membrána je tvořena **alveolárními epitelíálními buňkami**, které se dělí na pneumocyty I. a II. typu. Reparace škod v alveolech neprobíhá množением pneumocytů I. typu, ale proliferací pneumocytů II. typu. Plicní fibróza je charakterizována jizvením plicní tkáně v důsledku **nadměrného ukládání extracelulární matrix**, zejména kolagenu.

Opakované alveolární poškození může vést u predisponovaných jedinců k abnormálnímu hojení, tzv. **patologické fibrogenezi**, přičemž rychlost syntézy kolagenu převyšuje rychlost degradace kolagenu, což vede k destrukci plicního funkčního parenchymu a jeho nahrazení nefunkčním vazivem. Toto opakované alveoloepiteliální poškození a pokus o neúspěšnou reparaci vede k postupné degradaci funkčního plicního parenchymu a na jeho místě ke tvorbě plicní fibrózy.

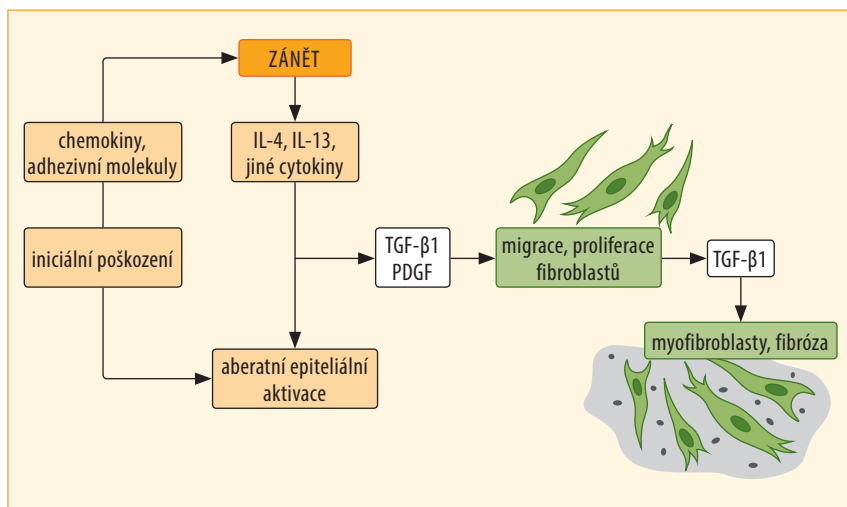
Základním předpokladem vzniku plicní fibrózy u IPF je porušení integrity alveolárního epitelia s alterací fenotypu alveolárních epitelíálních buněk dlouhodobě působící noxou. Epitelíální buňky jsou následně zdrojem velkého počtu profibrotických cytokinů/růstových faktorů vedoucí k abnormální fibrogenezi. Fibrogenní cytokiny umožňují proliferaci, migraci a diferenciaci fibroblastů. Rozvoj fibrózy je tak důsledkem **nedokonalé regenerace epitelíálních buněk a přemrštění fibrogeneze** (patologická proliferace fibroblastů, abnormální tvorba a ukládání kolagenu a extracelulární matrix ECM) po poškození.

Kromě opakovaného epitelíálního poškození (obr. 2.1) mohou ke vzniku/progresi fibrotického fenotypu přispět **buněčná a/nebo humorální imunita** (systémové nemoci pojiva), **endotelíální dysfunkce** (systémová sklerodermie), **granulomy** (sarkoidóza), **alveolární makrofágy** (azbestóza).

Víme málo o tom, jak se odlišují jednotlivé mechanismy vzniku a vývoje plicní fibrózy u různých intersticiálních plicních procesů. Neznáme odlišnosti mezi patogenetickými mechanismy a mediátory u plicních fibróz progredujících a neprogredujících (obr. 2.2).



Obr. 2.1 Faktory přispívající k opakovanému poškození alveolárního epitelu



Obr. 2.2 Patogenetické mechanismy fibrotizace; IL – interleukin, TGF – transformujících růstový faktor, PDGF – růstový faktor odvozený od destiček

2.1.1 Úloha jednotlivých buněk v patogenezi fibrotizace

Přirozená i vrozená imunita přispívá ke vzniku plicní fibrózy. Preklinické studie identifikovaly **profibrotické** (Th2, Th17), **antifibrotické** (Th1, Th22, $\gamma\delta$ -T lymfocyty), **pleiotropní** (Treg, Th9) účinky T lymfocytů a upregulaci PD-1 (*programmed cell death protein*) CD4+ T lymfocytů jako mediátorů fibrózy. B lymfocyty se rovněž účastní procesu fibrogenese. Mezi další imunitní buňky zapojené do procesu fibrózy jsou **neutrofily a makrofágy**, jejichž profibrotické účinky jsou zprostředkovány sekrecí transformujícího růstového faktoru beta (TGF- β), od destiček

