

symposium
ipf

Idiopatická plicní fibróza

Současná úroveň znalostí o etiologii a patogenezi
Doporučené vyšetřovací a léčebné postupy



XI. Hradecké pneumologické dny
Hradec Králové, 27. dubna 2007, 16–18 hodin

MIMOŘÁDNÁ
PŘÍLOHA ČASOPISU

KAZUISTIKY
V ALERGOLOGII, PNEUMOLOGII A ORL

Vážení kolegové,

letos poprvé jsme se po domluvě s pořadateli Hradeckých pneumologických dnů rozhodli, že zařadíme do programu sympozium přehledně probírající současný stav znalostí o diagnostice a léčbě idiopatické plicní fibrózy. Jde o sympozium nefiremní, organizované a realizované naším týmem na základě našeho zájmu o tuto problematiku a snahy poskytnout nabyté vědomosti a zkušenosti co nejširší lékařské obci. My všichni totiž vnímáme, že problematika intersticiálních plicních procesů je na pneumologických kongresech a seminářích v České republice ve srovnání s ostatními tématy velmi opomíjena. Takže letos poprvé se pokoušíme tento stav věcí napravit a přinášíme vám jako první vlašťovku „state of art“ sympozium o idiopatické plicní fibróze.

Do programu sympozia jsou zařazeny přednášky zabývající se uceleně problematikou plicní fibrózy od imunopatogeneze onemocnění přes jeho klasifikaci, klinický obraz, radiologický obraz, význam funkčního vyšetření, problematiku bronchoalveolární laváže a plicních biopsií včetně patologického nálezu až po léčbu medikamentózní a transplantační. Doufám, že pro Vás tato sdělení budou přínosem a pomohou Vám lépe se orientovat v nelehké problematice idiopatické plicní fibrózy, která se navíc v poslední době začíná poměrně dynamicky vyvíjet. Budeme rádi za každou připomínku z Vašich řad, ať už k organizaci sympozia či k jeho odborné náplni.

Vzhledem k tomu, že jsme chtěli oslovit co nejširší lékařskou obec, která by mohla mít o problematiku zájem, použili jsme databázi lékařů nejen z oboru pneumologie, ale také alergologie a klinické imunologie. Velmi děkujeme za spolupráci na technickém zajištění akce Mgr. Karlu Víznerovi, šéfredaktorovi Kazuistik v alergologii, pneumologii a ORL, který nám pomohl oslovit co nejvíce možných zájemců z Vašich řad, obstaral rozeslání pozvánek, zřízení webových stránek sympozia (<http://www.geum.org/ipf>) a vytištění a distribuci materiálů, které se Vám dostávají do rukou.

Záleží i na Vás, na Vaší odezvě, zda naše myšlenka dojde dalšího uplatnění a technické realizace a bude nadále pokračovat v sympozii typu „state of art“, věnovaných méně známým či opomíjeným tématům.

Všechny Vás za kolektiv autorů a přednášejících zdravím a děkuji Vám za Váš čas a pozornost.

Martina Vašáková

Připomínky zasílejte na e-mail: martina.vasakova@ftn.cz



Předsedající:

MUDr. Martina Vašáková

Pneumologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice s poliklinikou, Praha

MUDr. Vladimír Koblížek

Plicní klinika LF UK a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Program sympozia:

- 1. Imunologické a imunogenetické aspekty vzniku a vývoje idiopatické plicní fibrózy**
I. Stríž, Imunologické oddělení, IKEM, Praha 4
- 2. Idiopatické intersticiální pneumonie**
Klasifikace a klinický obraz idiopatické plicní fibrózy
K. Voňková, R. Dvořáková, V. Bartoš, V. Koblížek, Plicní klinika, FN Hradec Králové 5
- 3. Diagnostický a prognostický význam funkčního vyšetření u pacientů s idiopatickou plicní fibrózou**
J. Chlumský, Pneumologická klinika 1. LF UK, FTNsP, Praha 7
- 4. Idiopatická plicní fibróza. Současné postavení a možnosti bronchoalveolární laváže. Přínos plicní biopsie**
B. Hutyrová¹, J. Zatloukal¹, V. Lošťáková¹, E. Kriegová², M. Petřek², V. Kolek¹
¹Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN a LF UP Olomouc
²Ústav imunologie, FN a LF UP Olomouc 9
- 5. HRCT obraz idiopatických intersticiálních pneumonií**
J. Brožík, Radiodiagnostická klinika, FN Hradec Králové 11
- 6. Idiopatické intersticiální plicní fibrózy – patologicko-anatomický pohled**
J. Vedralová, Patologické oddělení, FTNsP, Praha 14
- 7. Léčba idiopatické plicní fibrózy**
Současné možnosti, perspektivy
M. Vašáková, J. Anton, M. Šterclová, Pneumologická klinika 1. LF UK FTNsP, Praha. 16
- 8. Transplantace plic u fibrotizujících plicních procesů**
Kritéria zařazení na čekací listinu; sledování po transplantaci; statistika přežití po transplantaci a současný stav čekací listiny v ČR
R. Davidová¹, R. Lischke², J. Šimonek², P. Pafko²
¹Pneumologická klinika, 2. LF a FN Motol, ²III. Chirurgická klinika, 1. LF a FN Motol, Praha . . . 18

**Další informace k sympoziu
naleznete na <http://www.geum.org/ipf>**

Imunologické a imunogenetické aspekty vzniku a vývoje IPF

Ilja Stríž

Oddělení klinické a transplantační imunologie, IKEM, Praha

Idiopatická plicní fibróza (IPF) je život ohrožující onemocnění neznámé etiologie vedoucí k fibrotické přestavbě plicního parenchymu s následným postižením ventilace (Du Bois et al. 2001). V minulosti byla akcentována zejména úloha antigenní stimulace imunity a chronického zánětu spojeného s alveolitidou a následnou fibrotickou reparací, současné studie však naznačují, že klíčovou úlohu mohou hrát spíše epiteliální buňky a jejich cytokinové interakce s fibroblasty a buňkami imunitního systému.

Mezi cytokiny spojované s aktivací fibroblastů a tvorbou proteinů extracelulární matrix patří kromě tradičně studovaného transformujícího růstového faktoru (TGF β) i některé prozánětlivé cytokiny a chemokiny (Agostini et al. 2006). Tumor necrosis factor alfa (TNF- α) je multipotentní cytokin, který lokálně indukuje expresi adhezivních molekul a tvorbu chemokinů regulujících přísun imunitních buněk do ložiska poškozené tkáně. Se zvýšenou tvorbou TNF- α se kromě IPF setkáme i u jiných intersticiálních plicních nemocí (Zheng et al. 1995). Úloha TNF- α v patogeneze fibrotizujících procesů je dána přímým ovlivněním proliferace fibroblastů, indukci TGF beta, ale i stimulací tvorby chemokinů s profibrotickým účinkem v epiteliálních buňkách.

Naše pilotní studie využívající linii lidských epiteliálních buněk odpovídajících pneumocytům II typu (buňky A549) prokázala, že respirační epitel je důležitým zdrojem řady CXC i CC chemokinů (Striz et al. 2006). Pomocí metodiky oligoarray jsme zjistili konstitutivní expresi genů pro chemokiny atrahující zejména neutrofilní leukocyty jako např. IL-8 (CXCL8), Gro- α (CXCL1) nebo ENA-78 (CXCL5) vykazující kromě chemotaktické aktivity také profibrotický účinek.

V případě stimulace pomocí TNF- α došlo k zvýšení exprese těchto genů a navíc se objevila i mRNA pro některé z rodiny CC chemokinů atrahujících monocyty, NK buňky, dendritické buňky a lymfocyty. Mezi těmito chemokiny byl i MCP-1 (CCL2), který rovněž vykazuje profibrotickou aktivitu.

Jedním z důvodů nadprodukce TNF- α u pacientů s IPF může být genetická predispozice a v tomto směru byl také prokázán vztah mezi jedním z jeho genových polymorfismů (-308) a výskytem IPF (Riha 2004). Kromě prozánětlivých cytokinů se v patogenetických mechanismech IPF uplatní i cytokiny zařazené do tzv. Th1/Th2 rovnováhy. Th2 cytokiny IL-4 a IL-13 mají rovněž schopnost indukovat v epitelu tvorbu IL-8 (Striz 1999a) a IL-4 může potencovat některé účinky indukované TNF- α (Striz 1999b). Pro hypotézu, že u IPF dochází k nadprodukci Th2 cytokinů svědčí nejen studie na experimentálních modelech, ale i klinický efekt inhalačního podání rekombinantního IFN γ , Th1 cytokinu

s pleiotropním účinkem na nejrůznější populace buněk. Vrozenou povahu převažujícího Th2 cytokinového profilu u IPF naznačuje recentní studie prokazující abnormality v zastoupení některých genových polymorfismů IL-4 (Vasakova et al. 2006). Kromě toho porovnání výskytu jednotlivých cytokinových polymorfismů s klinickými parametry jako je vyšetření plicních funkcí nebo HRCT naznačilo, že různé genotypy nemají pouze vztah k výskytu IPF, ale zřejmě mohou také modifikovat vývoj onemocnění (Vasakova et al. 2007).

IPF nadále zůstává fatálním onemocněním nejasné etiologie, není ale pochyb o tom, že cesta ke zlepšení prognózy onemocnění vede pouze přes pochopení patogenetických mechanismů, které se na fibrotizujícím procesu podílejí.