/odvozeného růstového faktoru (PDGF) a interleukinu-6 (IL-6). **Krevní mono-cyty** se rekrutují do plic během fibrotického procesu a diferencují se ve fibrocyty a dále myofibroblasty. **Alveolární makrofágy** podstupují polarizaci, aby se staly buď „prozánětlivými“ klasickými makrofágy M1 (podporující Th1 a Th17 prozánětlivou odpověď) nebo „profibrotickými“ alternativními makrofágy M2a (jsou aktivovány IL-4, IL-13), které secernují profibrotické cytokiny/chemokiny (IL-10, TGF- β , IL-1Ra, CCL-17, CCL-18 a další). **Neutrofily** mají pleiotropní účinky

■ **Tabulka 2.1** Imunitní buňky/cytokiny/chemokiny účastníci se plicní fibrózou

Složka	Popis
Cytokiny	
IL-13	diferenciace fibroblastů na myofibroblasty
IL-17	IL17/TGF- β na iniciaci PF
TGF- β 1	epiteliální-mesenchymální tranzice (SMAD-2/3 signalizace indukce plicní fibrózy (MAPK, PI3K/Akt, Rho-like GTPáza) diferenciace fibroblastů na myofibroblasty.
PDGF	stimulace fibroblastů a zvýšení ECM genové exprese ve fibroblastech
Chemokiny	
CCL2	zvýšují rekrutování fibrocytů a diferenciaci ve fibroblasty, depozici kolagenu, aktivují M2 makrofágy
CCL17	iniciují plicní fibrózu příchodem Th2 lymfocytů a alveolárních makrofágů do místa zánětu/poškození
CCL18	zvýšují produkci kolagenu ve fibroblastech
CXCL12	nábor fibrocytů
Imunitní buňky	
T lymfocyty	Th1 cytokiny (IFN- γ , IL-12) antifibrotický účinek; Th2 (IL-4, -5, -13) profibrotický účinek; Treg a Th9 pro a antifibrotický účinek; Th22 (IL-22) a $\gamma\delta$ -T antifibrotický účinek
makrofágy	M1 indukují apoptózu myofibroblastů, „rozpuštění“ ECM aktivací MMPs; M2 rekrutují a aktivují fibroblasty sekrecí TGF- β 1 a PDGF, produkce TIMPs a inhibice degradace ECM, oba fenotypy M1/M2 mohou mít pro- a antifibrotický efekt
neutrofilní granulocyty	produkce elastázy, MMPs, TIMPs; aktivace TGF- β
fibrocyty	produkce ECM, chemokinů, růstových faktorů, MMPs, iniciace PF; fibrocyty mohou diferencovat ve fibroblasty a myofibroblasty

CTGF – růstový faktor pro pojivovou tkáň, ECM – extracelulární matrix, MAPK – mitogenem aktivovaná protein kináza, MMP – matrixová metaloproteináza, PDGF – od destiček odvozený růstový faktor, PF – plicní fibróza, PI3K – fosfatidyl inositol 3-kináza, TGF – transformující růstový faktor, TIMP – tkáňový inhibitor metaloproteináz

3 ÚLOHA MDT V DIAGNOSTICE PF-IPP

Martina Šterclová, Michal Tomčík, Eva Kočová

3.1 POHLED PNEUMOLOGA NA ÚLOHU MULTIDISCIPLINÁRNÍHO TÝMU V DIAGNOSTICE PF-IPP

Martina Šterclová

3.1.1 Úvod

Multidisciplinární konsenzus je dle doporučených postupů ATS/ERS základem diagnostiky idiopatických intersticiálních pneumonií již od roku 2002. Doporučení využívat multidisciplinární diagnostický přístup se v poslední době týká prakticky všech IPP včetně exogenních alergických alveolitid a IPP při systémových nemocích pojiva. Doporučení se opírá o výsledky studií, které prokázaly, že diskuse v rámci multidisciplinárního týmu (MDT) může vést ke změně diagnózy a následně i léčebného postupu až u 50 % nemocných. Je těžké stanovit, zda a jaký má MDT přístup a s ním související léčebná doporučení vliv na přežití nebo kvalitu života nemocných. Lze ale předpokládat, že **racionalizace diagnostiky a následné léčby** s individuálním posouzením rizik a benefitů zlepší přežití pacientů.

Doporučené postupy některých odborných společností připouštějí možnost nediskutovat všechny případy IPP v rámci MDT nebo posouvají diskusi na půdu specializovaných center. **V ČR je MDT konsenzus podmínkou pro úhradu antifibrotické léčby u nemocných s IPF a PF-IPP a pro úhradu léčby mykofenolátem u nemocných s IPP při systémové nemoci pojiva (SNP)** (vyžadována shoda pneumologa a revmatologa).

Je pravda, že diskuse nad případy pacientů v rámci MDT představuje jak větší časovou, tak administrativní zátěž, na druhé straně má ale enormní edukační potenciál, a pokud je tým zkušený a má dostatek relevantních informací, může významně snížit zátěž pacienta zbytnými diagnostickými a léčebnými postupy.

PAMATUJ

- Výstup z konzultace MDT je závislý především na kvalitě vstupních údajů. Pokud nepřipravený lékař prezentuje neúplná data pacienta nezkušenému týmu nebo pokud není na prezentaci dat dostatečná časová dotace, může být výsledkem nesprávně stanovená konsenzuální diagnóza s rizikem aplikace nesprávného léčebného postupu se všemi dopady pro pacienta.

3.1.2 Kdo by se měl MDT účastnit?

Patolog

Limity: shoda mezi patology při hodnocení histologického nálezu je nízká. Podle některých studií byl koeficient shody mezi patology (kappa) 0,38 a k jisté diagnóze po vyhodnocení histologického nálezu dospěl patolog jen v 39 % případů.

Pokud má patolog k dispozici klinická data a HRCT nález, mění diagnózu až v 20 % případů.

Pokud je ale plicní biopsie provedena u pacienta s pracovní diagnózou neklasifikovatelného IPP, mohou histologická data pomoci k dosažení definitivní diagnózy až v 84 % případů. **Zahrnutí histologického nálezu do rozhodování o dalším postupu může měnit další léčebný postup dle některých studií až u 40 % nemocných.**

Radiolog

Limity: shoda mezi radiology při hodnocení HRCT nálezu je střední až velmi dobrá. Koeficient shody mezi radiology (kappa) dosahuje 0,49–0,7.

Evropská klinici považují diagnózu IPF za spolehlivou od méně než třetiny radiologů.

Pneumolog specializovaný na problematiku IPP

Limity: největší **diagnostický oříšek i pro MDT představuje nespecifická intersticiální pneumonie (NSIP) a EAA**, kde shoda mezi různými týmy hodnotícími stejný případ dosahuje pouze kappa 0,25 (NSIP) a 0,24 (EAA), je tedy velmi špatná.

Na diagnóze IPF a plicního postižení při SNP se obvykle MDT tým shodne a závěry různých týmů posuzujících stejný případ jsou konzistentní.

Ošetřující lékař pacienta

Preferována je jednoznačně **osobní účast**. Měl by být zevrubně obeznámen s anamnézou pacienta a mít představu, jak dlouho má pacient obtíže a jakého jsou jeho obtíže charakteru, zda jsou známé potenciální příčiny onemocnění, zda jsou patrné mimoplicní nebo systémové příznaky. Užitečný může být checklist shrnutý v tabulce 3.1, který může pomoci s přípravou prezentace MDT. Pokud pacient neabsolvoval revmatologické vyšetření, měl by se ošetřující pneumolog zaměřit na ověření přítomnosti příznaků uvedených v tabulce 3.2.

Lékaři dalších odborností

Podle charakteru prezentovaného případu lze doporučit přítomnost **revmatologa**. Dle dostupných literárních údajů se revmatologové účastní 31,7 % setkání MDT celosvětově. Vzhledem k tomu, že SNP jsou příčinou IPP až ve třetině případů, jeví se dostupnost konzultace selektovaných případů s revmatologem jako optimální přístup.

Tabulka 3.1 Příprava dokumentace pro prezentaci multidisciplinárnímu týmu

Základní údaje (musí být uvedeny+ u každého pacienta)	Doplňkové údaje (jsou-li k dispozici)
anamnéza věk, pohlaví dosavadní průběh onemocnění, příznaky, odpověď na dosavadní terapii expozice inhalačním antigenům (kouření, pracovní expozice, environmentální expozice – se zaměřením na ptactvo a plísň, medikace včetně volně prodejně) relevantní rodinná anamnéza komorbidity příznaky systémové choroby pojiva léčba klinické vyšetření: • BMI • saturace v klidu • vyšetření kardiopulmonálního traktu • revmatologické/imunologické nálezy další vyšetření: • vyšetření plicních funkcí • HRCT plic • sérologie (základní panel RF, aCCP, ANA, ENA, dsDNA, ANCA PR3/MPO, kreatinikáza, rozšířený myozitický panel)	vyšetření: • histologie • 6MWT • bronchoskopie s BAL • echokardiografie • spirometrie • rozšířený panel myozitid • polysomnografie • další (pravostranná katetrizace, specifické sérové IgG apod.)

BMI – body mass index, HRCT – počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností, RF – revmatický faktor, aCCP – protilátky proti citrulinovaným peptidům, ANA – antinukleární protilátky, ENA – extrahovatelné nukleární protilátky, dsDNA – protilátky proti dvouvláknové DNA, ANCA – protilátky proti cytoplasmě neutrofilů, PR3 – proteináza 3, MPO – myeloperoxidáza, 6MWT – šestiminutový test chůze, BAL – bronchoalveolární laváž, IgG – imunoglobulin G

Protože IPP mohou provázet i jiná onemocnění (např. jiná autoimunitní onemocnění včetně – ale nejen – nespecifických střevních zánětů nebo autoimunitních hepatitid), mohou se MDT účastnit i **další specialisté**, neděje se tak ale obvykle rutinně, stejně jako rutinní účast kardiologa u nemocných s IPP a plicní hypertenzí není pravidlem.

CAVE!

- Dosažení konsenzuálního závěru MDT týmu nemusí nutně znamenat, že tým dospěl ke správné diagnóze! Nezkoušení členové týmu mohou dospět ke shodě, aniž je výsledná diagnóza správná!
- Požadavkem pro Centra pro diagnostiku a léčbu IPP v ČR je dostupnost multidisciplinárního týmu.