Literatura:

- Agostini, C., Gurrieri, C. Chemokine/cytokine cocktail in idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 3, 4: 357–363, 2006.
- Du Bois, R. M., Wells, A. U. Cryptogenic fibrosing alveolitis/idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 18, Suppl. 32: 43s–55s, 2001.
- Riha, R. L., Yang, I. A., Rabnott, G. C. et al. Cytokine gene polymorphisms in idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med J* 34, 3: 126–129, 2004.
- Striz, I., Krasna, E., Petrickova, K., Kolesar, L., Slavcev, A., Jaresova, M. Chemokines induced in human lung epithelial cells by inflammatory cytokines. *Eur Respir J* 28, Suppl 50: 748, 2006.
- Striz, I., Mio, T., Adachi, Y., Heires, P., Robbins, R. A., Spurzem, J. R., Illig, M. J., Romberger, D. J., Rennard, S. I. IL-4 induces ICAM-1 expression in human bronchial epithelial cells and potentiates TNF-alpha. *Am J Physiol* 277, 1Pt1: L58–L64, 1999. (1999b)
- Striz, I., Mio, T., Adachi, Y., Robbins, R. A., Romberger, D. J., Rennard, S. I. IL-4 and IL-13 stimulate human bronchial epithelial cells to release IL-8. *Inflammation* 23, 6: 545–555, 1999. (1999a)
- Vasakova, M., Striz, I., Dutka, J., Slavcev, A., Jandova, S., Kolesar, L., Sulc, J. Cytokine gene polymorphisms and high-resolution-computed tomography score in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2007 (v tisku).
- Vasakova, M., Striz, I., Slavcev, A., Jandova, A., Kolesar, L., Sulc, J. Th1/Th2 cytokine gene polymorphisms in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Tissue Antigens* 67, 3: 229–232, 2006.
- Zheng, L., Teschler, H., Guzman, J., Hubner, K., Striz, I., Costabel, U. Alveolar macrophage TNF-alpha release and BAL cell phenotypes in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 152, 3: 1061–1066, 1995.

Doc. MUDr. Ilja Stríž, CSc.

Oddělení klinické a transplantační imunologie

IKEM, Vídeňská 1958/9

140 00 Praha 4

Idiopatické intersticiální pneumonie

Klasifikace a klinický obraz idiopatické plicní fibrózy

Kateřina Voňková, Renata Dvořáková,
Vladimír Bartoš, Vladimír Koblížek

Plicní klinika, FN Hradec Králové

Difúzní intersticiální plicní procesy představují širokou skupinu onemocnění charakterizovaných difúzním postižením plicního intersticia. Plicním intersticiem rozumíme prostor ohraničený endotelovými buňkami plicních kapilár a alveolárním epitelem, perilymfatické a perivaskulární interseptální prostory a centrálně uložené peribronchiolární prostory. Ve valné většině případů jsou postiženy i samotné alveoly.

Takto široce definovaná skupina onemocnění je značně heterogenní, popsáno bylo okolo 160 nozologických jednotek zahrnujících celou paletu plicních zánětů, postižení plic nádorového, metabolického, cévního původu a pokusy o její klasifikaci jsou složité.

Využíváno je množství hledisek, publikována byla celá řada rozličných dělení. Z hlediska patologicko-anatomického lze intersticiální plicní procesy rozdělit na procesy charakterizované tvorbou granulomů, procesy charakterizované tvorbou vaziva a procesy, kde jsou prokazovány granulomy i fibróza. Z hlediska etiologického lze intersticiální plicní procesy třídit na procesy se známou a neznámou etiologií. Současný pohled reprezentuje klasifikace intersticiálních plicních procesů rozlišující **idiopatické intersticiální pneumonie**, intersticiální plicní procesy ze známých příčin, granulomatózní procesy a jiné vzácné intersticiální plicní procesy.

Idiopatické intersticiální pneumonie (IIP) představují důležitou součást skupiny difúzních intersticiálních plicních procesů neznámé etiologie. Jsou charakterizovány poškozením plicního parenchymu s různým podílem zánětlivých a fibrózních změn.

Klasifikace této skupiny onemocnění prošla vývojem od prvních zpráv o plicní fibróze nejasné etiologie z roku 1944 (Hamman a Rich), přes klasifikaci dle Liebowa z roku 1975, klasifikaci dle Katzensteinové z roku 1998 až po v současnosti platnou klasifikaci pod hlavičkami ATS a ERS z roku 2002.

Tato v rámci skupiny IIP rozeznává následující **klinicko-rentgenologicko-patologické jednotky**: idiopatická plicní fibróza (IPF) nebo též kryptogenní fibrotizující alveolitida (KFA), nespecifická intersticiální pneumonie (NSIP), kryptogenní organizující se pneumonie (COP) nebo též obliterující bronchiolitida s organizující se pneumonií (BOOP), akutní intersticiální pneumonie (AIP), deskvamativní intersticiální pneumonie (DIP), respirační bronchiolitida s intersticiálním plicním postižením (RB-ILD) u kuřáků, lymfoidní intersticiální pneumonie a neklasifikovatelné intersticiální pneumonie (tedy případy, které nelze blíže zařadit).

Výše uvedeným entitám pak odpovídají následující **patologicko-anatomické jednotky**: běžná intersticiální pneumonie (UIP), nespecifická intersticiální pneumonie (NSIP), organizující se pne-

umonie (OP), difúzní alveolární postižení (DAD), deskvamativní intersticiální pneumonie (DIP), zánět respiračních bronchiolů, lymfocytární a neklasifikovatelné intersticiální pneumonie.

Idiopatická plicní fibróza je nejdůležitější jednotkou mezi idiopatickými intersticiálními pneumoniemi pro svůj narůstající výskyt, závažnou prognózu a vysokou mortalitu. Nyní je definována jako specifická progredující forma intersticiální pneumonie limitovaná na plíce, asociovaná s histologickým obrazem UIP ověřené chirurgickou biopsií plic. UIP je histologicky představována typicky nehomogenním mikroskopickým obrazem, s ložisky intersticiální fibrózy, zánětu, voštinové přestavby a normální plíce s ostrůvky aktivně proliferujících myofibroblastů a fibroblastů, které korelují s obrazem aktivního onemocnění. Pro potvrzení diagnózy je zároveň nutné vyloučení jiných známých intersticiálních procesů, abnormální ventilační parametry a abnormální nález na skiagramu hrudníku nebo HRCT plic.

V případě, že chirurgická plicní biopsie nebyla provedena, zůstává diagnóza idiopatické plicní fibrózy nejistá. Přesto u imunokompetentních osob splnění takzvaných velkých kritérií (vyloučení jiné známé jednotky ze skupiny difúzních intersticiálních postižení plic, abnormální funkční vyšetření ve smyslu restrikce a poruchy výměny plynů, bilaterálně bazálně retikulární změny na skiagramu hrudníku s minimem změn charakteru ground glass na HRCT, transbronchiální biopsie nebo bronchoalveolární laváž nesvědčící pro jinou diagnózu) spolu s přítomností minimálně tří ze čtyř takzvaných malých kritérií (věk nad 50 let, pozvolna narůstající námahová dušnost, doba trvání onemocnění 3 a více měsíců, bilaterálně bazálně krepitace) zvyšují pravděpodobnost správné diagnózy.

Četnost výskytu IPF celosvětově narůstá, v České republice v roce 1998 byla zjištěna prevalence 10,9/100 000, v roce 1964 2,44/100 000 obyvatel. IPF je onemocněním středního a vyššího věku, incidence s narůstajícím věkem stoupá. Postiženy jsou častěji osoby mužského pohlaví. Etiologie IPF je neznámá, předpokládá se delší nebo opakované působení neznámé noxy.

Doba od projevu prvních příznaků ke stanovení diagnózy je udávána 6 měsíců až 2 roky. IPF se klinicky manifestuje pozvolna narůstající námahovou dušností a suchým, dráždivým kašlem. Nekonstantně mohou být přítomny i celkové příznaky jako zvýšená teplota, únavnost, malátnost, váhový úbytek, bolesti svalů a kloubů.

Při fyzikálním vyšetření bývá typickým nálezem pozdně inspirační krepitus nad plicními bázemi, někdy i nad celými plicními křídly. Tento poslechový fenomén připomíná rozepínání suchého zipu. Velká část nemocných (minimálně 50 %) má paličkovité prsty s nehty tvaru hodinkového sklíčka. Centrální cyanóza, tachypnoe,

pulsace v epigastriu v důsledku hypertrofie pravé komory, akcentace druhé ozvy nad plicnicí jako projev plicní hypertenze a klinické projevy pravostranného srdečního selhávání bývají patrné v pokročilých stádiích onemocnění.

Diagnostika onemocnění se opírá o skiagram hrudníku, HRCT vyšetření plic (snížení celkového objemu plic, retikulární či retikulonodulární opacity, okrsky ground-glass a voštiny), vyšetření plicních funkcí (restriktivní ventilační porucha, snížení difúzní plicní kapacity), bronchoalveolární laváž (zde význam spočívá v odlišení jiných klinických jednotek) a plicní biopsii. Laboratorní vyšetření jsou nespecifická. Diferenciální diagnostika v případě platné stávající definice je spojena s vyloučením jiných klinických jednotek manifestujících se histologickým obrazem UIP (kolagenózy, poléková poškození plic, chronická hypersenzitivní pneumonie, azbestóza, familiární idiopatická plicní fibróza, syndrom Heřmanského-Pudlákova). IPF zůstává nadále velmi závažným, terapeuticky těžko ovlivnitelným onemocněním.

Nespecifická intersticiální pneumonie (NSIP) je z histologického pohledu charakterizována přítomností různého stupně zánětu a fibrózy, za předpokladu chybění jiných specifických nálezů vedoucích k diagnóze UIP, DIP či AIP. Ve většině případů převládají zánětlivé změny s minimálním stupněm fibrózy či zhruba vyrovnaný podíl zánětu a fibrózy. Onemocnění se klinicky manifestuje kašlem a námahovou dušností, zobrazovacími vyšetřeními bývají zjištěny bilaterální intersticiální infiltráty, okrsky změn charakteru ground-glass, změny charakteru voštiny bývají relativně vzácné. NSIP je stejně jako UIP onemocněním středního věku, může však postihovat i děti. Popisována je mírná predominance žen. Prognóza onemocnění je dobrá, závisí zřejmě na rozsahu fibrózy.

Kryptogenní organizující se pneumonie (COP) je charakterizována histologicky jako nestejnorodý proces, determinovaný v první řadě organizováním pneumonie zahrnujícím alveolární dukty, alveoly s (nebo bez) bronchiolárními intraluminárními polypy. Onemocnění nepreferuje pohlaví, bývá onemocněním středního věku, objevuje se často po infektu dýchacích cest. Odpověď na léčbu kortikoidy je dobrá.