5 MANAGEMENT PF-IPP S DOMINUJÍCÍM EXOGENNÍM VYVOLÁVAJÍCÍM FAKTOREM

Martina Šterclová

Přehled nejčastějších IPP s dominantním exogenním vyvolávajícím faktorem je uveden v tabulce 5.1.

■ **Tabulka 5.1** Nejčastější IPP s dominantním exogenním vyvolávajícím faktorem

Dominující vyvolávající faktor	Nozologická jednotka	Příklady
vnější faktory	exogenní alergické alveolitidy	organické a anorganické inhalační látky: farmářská plíce, plíce chovatelů ptáků, plíce milovníků horkých koupelí . . .
	pneumokoniózy	fibrogenní anorganické prachy: silikóza, azbestóza, uhlokopská pneumokonióza, tvrdokovová pneumokonióza . . .
	polékové a postradiační poškození	léčivé přípravky a zevní iradiace: amiodaronová plíce, metotrexátová plíce . . .
	nemoci vyvolané kouřením	plicní histiocytóza z Langerhansových buněk (PHLB), s kouřením spojená intersticiální fibróza (SRIF)
	fibrotická fáze syndromu dechové tísně dospělých (ARDS)	syndrom dechové tísně dospělých: infekční etiologie (virové a bakteriální pneumonie), inhalace toxických par a plynů, otravy, posttransfuzní poškození, pankreatitida, tuková embolie, masivní aspirace, předávkování návykovými látkami . . .
	poškození plic chemickými látkami	toxické páry a plyny: sloučeniny chlóru, páry kovů, oxid dusičitý, oxid siřičitý, fosgen . . .

5.1 PŘÍSTUP K NEMOCNÉMU

5.1.1 Anamnéza

Bez odpovídající anamnézy není možné v případě PF-IPP s dominujícím exogenním vyvolávajícím faktorem stanovit s jistotou konkrétní diagnózu. Pacientů bychom se měli ptát na **expozici cigaretovému kouři** (aktivní a pasivní, počet balíčkoroků), měli bychom znát nejen **medikaci**, kterou pacient užívá aktuálně, u některých nemocných je třeba položit cíleně dotaz, zda pacient neužíval potenciálně pneumotoxickou medikaci v minulosti.

Příklad 1: Pacient s recidivující fibrilací síní, opakované pokusy nastolit a udržet sinusový rytmus, nyní fibrilace síní, v medikaci antikoagulace a beta-blokátor. Vyšetřován pro fibrotizující IPP. *Otázka:* Užíval pacient v minulosti někdy léky s obsahem účinné látky amiodaron? Pokud ano, tak v jaké dávce a po jakou dobu?

Příklad 2: Pacient s psoriatickou artritidou, aktuálně v léčbě blokátor tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α) s výborným efektem. Vyšetřován pro fibrotizující IPP. *Otázka:* Užíval pacient někdy v minulosti metotrexát? Pokud ano, tak v jaké dávce a po jakou dobu?

U onkologických pacientů bychom se neměli spokojit s údajem, že pacient užíval chemoterapii a byl ozařován. Vzhledem k chronicky známé potenciální pneumotoxicitě například bleomycinu bychom měli znát složení nejen chemoterapie, ale i údaje o podání imunoterapie či jiné specifické léčby a dávku záření.

Důsledně je třeba odebrat i **pracovní a sociální anamnézu**. Zápis v dokumentaci, že pacient je ve starobním důchodu a pracoval v elektrárně, je v tomto ohledu nedostačující. S nemocným je často třeba rozebrat, kde všude pracoval, jakou konkrétní práci vykonával, v čem práce spočívala a jak dlouho byl na jednotlivých pozicích zaměstnán. S nemocným musíme projít i jeho sociální zázemí a koníčky. Někdy je třeba se k pracovní a sociální anamnéze opakovaně vracet.

Příklad 3: Pacient přichází k vyšetření pro fibrotizující IPP. Pracovní a sociální anamnéza odebraná pneumologem a zanesená do dokumentace: starobní důchodce, předtím údržbář. *Opětovně odebraná pracovní anamnéza:* 4 roky údržbář na šachtě, kde se těžila uranová ruda, pak řidič vozu transportujícího hlušinu na skládku, vysoká prašnost. Následně 10 let vozil beton a cement, s materiálem nemanipuloval, nehodnotí jako prašnou práci. Poté až do odchodu do důchodu údržbář v uhelné elektrárně, měl na starosti spíše zázemí administrativních budov. Bydlí ve starším domku na vesnici, chová ovce, prasata, husy a kachny asi dvacet let.

Mělo by být samozřejmostí, aby **poskytovatel pracovnělékařských služeb** pro konkrétního zaměstnavatele prováděl pravidelný dohled nad pracovním prostředím, pracovními podmínkami a nad výkonem práce. **Rozsah a frekvence zdravotních prohlídek zaměstnanců** jsou stanoveny vyhláškou č. 79/2013 Sb.