Deskvamativní intersticiální pneumonie (DIP) na rozdíl od nehomogenního mikroskopického obrazu u UIP má uniformní, homogenní vzhled, dominujícím nálezem je nahromadění makrofágů v alveolech. V intersticiu jsou přítomny mononukleární infiltráty, stupeň fibrózy je minimální. Okrsky aktivních fibroblastů a přítomnost voštinovité přestavby nepatří k patologicko-anatomickým rysům DIP. Klinicky se manifestuje pozvolna narůstající dušností, kašlem, je rovněž onemocněním středního věku, ale na rozdíl od UIP postihuje pacienty mladší, především muže, má lepší prognózu a lepší odpověď na léčbu steroidy.

Zánět respiračních bronchiolů u IPP, známý také jako kuřácká bronchiolitida, je charakterizovaný nahromaděním pigmentova-

ných makrofágů v oblasti **respiračních bronchiolů asociovaný s intersticiálním plicním postižením (RB-ILD)**, bez závažného postižení intersticia. RB-ILD postihuje především muže mladšího středního věku, kuřáky cigaret, jedná se o onemocnění s dobrou prognózou, s tendencí ke spontánní regresi, případné podání steroidů je spojeno s dobrou odpovědí.

Akutní intersticiální pneumonie (AIP) je histologicky determinována jako difúzní intersticiální fibróza, narozdíl od ostatních forem jde o proces aktivní, představovaný proliferujícími fibroblasty a myofibroblasty s minimálními depozity kolagenu. Tento nález z hlediska patologicko-anatomického odpovídá změnám typu DAD, tedy difúzní alveolární postižení, které může vzniknout jako odpověď na poškození celou řadou nox. Jestliže proces trvá po určitou dobu, většinou déle než měsíc, mohou se objevit i změny připomínající voštinovitou přestavbu u UIP, ovšem stěny jsou pak tvořeny fibroblasty stejně tak jako kolagenem a jsou pokryty spíše alveolárním než bronchiolárním epitelem. Tento rychlý vznik změny typu voštinovité přestavby souvisí s částečným či úplným kolapsem některých alveolů a následným zvětšením jiných. AIP je vzácnou, fulminantní formou onemocnění, často s horečnatým začátkem, rychlým rozvojem dušnosti, která rychle vede k respiračnímu selhání gradujícímu až do obrazu ARDS. Tato forma onemocnění je bez preference věku a pohlaví, má závažnou prognózu a špatnou odpověď na léčbu.

Lymfoidní intersticiální pneumonie (LIP) charakterizovaná přítomností lymfocytárních infiltrátů je v současnosti považována za plicní lymfoproliferativní onemocnění neboť řada případů dříve či později přešla v lymfom. Onemocnění se vyskytuje častěji u žen, v jakémkoli věku, manifestuje se pozvolna narůstajícím kašlem a dušností. Léčebně jsou využívány kortikoidy, více než jedna třetina případů přechází do fibrózy.

Terapeutické možnosti a prognostická data u jednotlivých typů IIP jsou poměrně různorodá a bude jim věnováno další sdělení.

Literatura:

American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 161, 2 Pt 1: 646–664, 2000.

American Thoracic Society/ European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 165, 2: 277–304, 2002.

Zatloukal, P., Fiala, P., Votruba, J. et al. Vnitřní lékařství. IIIa, Pneumologie. Praha: Galén, 2001.

MUDr. Kateřina Voňková
Plicní klinika LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové



POMOCNÍK alergologa a klinického imunologa
http://www.geum.org/pa_zakli.htm

Diagnostický a prognostický význam funkčního vyšetření u pacientů s idiopatickou plicní fibrózou

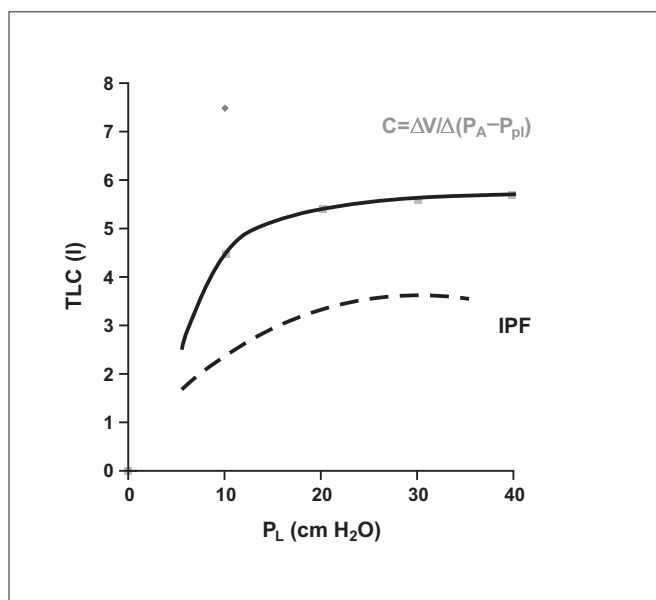
Jan Chlumský

Pneumologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

1. Vyšetření plicních funkcí v diagnostice idiopatické plicní fibrózy (IPF)

Většina pacientů s IPF vykazuje charakteristické patofyziologické abnormality, které vycházejí ze snížené plicní poddajnosti a posunu statické křivky závislosti transpulmonálního tlaku na objemu plic doprava a dolů (obrázek č. 1). Následkem toho jsou typicky sníženy statické plicní objemy a kapacity. Vitální kapacita (VC) bývá redukována větší měrou, než celková plicní kapacita (TLC) a funkční reziduální kapacita (FRC) (Agusti et al. 1994).

Obr. č. 1: Schematické znázornění statických křivek závislosti tlaku a objemu u zdravého jedince (plná čára) a pacienta s IPF (přerušovaná čára)



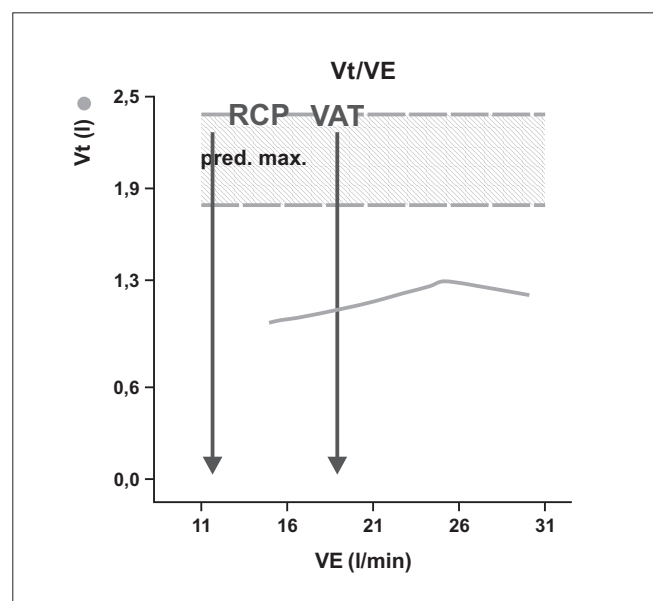
Transferfaktor (TL_{CO}) bývá u těchto nemocných snížen více, než plicní objem, na kterém je měřen. TL_{CO} bývá nižší u pacientů s IPF ve srovnání s těmi, kteří mají jiná intersticiální plicní onemocnění přes podobné plicní objemy na kterých je měřen.

Pacienti s IPF vykazují charakteristické poruchy oxygenace krve, zejména pokles parciálního tlaku v arteriální krvi (PaO_2) a zvýšení al-

veolo-arteriálního gradientu pro kyslík ($P(A-a)O_2$). Abnormality výměny plynů jsou charakteristicky výraznější (nebo se objevují) při tělesné zátěži. Podobně jako v případě transferfaktoru je nejvýraznější zvýšení $P(A-a)O_2$ u pacientů s IPF ve srovnání s jinými intersticiálními plicními procesy. Navíc vzestup gradientu $P(A-a)O_2$ je předurčen hodnotou TL_{CO} .

Spiroergometrie prokazuje, kromě výše zmiňovaných abnormalit výměny plynů, ventilační limitaci s patrným vzestupem minutové ventilace (V_E) převážně na úkor dechové frekvence (obrázek č. 2), snížení maximální spotřeby kyslíku ($peakVO_2$) odpovídající poruše cirkulace v malém oběhu, a mnohé další abnormality (Agusti et al. 1994).

Obr. č. 2: Nedostatečný vzestup dechového objemu (V_t) v průběhu spiroergometrie u pacienta s IPF



Určitou výjimkou jsou pacienti s kombinací IPF a HRCT známky plicního emfyzému, která je v současné době některými autory považována za izolovanou nosologickou jednotku. Tito pacienti jsou převážně muži s anamnézou nikotinismu. Plicní objemy a kapacity jsou u nich často zachovány v mezích normy, TL_{CO} je

snížen. Ačkoliv dřívější práce nebyly schopny prokázat prognostický vliv přítomnosti známek emfyzému, zdá se, že tito pacienti mají výraznější redukci TL_{CO} , častější výskyt plicní hypertenze (až v 50%) a horší prognózu (Cottin et al. 2005).

2. Vyšetření plicních funkcí při určení tíže IPF

Korelace morfologických změn je poměrně malá, pokud vůbec nějaká, s patofyziologickými parametry u pacientů s IPF. Důvodem je pravděpodobně značná heterogenita testovaných pacientů. Korelace s rozsahem a typem HRCT změn je těsnější, zejména pro TL_{CO} a abnormality výměny plynů v průběhu fyzické zátěže. Tento vztah se významně snižuje u pacientů se známkami plicního emfyzému. Nejvýznamnější odhad tíže onemocnění však poskytuje radiologicko-fyziologické skóre (Wells et al. 2003).

3. Vyšetření plicních funkcí při určení prognózy IPF

Dostupné studie zkoumající prediktivní význam plicních funkcí u pacientů s IPF se různou měrou liší a pravděpodobně nepřevyšují prediktivní význam skóre fibrotických změn na HRCT (Erbes et al. 1997). Většinou autorů však bylo prokázáno, že prognóza onemocnění se zhoršuje s klesajícími plicními objemy (zejména TLC a VC), TL_{CO} a výraznější poruchou výměny plynů. V posledních letech se častěji uplatňuje vyšetřování tolerance zátěže jednoduchými testy chůzí (6-MWT), které jsou do značné míry schopny předpovědět průběh IPF, zejména jsou-li spojeny s desaturací krve (Hallstrand et al. 2005). Navíc, podle míry a trvání denaturace, lze prokázat zvýraznění prediktivního významu ostatní parametrů plicních funkcí (Flaherty et al. 2006).

Literatura:

Agusti, C., Xaubet, A., Agusti, A. et al. Clinical and functional assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results of a 3 year follow-up. *Eur Respir J* 7, 4: 643–650, 1994.

Cottin, V., Nunes, H., Brillet, P. Y. et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 26, 4: 586–593, 2005.

Erbes, R., Schaberg, T., Loddenkemper, R. Lung function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Are they helpful for predicting outcome? *Chest* 111, 1: 51–57, 1997.

Flaherty, K. R., Andrei, A. C., Murray, S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 174, 7: 803–809, 2006.

Hallstrand, T. S., Boitano, L. J., Johnson, W. C. et al. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 25, 1: 96–103, 2005.

Wells, A. U., Desai, S. R., Rubens, M. B. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 167, 7: 962–969, 2003.

MUDr. Jan Chlumský
Pneumologická klinika 1. LF UK
Fakultní Thomayerova nemocnice
Václavská 800
140 00 Praha 4



Obsahuje také kapitulu
Funkční vyšetření plic

Pomocník alergologa a klinického imunologa



- 1 × ročně
- pro lékaře pečující o alergiky, astmatiky a nemocné s ostatními imunopatologickými stavy (bez ohledu na specializaci)
- zdarma na základě jednoduché registrace

Distribuce pouze v ČR!



POMOCNÍK alergologa a klinického imunologa
http://www.geum.org/pa_zakli.htm

Idiopatická plicní fibróza

Současné postavení a možnosti bronchoalveolární laváže

Přínos plicní biopsie

Beáta Hutýrová¹, Jaromír Zatloukal¹, Vladimíra Lošťáková¹,
Eva Kriegová², Martin Petřek², Vítězslav Kolek¹

¹Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN a LF UP Olomouc

²Ústav imunologie, FN a LF UP Olomouc

Úvod:

Idiopatická plicní fibróza (IPF) je specifická forma chronické fibrotizující intersticiální pneumonie nejasné etiologie asociovaná s histologickým nálezem obvyklé intersticiální pneumonie (UIP). Pro onemocnění je charakteristická proliferace fibroblastů, přestavba a zvýšená depozice extracelulární matrix v plicním intersticiu. Současné názory na etiopatogenezi IPF poukazují na významnou roli primárního poškození epitelálních buněk a jejich zvýšenou apoptózu, poškození integrity subepitelální bazální membrány, které jsou signálem k regeneraci epitelálních buněk a aktivaci mezenchymálních buněk s produkcí řady růstových faktorů a cytokinů.

Diagnózu IPF stanovujeme na základě typického klinického obrazu, radiologického a histologického nálezu UIP po vyloučení jiných známých příčin intersticiálního plicního procesu (IPP). K stanovení definitivní diagnózy IPF je v případě histologického nálezu UIP potřeba splnění dalších kritérií, kterými jsou: 1. vyloučení jiných známých příčin IPP, 2. porucha plicních funkcí (restriktivní ventilační porucha, snížení difúzní plicní kapacity, respirační insuficience v klidu nebo po zátěži), 3. patologický nález na skia-gramu hrudníku nebo HRCT. V případě neprovedení plicní biopsie lze stanovit diagnózu IPF s vysokou pravděpodobností, když pacient splňuje všechna stanovená hlavní kritéria a alespoň 3 ze 4 vedlejších kritérií. Hlavní kritéria jsou: 1. vyloučení jiných příčin IPP, 2. porucha plicních funkcí, 3. oboustranné bazální retikulární denzity s minimálními opacitami typu mléčného skla na HRCT, 4. nález transbronchiální biopsie (TBB) nebo bronchoalveolární la-

váže (BAL) vylučující jinou diagnózu. Vedlejší kritéria jsou: 1. věk nad 50 let, 2. postupný vznik námažové dušnosti, která není zdůvodnitelná jinou nemocí, 3. trvání obtíží déle než 3 měsíce, 4. poslechový nález krepitu bilaterálně bazálně (ATS/ERS International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias 2002).

Bronchoalveolární laváž je minimálně invazivní a bezpečná metoda k odběru vzorků buněčných i nebuněčných složek z distálních částí respiračního traktu a alveolů. Význam BAL a TBB je v diagnostice IPF zatím pouze pomocný a slouží spíše k vyloučení jiné etiologie onemocnění, zejména sarkoidózy, hypersenzitivní pneumonie, infekčních příčin a malignit.

Metody:

V letech 2000–2006 bylo na Klinice plicních nemocí a TBC Fakultní nemocnice v Olomouci provedeno celkem 1532 bronchoalveolárních laváží a 279 transbronchiálních biopsií. Do studie bylo zařazeno 40 pacientů s IPF splňujících kritéria klasifikace idiopatických intersticiálních pneumonií podle konsensu expertů ATS/ERS. U pacientů bylo provedeno bronchoskopické vyšetření a BAL, dále transbronchiální a/nebo chirurgická biopsie plic.

Výsledky:

Výsledky vyšetření diferenciálního rozpočtu buněk v BAL jsou uvedeny v následující tabulce.

Tabulka: Výsledky vyšetření diferenciálního rozpočtu buněk v BAL

	lymfocyty	neutrofilly	eozinofily	celkový počet buněk
střední hodnota ± směrodatná odchylka	7,6 ± 6,5 %	10,2 ± 13,1 %	3,8 ± 6,2 %	2,3 ± 1,7 × 10 ⁶ /ml
medián ± chyba střední hodnoty	6,5 ± 1,0 %	6,0 ± 2,1 %	1,5 ± 1,0 %	2,1 ± 0,3 × 10 ⁶ /ml
minimum	0 %	0 %	0 %	0,25 × 10 ⁶ /ml
maximum	28,0 %	63,0 %	34,0 %	8,0 × 10 ⁶ /ml

V BAL bylo zjištěno zvýšení počtu neutrofilů nad 3 % u 70 % pacientů (n=28), eozinofilů nad 1 % u 72,5 % (n=29) a lymfocytů nad 15 % u 12,5 % nemocných (n=5).

U 25 pacientů byla diagnóza IPF doložena histologickým nálezem UIP z chirurgické biopsie plic, u 1 pacienta byla UIP verifikována z transbronchiální biopsie. U ostatních pacientů byl při TBB získán nereprezentativní vzorek tkáně nebo byly histologicky nalezeny nespecifikované fibrózní změny, které nespĺňovaly kritéria pro UIP.

Závěr:

U většiny pacientů s IPF bylo v této studii při cytologickém hodnocení buněčného rozpočtu v bronchoalveolární lavážní tekutině zjištěno zvýšení počtu neutrofilních a eozinofilních granulocytů. Pouze u 12,5 % nemocných byl zvýšen i počet lymfocytů, což odpovídá literárním údajům, které uvádějí výskyt lymfocytární alveolity u 10–20 % pacientů s IPF. Převažující nález neutrofilní a eozinofilní alveolity v BAL není patognomonický pro IPF a vyskytuje se i u řady jiných intersticiálních plicních procesů. Bylo prokázáno, že zastoupení neutrofilů v BAL koresponduje s rozsahem retikulárních změn na HRCT a přítomnost T lymfocytů v BAL koreluje s lymfocytární infiltrací plicního parenchymu.

V BAL pacientů s IPF jsou ve srovnání se zdravými jedinci přítomné rozdíly v koncentracích proteinů vylučovaných pneumocyty II. typu, složek surfaktantu, cytokinů, buněčných receptorů, enzymů a dalších mediátorů. Vyšetřování těchto nebuněčných složek BAL se zatím v rutinní praxi nevyužívá. Ve sledování aktivity onemocnění, efektu léčby nebo stanovení prognózy se BAL u IPF v současnosti zásadně neuplatňuje. Slibnou metodou je proteomická analýza BAL, která identifikací určitého spektra proteinů přítomných v alveolárních prostorech u intersticiálních plicních nemocí přispívá k objasnění patogeneze onemocnění a v budoucnu může mít klinické aplikace při stanovování diagnózy, prognózy pacienta nebo terapie onemocnění.

Histologický obraz UIP je charakteristický heterogenními změnami v plicním parenchymu viditelnými v preparátu zejména při malém zvětšení ve světelném mikroskopu. Typický je výskyt roztroušených ložisek fibrózy s voštinovitou přestavbou, ložisek proliferujících fibroblastů, zánětlivých změn v plicním intersticiu, které se střídají s oblastmi normálního plicního parenchymu. Změny jsou nejvíce vyznačeny v periferní subpleurální části acinů. Intersticiální zánětlivé změny jsou mírného až středního rozsahu a představuje je infiltrace alveolárních sept lymfocyty, plazmatickými buňkami a makrofágy. Vzniká hyperplazie pneumocytů II. typu a hladkých svalových buněk. Počet ložisek proliferujících fibroblastů je nyní považován za prognostický faktor u IPF.

Zlatým standardem diagnostiky UIP je chirurgická biopsie plic, ačkoliv ta také nemusí vždy vést k definitivnímu výsledku. Závisí na velikosti vzorku, místě odběru, ale také na zkušenosti patologa. Transbronchiální biopsie, která poskytuje pouze malý vzorek plicní tkáně, je obvykle nedostatečná k stanovení této diagnózy. Chirurgická biopsie plic je doporučována u všech pacientů, kteří mají atypické klinické, radiologické a funkční nálezy pro IPF a nejsou kontraindikováni k provedení operačního výkonu. Preferovanou technikou je videoasistovaná torakoskopická plicní biopsie. Vhodné místo od-

běru vzorku plicní tkáně by mělo být stanoveno na základě HRCT vyšetření. Doporučuje se odběr dostatečně velkých vzorků z více míst z různých plicních laloků. U některých pacientů se současně může vyskytovat histologický obraz UIP spolu s nespecifickou intersticiální pneumonií. Histologický nález UIP však není specifický pouze pro IPF, ale může se vyskytovat i u řady jiných onemocnění, jako jsou polékové plicní fibrózy, azbestóza, plicní fibróza asociovaná se systémovými nemocemi pojiva.