Můžeme se ale setkat i s případy, kdy osoba vystavená rizikovému prostředí je samostatně výdělečně činná, v některých případech nemá ani praktického lékaře, a diagnostika plicního onemocnění je pak kompletně v dikci pneumologa.

Pneumokoniózy

Údaje o tom, čemu konkrétně byl a je nemocný exponován, po jakou dobu, v jaké frekvenci, zda byly používány ochranné pracovní prostředky a zda mohlo dojít k překročení přípustných expozičních limitů a nejvyšších přípustných koncentrací, nejsou v těchto případech obvykle dostupné. **Diagnostika pneumokonióz** se totiž opírá o anamnézu patřičné inhalační expozice a adekvátní obraz na skia-gramu hrudníku, a pokud je anamnéza inhalační expozice nejasná, stanovení správné diagnózy může být velmi složité. Základním léčebným opatřením u pacientů s dominantním exogenním vyvolávajícím faktorem by mělo být zamezení další expozice. V případě nejasného zdroje expozice ale není možné nemocnému doporučit, čemu konkrétně by se měl vyhnout. S pneumokoniózami (zejména azbestózou) se můžeme setkat i u rodinných příslušníků přímo exponovaných osob (tzv. second hand expozice např. při manipulaci s kontaminovanými oděvy). Vzácně může pneumokonióza vzniknout i v souvislosti s intravenózním užíváním drog, konkrétně se jedná o talkózu.

PAMATUJ

- **Rizikové profese pro kontakt s anorganickým prachem:** stavební dělníci, demoliční pracovníci, údržbáři, opraváři, elektrikáři, instalatři, zedníci, kameníci, svářeči, brusíči (fibrogenní prachy obsahující křemík, v případě starých budov azbest, tvrdokovy – broušení tvrdokovy za použití chladicí kapaliny atd.).

Exogenní alergické alveolitidy

Stejně složitá může být **diagnostika exogenní alergické alveolitidy** – potenciálních zdrojů expozice se v prostředí nachází skutečně mnoho, ne všechny musí být jednoznačně identifikovatelné (chovatel okrasného ptactva versus víkendové návštěvy staršího dřevěného domu). V praxi se pak při důkladném odběru anamnézy můžeme setkat i s **vícečetnými potenciálními zdroji expozice**, kdy není možné identifikovat ten jednoznačně nejškodlivější.

Příklad 4: 40letý pacient pracuje jako obkladač, expozice prachu z dlaždic 20 let, žije na vesnici ve starším domě po rodičích, dříve u něj bylo hospodářství – husy, kachny, slepice, nyní již chov zrušen, dům je ale vlhký a pacient jej rekonstruuje. Co je v tomto případě dominantním zdrojem expozice?

PF-IPP po prodělané infekci / syndromu dechové tísně dospělých

S objevivším se onemocněním **covid-19** se v klinické praxi setkáváme stále častěji s případy, kdy pacient s výše uvedenou anamnézou onemocněl covid-19

s lehkým průběhem a k pneumologovi přichází následně pro námahovou dušnost, na HRCT hrudníku je prokázán fibrotizující intersticiální plicní proces. Jak v tomto případě stanovit diagnózu a rozhodnout o léčebném postupu? Jaká je prognóza onemocnění?

Takovýto pacient by měl být vždy pečlivě vyšetřen, protože fibrotizující IPP a infekce covid-19 spolu nemusí vůbec souviset. V řadě publikací zabývajících se plicní fibrózou u nemocných prodávších covid-19 je uvedeno, že podíl pacientů, u kterých není s velkou pravděpodobností postižení plic způsobeno primárně infekcí SARS-CoV2, může být třetina až polovina vyšetřených. Typickými **rizikovými faktory pro rozvoj plicní fibrózy v souvislosti s nemocí covid-19** jsou vyšší věk, mužské pohlaví, obezita, anamnéza nikotinismu, kardiovaskulární komorbiditidy a středně těžký a těžký průběh nemoci. Jaká bude dynamika fibrotických změn u takto postižených pacientů v čase je otázkou. V tuto chvíli není zřejmé, jak často se s progresivním fibrotizujícím fenotypem IPP po infekci covid-19 budeme setkávat.

Pacientů s **plicní fibrózou po prodělaném syndromu dechové tísně dospělých (ARDS)** z jiných příčin, než je infekce SARS-CoV2, v čase naštěstí významně ubývá. Vděčit za to můžeme pravděpodobně **využití umělé plicní ventilace s nižším dechovým objemem** (protokol LTVV – low-tidal volume ventilation). I v případě jizevnatého plicního postižení u pacienta s anamnézou ARDS je na místě nemocného v rámci možností vyšetřit, mimo jiné pátrat i po příčině prodělaného ARDS a dle výsledků volit další léčebnou strategii.