Transbronchiální biopsie měla dosud vzhledem k malé velikosti vzorků u IPF jen pomocnou úlohu. Uplatňuje se zejména při vylučování jiné etiologie IPP. Význam TBB u IPF však začíná být v poslední době přehodnocován. Ukazuje se, že u řady pacientů je možné diagnostikovat UIP již z TBB, což by umožnilo se vyhnout u těchto nemocných chirurgické biopsii plic, která se vyznačuje vyšším rizikem perioperačních komplikací. Diagnostickou spolehlivost TBB u IPF je však nutné ještě ověřit na větším počtu pacientů v kontrolovaných studiích, proto zatím zůstává oficiálním doporučením nepoužívat TBB k diagnostice UIP.

Literatura:

- American Thoracic Society/ European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 165, 2: 277–304, 2002.
- Berbescu, E. A., Katzenstein, A. L., Snow, J. L., Zisman, D. A. Transbronchial biopsy in usual interstitial pneumonia. *Chest* 129, 5: 1126–1131, 2006.
- Fellrath, J. M., du Bois, R. M. Idiopathic pulmonary fibrosis/cryptogenic fibrosing alveolitis. *Clin Exp Med* 3, 2: 65–83, 2003.
- Homolka, J. Pokroky v oblasti intersticiálních plicních procesů. *Postgraduální medicína* 8: 652–656, 2006.
- Churg, A., Schwarz, M. Transbronchial biopsy and usual interstitial pneumonia: a new paradigm? *Chest* 129, 5: 1117–1118, 2006.
- Khalil, N., O'Connor, R. Idiopathic pulmonary fibrosis: current understanding of the pathogenesis and the status of treatment. *CMAJ* 171, 2: 153–160, 2004.
- King jr., T. E. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 172, 3: 268–279, 2005.
- Magi, B., Bargagli, E., Bini, L., Rottoli, P. Proteome analysis of bronchoalveolar lavage in lung diseases. *Proteomics* 6, 23: 6354–6369, 2006.
- Meyer, K. C. The role of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 25, 4: 637–649, 2004.
- Noble, P. W. Idiopathic pulmonary fibrosis. New insights into classification and pathogenesis. Usher in a new era in therapeutic approaches. *Am J Respir Cell Mol Biol* 29, Suppl 3: S27–31, 2003.

MUDr. Beáta Hutýrová, Ph.D.
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy
FN a LF UP Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
E-mail: Beata.Hutyrova@seznam.cz

HRCT obraz idiopatických intersticiálních pneumonií

Jan Brožík

Radiologická klinika, FN Hradec Králové

Idiopatická plicní fibróza (IPF)

IPF je definována jako specifická forma chronické fibrotizující intersticiální pneumonie bez známé příčiny postihující pouze plíce, v histologickém obraze ji odpovídá nález běžné plicní fibrózy (UIP). Kombinace klinických a rentgenových nálezů umožňuje určit diagnózu u přibližně 70 % nemocných. Asi u 10 % případů IPF může být rentgenový nález normální.

V HRCT (výpočetní tomografie s vysokým rozlišením) obraze jsou pro UIP/IPF charakteristické symetrické oboustranné retikulace, změny plicní architektiky, trakční bronchiektázie, voštinovitá přestavba (anglicky honeycombing) a absence malých uzlíků nebo rozsáhlých denzit mléčného skla. Ačkoliv denzity mléčného skla mohou odpovídat přítomnosti potenciálně reverzibilního aktivního zánětu, mohou také představovat intersticiální fibrózu a mikroskopickou voštinovitou přestavbu pod úrovní rozlišení HRCT. Denzity mléčného skla by tedy měly být považovány za známku akutního zánětu pouze v případě, že nejsou přítomny známky fibrózy – retikulace, změny plicní architektiky nebo trakční bronchiektázie. Mezi další možné příčiny denzit mléčného skla u nemocných s UIP/IPF patří cysty voštiny vyplněné tekutinou, nasedající difúzní alveolární poškození (DAD), komplikace jako infekční zánět nebo polékové reakce.

Konsolidace a uzlíky nejsou obvyklým nálezem u IPF, ovšem pokud jsou přítomny, je nutno vyloučit komplikace jako jsou plicní tumor nebo tuberkulóza. Vzácnou příčinou přítomnosti plicních uzlíků může být plicní osifikace.

HRCT projevy IPF mohou připomínat změny při NSIP, mohou být identické se změnami při UIP u kolagenóz (nejčastěji u revmatoidní artritidy). Chronická hypersenzitivní pneumonitida, sarkoidóza a některé polékové postižení plic mohou v některých případech vést k fibróze, kterou nelze odlišit od IPF. V takovém případě je nutné k dosažení přesné diagnózy porovnat HRCT nález s klinickými, laboratorními a histologickými nálezy.

Mediastinální lymfadenopatie je popisována u více než 70 % případů, uzliny typicky měří do 15 mm.

Nespecifická intersticiální pneumonitida (NSIP)

NSIP je histologická diagnóza per exclusionem. Může se jednat o idiopatické onemocnění, velmi často ji nacházíme u zánětlivých onemocnění pojiva. V HRCT obraze může NSIP svým vzhledem připomínat DIP, COP, AIP a UIP/IPF. Typická je převaha denzit mléč-

ného skla, fibrózy je méně. Změny mají bazální a periferní predominanci, ačkoliv v některých případech jsou subpleurální oblasti ušetřeny. Voštinovitá přestavba je přítomna výjimečně.

Kryptogenní organizující se pneumonie (COP)

Dříve označovaná také jako bronchiolitis obliterans organizující pneumonie (BOOP).

Onemocnění je většinou idiopatické, může být ale spojeno s řadou stavů a onemocnění.

V HRCT obraze nemá COP zcela specifický nález. V asi 80 % případů nacházíme oboustranné skvrnitě konsolidace nebo denzity mléčného skla (v 60 %) uložené převážně subpleurálně a peribronchiálně. Méně často jsou popisovány malé špatně ohraničené uzlíky s peribronchiální nebo centrilobulární distribucí. Mezi další HRCT nálezy u COP patří velké uzly, které mohou mít nepravidelný tvar, fokální nebo i lobární konsolidace, kruhové nebo poloměsíčné konsolidace často s denzitou mléčného skla v centru kruhu – obraz korálového atolu, nepravidelné lineární denzity, jemná voština, kombinace denzit mléčného skla a zesílení interlobulárních sept – obraz crazy paving a malý fluidotorax. Častěji jsou postiženy bazální partie plic.

Akutní intersticiální pneumonie (AIP)

Nazývána také jako idiopatický ARDS nebo Hammanův-Richův syndrom. HRCT se u nemocných s AIP provádí zřídka, nálezy odpovídají obrazu ARDS. V časných stádiích oboustranně skvrnitě nebo difúzní denzity mléčného skla nebo konsolidace s maximem bazálně a dorzálně. S progresí nemoci dochází k změně plicní architektiky, trakčním bronchiektáziím a voštinovité přestavbě.

Respirační bronchiolitida – intersticiální plicní nemoc (RB-ILD)

Je relativně často náhodným nálezem u asymptomatických kuřáků. Ne všichni nemocní mají na HRCT detekovatelné abnormality. Ve 40 % případů jsou přítomny centrilobulární uzlíky až obláčky denzit mléčného skla, v 50 % případů skvrnitě denzity mléčného skla, zesílení stěny bronchů. Abnormality nacházíme více v horních a středních plicních polích, mohou však být i difúzně rozloženy.

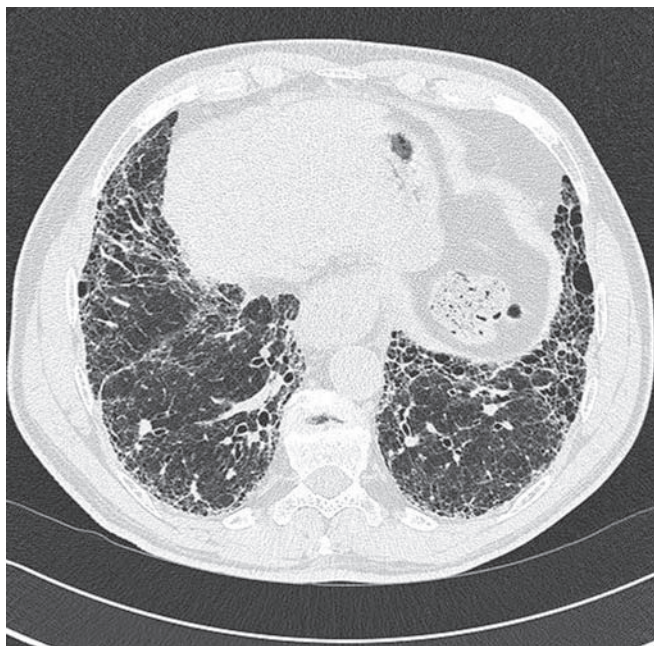
Deskvamativní intersticiální pneumonie (DIP)

Jedná se o vzácné postižení a ačkoliv je klasifikováno jako idiopatická intersticiální pneumonie, 90 % nemocných s DIP jsou kuřáci. DIP se podobá RB-ILD a v zásadě jsou obě jednotky považovány za různý stupeň stejného plicního onemocnění, DIP odpovídá rozsáhlejšímu postižení. V HRCT nacházíme okrsky denzit mléčného skla v periférii středních a dolních plicních polí, změny mohou být i difúzní. U přibližně 25 % nemocných nacházíme mírnou fibrózu, voštinovitou přestavbu jen vzácně. Protože DIP je onemocněním převážně kuřáků, můžeme pozorovat další změny související s kouřením jako jsou centrilobulární emfyzém, ale i drobné neemfyzematózní cystičky nebo air-trapping na expiračních skenech při postižení malých dýchacích cest.