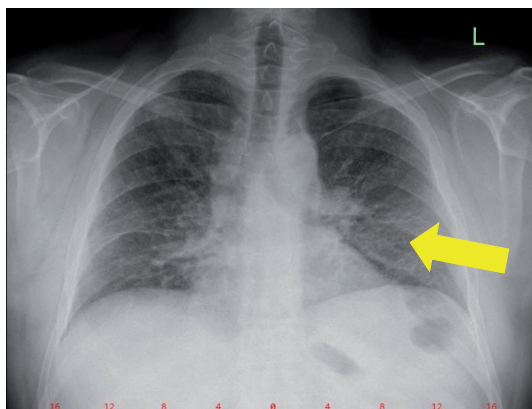
Polékové plicní postižení

Riziko rozvoje polékového plicního postižení se týká zejména osob nad 60 let věku, s preexistujícím plicním onemocněním (zejména intersticiálním plicním procesem), se sníženými plicními funkcemi a po plicních resekcích, s anamnézou oxygenoterapie, radioterapie v oblasti hrudníku a se sníženými renálními funkcemi. Obraz polékového postižení vyvolaného specifickým lékem není uniformní a u různých pacientů se může manifestace plicního postižení lišit.

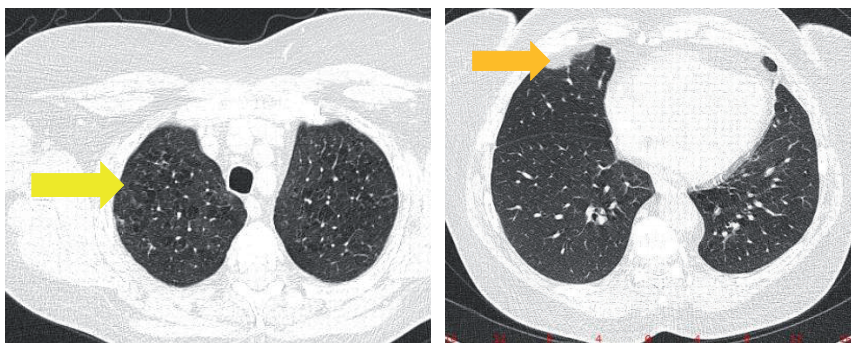
PAMATUJ

Diagnostická kritéria polékového plicního postižení:

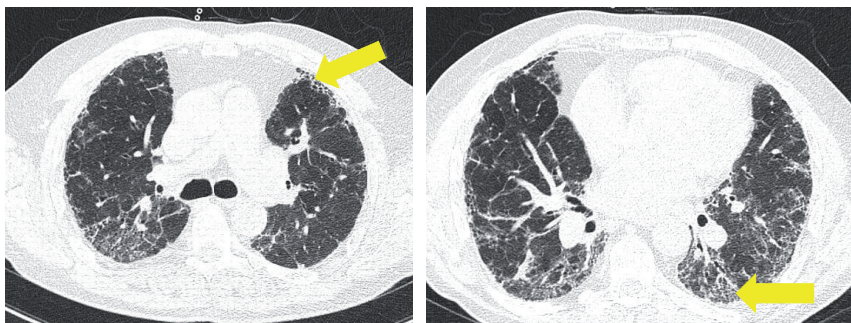
1. anamnéza užití léku, u kterého byl referován rozvoj polékového plicního postižení
2. manifestace polékového plicního postižení byla v minulosti popsána
3. byly vyloučeny jiné příčiny plicního postižení
4. došlo ke zlepšení stavu pacienta po přerušení léčby
5. exacerbace postižení po znovunasazení léku (toto kritérium není nezbytnou podmínkou)



Obr. 5.3 Zadopřední skiagram hrudníku pacienta s polékovým plicním postižením (bleomycin), žlutá šipka – retikulace



Obr. 5.4 HRCT pacienta s plicní histiocytózou z Langerhansových buněk; žlutá šipka – tenkostěnné cysty v horních plicních lalocích, oranžová šipka – plastické pleurální změny po chirurgické plicní biopsii, v oblasti bazí minimální cystické změny



Obr. 5.5 HRCT pacienta s fibrotizujícím plicním postižením po prodělané sepsi s ARDS; ARDS – syndrom dechové tísně dospělých, žlutá šipka – vošтина

PAMATUJ

- Bronchoskopie s BAL se používá v diagnostice onemocnění. Pokud k tomu není jiný diferenciálně diagnostický důvod, v čase se neopakuje, a neslouží jako metoda vhodná ke sledování vývoje onemocnění v čase.

BAL by měla být u nemocných s fibrotizujícím IPP provedena v rámci diagnostiky zejména (ale nejen):

1. u pacienta s podezřením, že k expozici potenciálnímu exogennímu vyvolávajícímu faktoru došlo v pracovním prostředí
2. pokud HRCT nález neodpovídá UIP
3. pokud výsledek analýzy celulární komponenty BALT povede ke změně dalšího léčebného postupu u pacienta

Před indikací BAL u pacienta s fibrotizujícím IPP je třeba zvážit (nejen):

1. poměr rizika a benefitu vyšetření pro pacienta – ve vztahu ke komorbiditám, tíži postižení plicního parenchymu a přítomnosti významnější bronchiální obstrukce (riziko nízké návratnosti)
2. preference pacienta
3. epidemiologickou situaci a rizika pro zdravotní personál

Úloha laboratorních vyšetření v diagnostice fibrotizujících IPP s dominantně exogenním vyvolávajícím faktorem

Diagnózu pneumokonióz, EAA, nemocí asociovaných s kouřením, polékového a postradiačního plicního postižení, fibrotického postižení po ARDS nebo poškození plic chemickými látkami nelze stanovit na základě výsledků laboratorních vyšetření.

Tabulka 5.3 Asociace pneumokonióz a systémových nemocí pojiva

Expozice	Asociované autoimunitní onemocnění	Poznámky
křemík	Caplanův syndrom	silikóza a revmatoidní artritida – v oblasti plic spíše noduly než fibrotizace plicní tkáně
	Erasmův syndrom	silikóza a systémová sklerodermie – častěji pozitivita anti Scl-70, riziko rozvoje SSc u pacientů se silikózou 24× vyšší než u běžné populace
	SLE	riziko rozvoje u pacientů se silikózou 2–8× vyšší než u běžné populace
azbest	Caplanův syndrom	azbestóza a revmatoidní artritida

SSc – systémová sklerodermie, SLE – systémový lupus erythematoses

REJSTŘÍK

A

alveolární epiteliální buňky 29
alveolární makrofágy 29, 31
anamnéza 73, 94, 115, 128
anti-aminoacyl-tRNA syntetáza 32
anti-CCP 32
antifibrotická léčba 43, 120
antifibrotika 136
anti-La 32
anti-Ro 32
anti-topoizomeráza I 32
autologní transplantace kmenových
 buněk kostní dřeně 110
autoprotilátky 32, 119
azathioprin 84, 108
azbestóza 29

B

biopsie 81
bronchiektázie 64, 77
 – trakční 67
bronchoalveolární laváž 79, 80, 103, 115
bronchoskopie 80, 115

C

centralizovaná péče 134
Centra pro diagnostiku a léčbu
 intersticiálních plicních procesů 124,
 131, 134, 135
covid-19 74
cyanóza 60
cyklofosamid 84, 108
cyklosporin 108, 109

D

definice progresu 21
denzity mléčného skla 65, 69

deskvamativní intersticiální
 pneumonie 14
difuzní alveolární hemoragie 108
difuzní plicní kapacita pro oxid uhelnatý
 (TLco) 16, 100, 129
doporučené postupy diagnostiky IPP 25
Doppler ultrazvuk tepen 51
dotazník EQ-5D-3L/5L 19
dušnost 17
 – exacerbace 60
 – progresu 53, 60

E

echokardiografie 51
emfyzém 77
 – paraseptální 67
endoteliální dysfunkce 29
Envisia 18
epidemiologie PF-IPP 21
epigenetické faktory 35
exogenní alergická alveolitida 74, 77,
 81, 84
 – fibrotizující 13
expozice křemíku 81
expozice potenciálnímu vyvolávajícímu
 exogennímu faktoru 88
extracelulární matrix 29, 36

F

fenotyp
 – běžné intersticiální pneumonie 35
 – progredující fibrotizující 91
fibroblasty 36
fibrogeneze 29
fibrotická nespecifická intersticiální
 pneumonie (fNSIP) 14
fibrotizace 30
 – plicní tkáň 29
 – radiologické znaky 63

fibróza

– neklasifikovatelná 121

– postradiační 85

funkční hledisko progresu 15

G

genetické dispozice 34

gen(y)

– kódující surfaktantové proteiny 35

– ovlivňující biogenezi telomeráz 34

– pro mucin 33, 35

– související s telomery 32

– telomerázové katalytické aktivity 34

glukokortikoidy 107, 109, 110

granulomy 29

H

herbicide 86

HRCT (počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností) 13, 43, 69, 115, 129, 137