Lymfoidní intersticiální pneumonie (LIP)

Je nejvzácnější z idiopatických intersticiálních pneumonií, ovšem ve většině případů doprovází kolagenózu, autoimunní onemocnění, záněty, imunodeficity a polékové postižení. HRCT nálezy jsou různé. Jedná se o difúzní nebo skvrnitě denzity mléčného skla nebo konsolidace, špatně ohraničené centrilobulární uzlíky

Obr. č. 1: Idiopatická intersticiální plicní fibróza (IPF) – voštinovitá přestavba, trakční bronchiektázie, retikulace s maximem bazálně a subpleurálně; nálezy nebyl histologicky ověřen

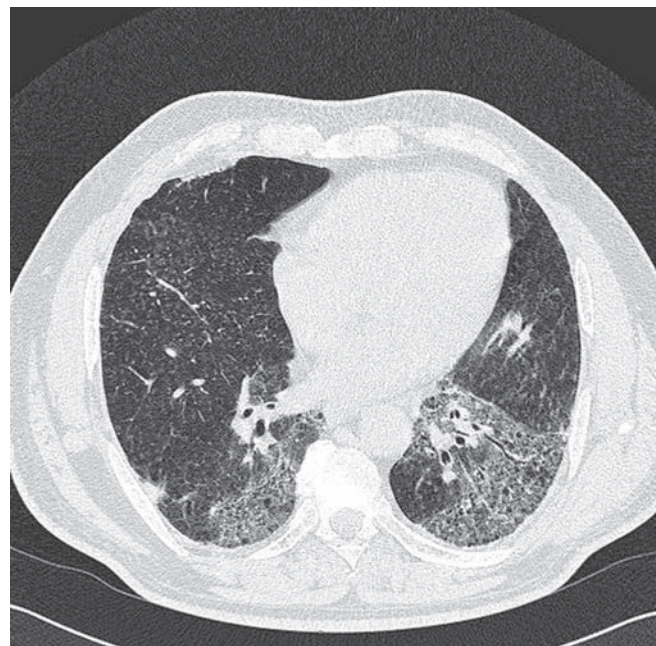


nebo dobře ohraničené uzlíky se zesílením interlobulárních sept – tento nálezy může imitovat karcinomatózní lymfangoitidu. Dále u LIP nacházíme perivaskulárně malý počet izolovaných cyst nebo difúzní cystické postižení, které svým vzhledem může připomínat voštinovitou přestavbu.

Shrnutí:

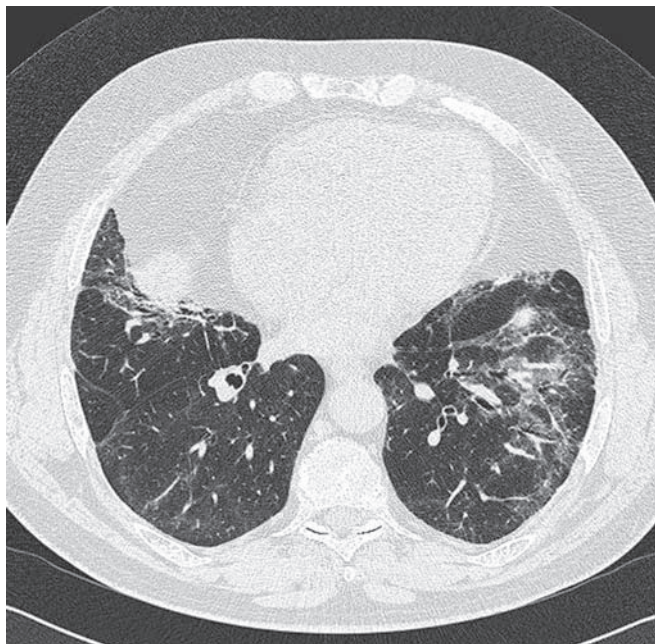
- Voštinovitá přestavba s bazální a subpleurální predominancí je typická pro UIP/IPF. Plicní biopsie se u tohoto nálezu provádí vzácně.
- Přítomnost rozsáhlých nebo skvrnitých denzit mléčného skla bez voštinovité přestavby svědčí pro NSIP. U nemocného s kolagenózou a HRCT obrazem NSIP se biopsie provádí výjimečně.
- Skvrnitě nebo nodulární subpleurální nebo peribronchiální konsolidace jsou typické pro COP.
- Obraz ARDS na prostém snímku hrudníku či HRCT plic bez známé příčiny může být AIP.
- Difúzní nebo centrilobulární denzity mléčného skla u kuřáka odpovídají DIP nebo RB-ILD.
- Cysty a denzity mléčného skla mohou svědčit pro LIP. LIP obvykle doprovází další choroby.

Obr. č. 2: IPF – oboustranně fibrózní změny s trakčními bronchiektáziemi; centrilobulární uzlíky, které nejsou pro IPF typické; diagnóza UIP/IPF byla ověřena histologicky

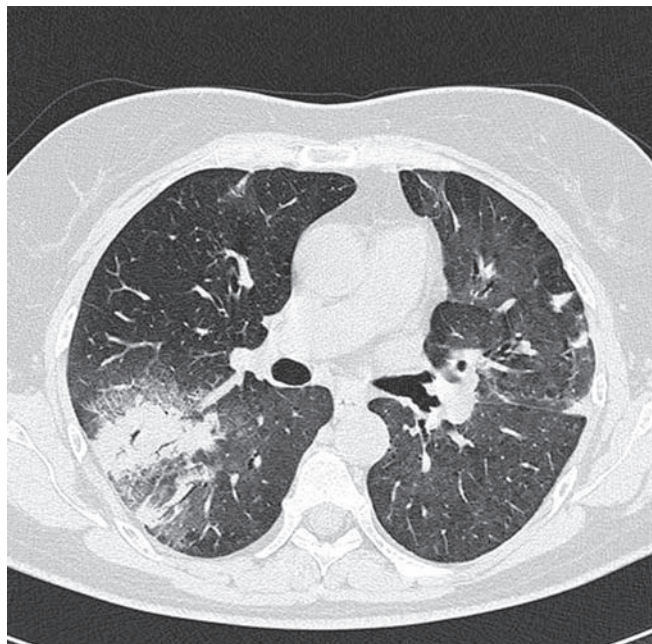


KAZUISTIKY V ALERGOLOGII, PNEUMOLOGII A ORL

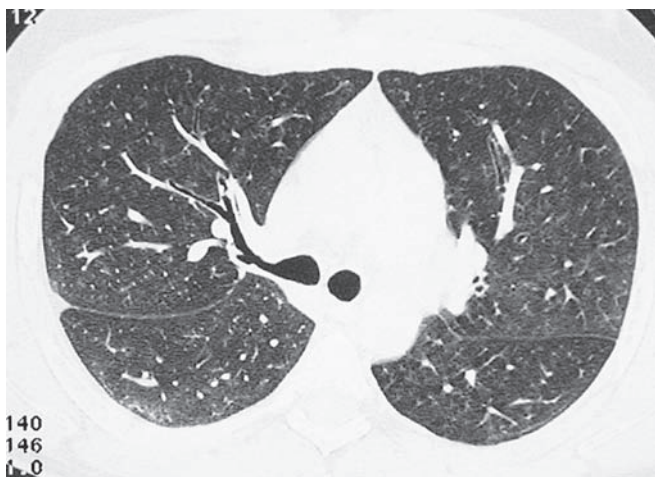
Obr. č. 3: Nespecifická intersticiální pneumonie (NSIP) – skvrnité denzity mléčného skla s bazální a periferní predominancí, subpleurální zóny jsou relativně ušetřeny, trakční bronchiektázie, absence voštiny; nález byl ověřen histologicky



Obr. č. 4: Kryptogenní organizující se pneumonie (COP) – oboustranné subpleurální a peribronchiální konsolidace s trakčními bronchiektáziemi, denzity mléčného skla; histologický nález – intersticiální pneumonie, v diferenciální diagnóze organizující se pneumonie nebo exogenní alergická alveolitida, UIP lze vyloučit



Obr. č. 5: Respirační bronchiolitida – intersticiální plicní nemoc (RB-ILD) – denzity mléčného skla místy vytvářející centrilobulární obláčky a zesílení stěny bronchů u kuřáka s dlouhodobě trvajícím kašlem



MUDr. Jan Brožík
Radiologická klinika
FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové

KAZUISTIKY

V ALERGOLOGII, PNEUMOLOGII A ORL

abstrakta na <http://www.geum.org/pneumo>

Idiopatické intersticiální plicní fibrózy – patologicko-anatomický pohled

Jana Vedralová

Oddělení patologie, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Idiopatické intersticiální plicní fibrózy (IIP) zahrnují množství klinicko-patologických jednotek. K rozlišení mezi těmito jednotlivými chorobami je nutná znalost anamnézy, výsledků fyzikálního vyšetření, RTG vyšetření hrudníku, laboratorní výsledky a patologie.

Rozlišení mezi histologickými znaky (které mohou mít rozmanité obrazy případ od případu a mohou se navzájem prolínat) a klinicko-radiodiagnosticko-patologicko-anatomickou diagnózou je významné.

Nejčastější a nejobtížnější je histologické odlišení UIP a NSIP.

UIP:

- fibrotizací dochází k obrazu tzv. voštinové plíce
- fibroblastická ložiska s ostrým ohraničením proti jizvení
- patchy („ložiskový“) obraz plíce
- subpleurálně, paraseptálně a/nebo peribronchovaskulárně
- časová heterogenita
- velmi mírná chronická kulatobuněčná zánětlivá infiltrace intersticia

sekundární znaky:

- akumulace alveolárních makrofágů
- folikulární hyperplazie
- hypertrofie vláken hladké svaloviny
- „bronchiolizace“ nebo jiná metaplasie (kostěná, skvamózní)
- štěrby po vypadaných krystalech cholesterolu

negativní znaky:

- nepřítomnost anorganických prachů (azbestóza), granulomů, Langerhansových buněk

UIP je klinicky progresivní restriktivní plicní onemocnění se špatnou prognózou, se střední dobou přežití kratší než 3 roky.

NSIP:

- difúzní postižení parenchymu (uniformní)
- mírná chronická kulatobuněčná zánětlivá celulizace
- zachování alveolární architektiky
- variabilní stupeň intersticiální fibrózy
- chybění nebo jen zcela ojedinělá fibroblastická ložiska přiléhající na fibrózu

sekundární znaky:

- malá příměs alveolárních makrofágů
- folikulární hyperplazie
- organizující se pneumonie
- peribronchiální fibróza
- hyperplazie pneumocytů II. typu

negativní znaky:

- hustá intersticiální fibróza
- nepřítomnost anorganických prachů (př. azbestóza), granulomů, eosinofilů, mikroorganismů nebo virových inkluzí, Langerhansových buněk

NSIP reprezentuje heterogenní skupinu, např. polékové stavy, systémové kolagenózy, hypersenzitivní pneumonitidy aj.