– typické obrazy u SNP 102

– v diagnostice fibrotizujících IPP asociovaných se SNP 101

I

idiopatická intersticiální pneumonie 114

– nespecifická 26

idiopatická plicní fibróza 13, 90, 114, 120, 122

– antifibrotická terapie 124

– diagnostika 121

idiopatické zánětlivé myopatie 109

imunitní buňky 31

imunodeficience 119

intersticiální plicní abnormality 129

– rizikové faktory progresu 130

intersticiální plicní postižení

s autoimunitními rysy 125

intersticiální plicní procesy (IPP) 14, 128

– asociované se systémovými nemocemi pojiva (SNP-IPP) 48, 90

– farmakologická léčba 105

– nefarmakologická léčba 110

– časná diagnostika 128

– diagnostický postup 52

– fibrotizující 23, 32

– genetické predispozice 32

– funkční vyšetření 128

– hereditární 43

– na podkladě systémové sklerodermie (SSc-IPP) 32, 59

– neklasifikovatelné 26, 63

– neznámé etiologie 127

– prognóza 111

– s autoimunitními rysy (IPAF) 27, 28, 121

– s dominantním exogenním vyvolávajícím faktorem 72

– algoritmus vyšetření 83

– farmakologická léčba 84

– nefarmakologická léčba 88

– úloha HRCT 76

intersticiální pneumonie 114

intoxikace chemickými párami a plyny 86

K

kapilaroskopie nehtových valů 51

konsenzuální diagnostické postupy 14

kortikosteroidy 84

kouření 86, 88, 115

krevní monocyty 31

kvalita života 19

L

léčebné modalitty 136

lékaři dalších odborností 39

lymfagioleiomyomatóza 45

lymfocyty 30, 122

M

makrofágy 30, 36

management PF-IPP

– asociovaných se systémovými nemocemi pojiva 90

– neznámé etiologie 114

– s dominujícím exogenním vyvolávajícím faktorem 72

– úloha MDT 137

mastocyty 32

mechanické napětí 36

metotrexát 105

mikroskopická polyangiitida 91, 110

míra diagnostické jistoty 26
 multidisciplinární konsenzus 38
 multidisciplinární tým (MDT) 38, 41, 82,
 104, 120, 136
 – optimální výstupy 42
 – speciální úlohy 43
 – úloha v diagnostice PF-IPP
 – – pohled radiologa 62
 – – pohled revmatologa 48
 multiorgánové postižení 86
 mykofenolát mofetil 38, 43, 84, 108
 myofibroblasty 36

N

nespecifická intersticiální
 pneumonie 114, 119, 121, 124
 – buněčná varianta 119
 – fibrotická 119, 124
 – riziko progresu 122
 neutrofily 30, 31
 nintedanib 85, 123

O

opacity mléčného skla 107
 ošetřující lékař pacienta 39

P

patolog 39
 patologická fibrogenese 29
 PF-IPP (progredující fibrotizující
 intersticiální plicní procesy)
 – epidemiologie 21
 – incidence 21
 – klasifikace 13
 – patofyziologie 29
 – po prodělané infekci 74
 pirfenidon 122
 plasmaferéza 110
 pleuroparenchymální fibroelastóza 14
 plicní biopsie 120
 plicní fibróza 29, 30, 33, 121
 – a covid-19 75
 – neklasifikovatelná 114, 125
 – patogeneze 32
 – progresivní fenotyp 33
 – radiologické hodnocení progresu 69

– radiologické známky 64
 – u IPF 32
 plicní histiocytóza z Langerhansových
 buněk 86
 plicní hypertenze 87, 127
 plicní intersticiální 64
 pneumokoniózy 26, 74, 77, 79, 85
 pneumolog specializovaný
 na problematiku IPP 39
 pneumonitida, akutní lupusová 108
 pneumotoxická 56
 polékové a postradiační postižení plic 75,
 82, 85
 poslechový nálezn krepitu 128
 prediktory progresu fibrotizujícího
 IPP 18
 progresu IPP 16, 17, 21, 94
 – u SNP 93

R

radiolog 39, 62
 Raynaudův fenomén 58
 reflux, symptomatický 125
 retikulace 64
 revmatoidní artritida 32, 90, 105
 revmatolog 39, 49, 50, 51
 rituximab 84, 108
 rizikové profese pro kontakt
 s anorganickým prachem 74
 rozpouštědla derivovaná z ropy 86

S

sarkoidóza 29, 90, 114, 121, 125
 SARS-CoV2 75
 senescence 36
 silikóza 81
 skiagram
 – hrudníku 77
 – plic 62
 sklerodaktylie 58
 smíšené onemocnění pojiva 90, 109
 snížení celkové plicní kapacity 100
 SNP-IPP, terapie 105, 106
 spirometrie 100
 – domácí 18
 stárnutí 35

suspektní fenotyp PF-IPP 82

svalový test 51

syndrom

– antisyntetázový 49, 90

– dechové tísně dospělých 74, 78

– Sjögrenův 91, 108

systémová kortikoterapie 85

systémová sklerodermie 29, 59, 90, 108

systémové nemoci pojiva 14, 29, 53, 54, 90, 94, 100

– a HRCT 101

– klinické příznaky 96

– kožní/vaskulární manifestace 97

– mimoplicní příznaky 41

systémový lupus erythematoses 91, 107

Š

šestiminutový test chůzí 16

T

terénní ambulantní specialisté

v diagnostice a léčbě PF-IPP 128

transkriptomický podpis 35

transplantace plic 111

treprostinil, inhalační 87, 127

U

umělá plicní ventilace s nižším dechovým objemem 75

usilovná vitální kapacita (FVC) 15, 16

V

videoasistovaná thorakoskopie

(VATS) 13

vitální plicní kapacita 100

voština 67

vyšetření

– bronchoskopické v diagnostice fibrotizujících IPP asociovaných se SNP 103

– funkční plicní v diagnostice fibrotizujících IPP asociovaných se SNP 100

– fyzikální 128

– fyzikální v diagnostice fibrotizujících IPP asociovaných se SNP 95

– histopatologické v diagnostice fibrotizujících IPP asociovaných se SNP 104

– HRCT 63, 129

– laboratorní v diagnostice fibrotizujících IPP asociovaných se SNP 98

– laboratorní v diagnostice fibrotizujících IPP neznámé etiologie 119

– motility jícnu 51

– onkogenní mutace BRAF V600E 86

– revmatologické 58

Y

yperit 86

Z

zánět, chronický 36

zmenšení objemu plic 67