K histologické diagnóze je plicní biopsie (VATS) nezbytná a doporučuje se.

Výjimkou je AIP a COP, při kterých se transbronchiální biopsií najde podobný obraz s DAD nebo OP, resp. může být dostačující klinický a radiodiagnostický typický nález.

Tabulka: Současné rozdělení IIP z r. 2002 – mezinárodní klasifikace (dle Nicholson 2002)

histologie	klinicko-radiologicko-patologická diagnóza
UIP	IPF (idiopatická plicní fibróza) CFA (kryptogenní fibrotizující alveolitida)
NSIP	NSIP
OP (organizující pneumonie) BOOP	COP (kryptogenní organizující pneumonie)
DAD (difúzní alveolární poškození)	AIP (akutní intersticiální pneumonie)
RB (respirační bronchiolitis)	RBILD (respirační bronchiolitis – intersticiální plicní onemocnění)
DIP (deskvamační intersticiální pneumonie)	DIP
LIP (lymfocytární intersticiální pneumonie)	LIP

V klinické praxi u většiny nemocných s intersticiálním plicním onemocněním nemusí dojít z různých důvodů k bioptickému odběru, ale jednoznačné určení diagnózy je možné pouze na podkladě morfologických změn.

HRCT může poskytnout významné a hodnotnější informace než nereprezentativní bioptický odběr.

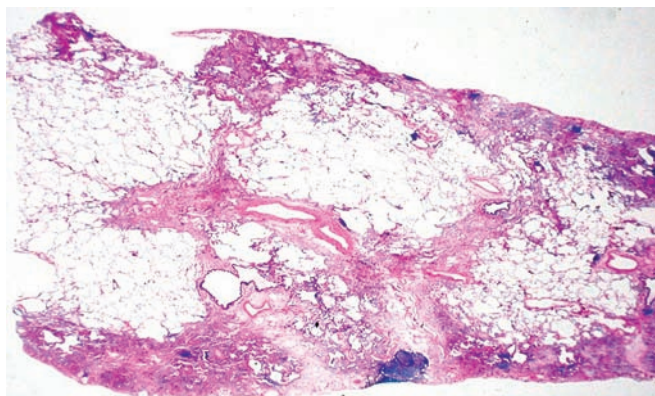
Nutná týmová spolupráce a patologicko-anatomicko-radiodiagnostická korelace s klinickým nálezem.

Flaherty a kol. ve své studii (Flaherty et al. 2002) ukázali, že mezi pacienty se suspektní IPF bioptovanými z různých laloků, byly častější histologické rozdíly mezi jednotlivými laloky (32 % případů), kdy některé laloky vykazovaly obraz NSIP a v jiných byl nález odpovídající UIP. Většinou šlo o nález NSIP ve všech lalocích (27 % případů) nebo UIP ve všech lalocích (41 %).

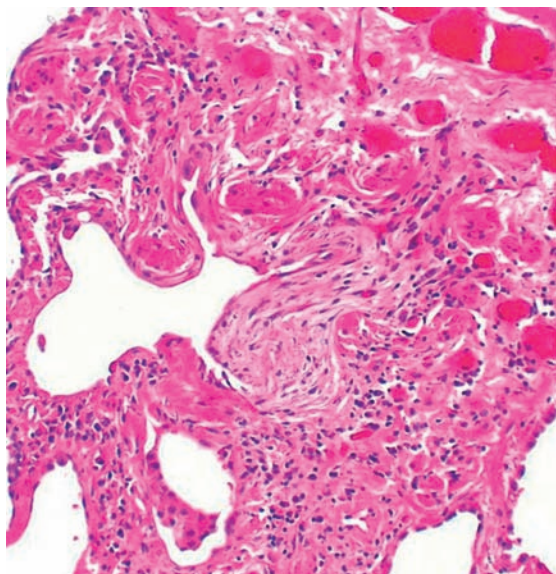
Nález podobný ložiskům NSIP v případech UIP také dokumentuje Katzenstein a kol. (Katzenstein et al. 2002). Tito autoři popisují, že až 16 z 20 pacientů s UIP mají ložiska podobající se NSIP.

V těchto situacích přítomnost znaků UIP vede ke konečné diagnóze, neboť tyto znaky jsou pro prognózu pacienta určující.

Obr. č. 1: Histopatologický obraz UIP v přehledném zvětšení



Obr. č. 3: Myofibroblastický fokus (polštářek) typický pro UIP



Literatura:

Colby, T. V. Idiopathic Interstitial Pneumonias, Histopathologic Assessment and Classification. ERS, 2006.

Corrin B., Nicholson A. G. Diffuse parenchymal disease of the lung. In: Pathology of the Lungs. Churchill Livingstone Elsevier, 2006.

Flaherty, K. R., Toews, G. B., Travis, W. D. et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. Eur Respir J 19, 2: 275–283, 2002.

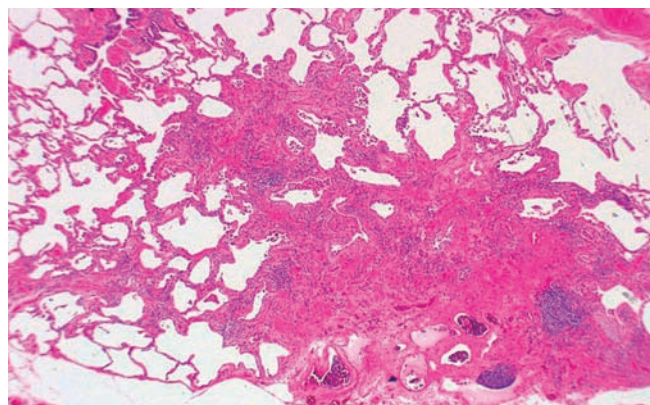
Katzenstein, A. L., Zisman, D. A., Litzky, L. A. et al. Usual interstitial pneumonia: histologic study of biopsy and explant specimens. Am J Surg Pathol 26, 12: 1567–1577, 2002.

Leslie, K. O., Wick, M. R. Chronic diffuse lung diseases in Practical Pulmonary Pathology a Diagnostic Approach. Churchill Livingstone, 2005.

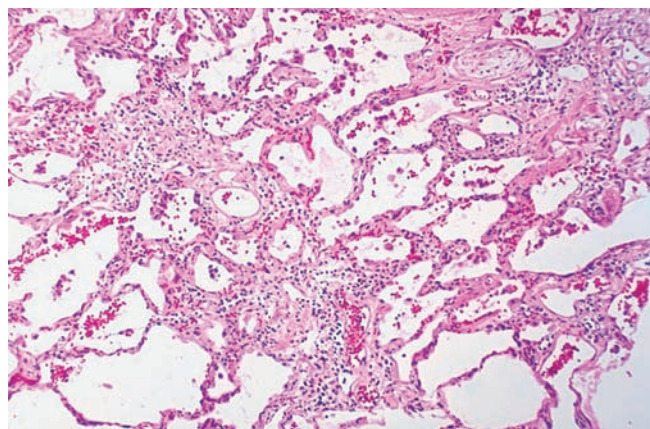
Nicholson, A. G. Classification of idiopathic interstitial pneumonias: making sense of the alphabet soup. Histopathology 41, 5: 381–391, 2002.

Popper, H. Seminar in Lung and Pleura Diseases. Graz, 2005. (p. 35–44)

Obr. č. 2: Prominující fibrotizace v histopatologickém obrazu UIP



Obr. č. 4: Charakteristický obraz NSIP v přehledném zvětšení



MUDr. Jana Vedralová
Oddělení patologie
Fakultní Thomayerova nemocnice
Václavská 800
140 00 Praha 4

Léčba idiopatické plicní fibrózy

Současné možnosti, perspektivy

Martina Vašáková, Jan Anton, Martina Šterclová

Pneumologická klinika 1. LF UK, Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou, Praha

Úvod:

Idiopatická plicní fibróza typu obvyklého je závažná nemoc nejasného původu, kde je předpokládána postupná devastace plicního parenchymu na podkladě nekontrolované fibroprodukce, indukované nikoliv cestou zánětu, ale cestou epiteliální. Právě fibroprodukce indukovaná epiteliálními buňkami cestou destičkového růstového faktoru (PDGF), transformujícího růstového faktoru (TGF beta), nádor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF-alfa), endothelinu-1, růstového faktoru pojivové tkáně (CTGF) a osteopontinu v důsledku způsobuje necitlivost idiopatické plicní fibrózy (IPF) k léčbě běžnými protizánětlivými léky, jako jsou kortikoidy a imunosupresiva. Dalším pravděpodobným mechanismem u IPF je ovlivnění cévní sítě prostřednictvím angiogenních faktorů a ovlivnění parametrů koagulace.

Předpoklady správně cílené léčby:

K tomu, abychom mohli u pacienta indikovat správnou léčbu, je nutné, aby byla co nejpřesněji stanovena diagnóza, neboť léčba a odpověď na léčbu se u jednotlivých podtypů idiopatických intersticiálních pneumonií (IIP) výrazně liší. Co nejpřesnější diagnózu IIP získáme syntézou klinického obrazu, radiologického nálezu včetně vysoce rozlišující výpočetní tomografie hrudníku (HRCT) a plicní biopsie. Rozhodující slovo v diagnóze nemá patolog, ale klinik, který všechny výše uvedené informace vyhodnotí a stanoví tak s největší přesností klinickou diagnózu. Snad nejobtížnější je klinicky, radiologicky i patologicky odlišit nespecifickou intersticiální pneumonitidu (NSIP), zvláště fibrotického typu, a IPF.

Patogenetické podklady léčby:

Ve vztahu k patogenezi by tedy léčba IPF měla být schopna ovlivnit vznik nových alveolárních lézí, fibroprodukci a cestu endothelin-antiendothelin. V současné době jsou ale naše možnosti kauzální léčby značně omezené. Nyní je oficiálně doporučovanou a uznávanou léčbou IPF vlastně kombinace původně akceptované léčby protizánětlivé s léčbou antioxidační či imunomodulační.

Léčba IPF:

Pacienti s aktivní IPF by tedy měli dostat střední dávku Prednisonu – 0,25–0,5 mg/kg denně v kombinaci s azathioprinem nebo cyklofosfamidem v úvodní dávce 200 mg denně a pokračující dávce 100 mg denně a N-acetylcystein (NAC) v dávce 1 800 mg denně.

Racionálně podávání NAC spočívá v jeho antioxidačně působících vlastnostech. NAC v plicích působí pomocí zvyšování hladiny glutathionu, které ve svém důsledku snižuje depozici extracelulární matrix a redukuje zánět. Je to léčba, která je finančně nejméně náročná ze všech nově navržených léčebných modalit. Pro pacienty s nepokročilým onemocněním by mělo být zváženo podávání interferonu gamma 200 µg 3krát týdně s.c. Z této léčby by měli mít profit hlavně pacienti s vitální kapacitou nad 55 % náležitých hodnot a s hodnotami difuze nad 35 %. Úskalím je ale enormní ekonomická náročnost léčby, která prakticky znemožňuje rutinní podání tohoto léku. Kolchicin, který in vitro inhibuje produkci kolagenu, se v léčbě IPF v klinických pokusech neosvědčil, onemocnění progredovalo nadále navzdory léčbě. Z nových antifibroticky působících léků je zkoušen pirfenidon, a to v dávce 3krát 600 mg denně, studie byla ale nyní zastavena pro vysoký výskyt nežádoucích účinků. Dále probíhá 3. fáze klinického hodnocení bosentanu, antagonisty endotelinových receptorů, u IPF. Studie vychází z předpokladu, že koncentrace endothelinu-1, který je účinným mitogenem pro endoteliální buňky, buňky hladkého svalu cév a nádorové buňky, je v plicích pacientů s IPF značně zvýšena. Předpokládá se však, že stejně jako u interferonu gamma i v případě bosentanu budou mít profit z jeho podávání pouze pacienti s nepokročilým onemocněním. Cévní složku onemocnění ovlivňují i faktory koagulace a bylo prokázáno, že warfarin i heparin pravděpodobně mohou zbrzdit progresi IPF. Nově je u IPF zkoušen etanercept, neboli antagonist receptorů pro TNF-alfa, který je znám hlavně z oblasti biologické léčby revmatických onemocnění. Další z možných cest léčby je blokáda účinku PDGF prostřednictvím antagonisty receptoru pro PDGF, přes blokádu c-Abl tyrosin kinázy látkou, která se jmenuje imatinib. Jednou z možností ovlivnění tvorby profibrotických cytokinů (TGF-beta) a chemokinů se jeví blokáda integrinů cestou monoklonálních protilátek, obdobným mechanismem by měl působit i SD-208 inhibující receptorovou kinázu-1 TGF beta. V neposlední řadě je u IPF zkoušen analog rapamycinu – SDZ RAD, který inhibuje proliferaci mesenchymálních buněk cestou ovlivnění syntézy růstových faktorů. Z antileukotrienů je u IPF zkoušen přímý inhibitor 5-lipoxygenázy – zileuton.

Léčba NSIP:

O něco optimističtější situace je v případě léčby NSIP, kdy v případě buněčného podtypu je indikována terapie samotnými kortikoidy 0,5–1 mg/kg, u smíšené formy se přidává ke kortikoidům azathioprin nebo cyklofosfamid, fibrotická NSIP obvykle vyžaduje obdobnou léčebnou kombinaci jako IPF.

Sledování efektu léčby:

V průběhu léčby je nutné sledování léčebného účinku. Nejlépe obráží výsledky léčby dynamika plicních funkčních parametrů v čase. Pacienti s IPF bychom měli pravidelně sledovat a funkčně vyšetřovat minimálně jednou za 3 měsíce. Pacienti by měli mít nejen spirometrii, ale i vyšetření difuze. Pokud mají pacienti pokles difuze o 15 % za rok a/nebo pokles vitální kapacity o 10 % za rok, mají horší prognózu ve srovnání s těmi, kteří zaznamenali menší poklesy nebo mají stabilní hodnoty plicních funkcí. Důležité je vědět, že horší prognóza ve vztahu k dynamice funkčních parametrů je nezávislá na tom, zdali pacienti měli původně stanovenu diagnózu IPF nebo NSIP.

Léčba terminálních stádií IPF:

Většina pacientů s IPF dospěje během 3 až 5 let do terminálního stádia onemocnění s klidovou hypoxémií a nutností zavedení dlouhodobé domácí oxygenoterapie (DDOT). V těchto případech se již vyhýbáme agresivní léčbě, která by pacientům mohla spíše zhoršit kvalitu života a pokud to je možné pacienta indikujeme k plicní transplantaci.

Literatura:

Bouros, D., Antoniou, K. M. Current and future therapeutic approaches in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 26, 4: 693–702, 2005.

Kelly, M., Kolb, M., Bonniaud, P., Gauldie, J. Re-evaluation of fibrogenic cytokines in lung fibrosis. *Curr Pharm Des* 9, 1: 39–49, 2003.

King jr., T. E. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 172, 3: 268–279, 2005.

Müller, N. L., Colby, T. V. Idiopathic interstitial pneumonias: high-resolution CT and histologic findings. *Radiographics* 17, 4: 1016–1022, 1997.

Prasse, A., Müller, K. M., Kurc, C. et al. Does interferon- γ improved pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J* 22, 6: 906–911, 2003.

Prasse, A., Pechkovsky, D. V., Toews, G. B. et al. A vicious circle of alveolar macrophages and fibroblasts perpetuates pulmonary fibrosis via CCL 18. *Am J Respir Crit Care Med* 173, 7: 781–792, 2006.

MUDr. Martina Vašáková

Pneumologická klinika 1. LF UK

Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou

Vídeňská 800

140 00 Praha 4

ISSN 1802-0518

KAZUISTIKY

V ALERGOLOGII, PNEUMOLOGII A ORL

ČESKÉ A SLOVENSKÉ VYDÁNÍ



ČÍSLO 1 ROČNÍK 4 2007

www.geum.org/pneumo

časopis pro alergology,
pneumology, lékaře ORL,
praktické lékaře a pediatriy

objednávejte na
www.geum.org/pneumo



Transplantace plic u fibrotizujících plicních procesů

Kritéria zařazení na čekací listinu; sledování po transplantaci;
statistika přežití po transplantaci a současný stav čekací listiny v ČR

Romana Davidová¹, Roman Lischke², Jan Šimonek², Pavel Pafko²

¹Pneumologická klinika, 2. LF a FN Motol, Praha

²III. Chirurgická klinika, 1. LF a FN Motol, Praha

K plicní transplantaci (LuTX) jsou indikováni nemocní v terminálních stádiích plicních onemocnění, kdy předpokládaná doba přežití činí 1–1,5 roku, jsou vyčerpány veškeré možnosti konzervativní léčby a dochází k dalšímu zhoršování stavu. V roce 1998 byla stanovena mezinárodní doporučení pro výběr vhodných kandidátů (Mauerer 1998). V roce 2006 byla tato doporučení na podkladě nových zkušeností novelizována (Jonathan et al. 2006).

K transplantaci plic jsou indikováni nemocní s restriktivními plicními onemocněními, zejména intersticiální plicní fibrózou (IPF). Dále pak nemocní s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN), s cystickou plicní fibrózou (CF), lymfagioleomyomatózou (LAM), primární a sekundární plicní hypertenzí (PPH) a dalšími onemocněními.

Mezi nejčastější onemocnění s intersticiálním postižením indikovaným k transplantaci plic patří IPF, exogenní alergická alveolitida, fibróza na podkladě plicní sarkoidózy a další fibrotizující plicní procesy. Vhodnými kandidáty jsou nemocní, kteří již nereagují na léčbu steroidy a dalšími imunosupresivy, mají klinickou hypoxémii, plicní hypertenzi, DLCO méně než 39 % NH, pokles FVC v průběhu 6 měsíců o 10 a více procent, pokles saturace kyslíku pod 88 % v průběhu šestiminutového testu chůze nebo je přítomna voštinovitá kresba na HRCT plic (skóre fibrózy více než 2).

Důvodem k uvažování o indikaci k LuTX obvykle bývá zlozmové zhoršení onemocnění. Některé studie potvrzují, že FVC menší než 60 % je spojeno s vyšší mortalitou. Ačkoliv jiná sledování ukazují, že nemocní s relativně dobrými dechovými objemy mají stejné riziko mortality jako nemocní s nižšími hodnotami plicních funkcí.

Nemocní s IPF mají vysokou mortalitu již na čekací listině (WL) a proto někteří autoři uvádějí, že potenciálním kandidátem plicní transplantace se stává nemocný již v době stanovení diagnózy IPF.

Horní věková hranice k zařazení na WL k LuTX je 55–60 let, přičemž rozhodující není kalendářní ale biologický věk nemocného. V našem souboru zařazených na WL byl nejstarší 63letý nemocný s UIP, 3 roky úspěšně přežívající po jednostranné LuTX.

Absolutně kontraindikováni k LuTX jsou nemocní, kteří mají v anamnéze následující onemocnění a stavy: zhoubný nádor v posledních 5 letech (byť radikálně léčený), závažné postižení jater a ledvin, BMI více než 130 % nebo méně než 70 % náležitých hodnot, pravidelný abusus alkoholu nebo drog, aktivní infekční onemocnění nebo kolonizace rezistentními kmeny bakterií a dále nespolupráce nemocného. Relativní kontraindikací je dlouhodobé užívání steroidů, osteoporóza a další.

Příprava a vyšetření nemocných před LuTX probíhají podle standardního protokolu. Cílem vyšetření je zjistit rozsah postižení plic a dále strukturu a funkční stav jater, ledvin a srdce. Nemocní jsou dále vyšetřeni na přítomnost známých infekčních onemocnění, metabolických poruch a je proveden onkologický screening. Nemocní zařazení na WL jsou dále podrobně sledováni v odborné ambulanci, rehabilitují, doma mají k dispozici tekutý kyslík.

Nejčastější komplikací u nemocných s plicní fibrózou je pozdní načasování zařazení na WL, nemožnost dostatečné rehabilitace do doby transplantace nebo embolizace do plicnice.

Plicní transplantace se provádí buď jednostranná nebo oboustranná. Kritériem pro výběr vhodného orgánu pro nemocného je krevní skupina a velikost plíce.



POMOCNÍK alergologa a klinického imunologa

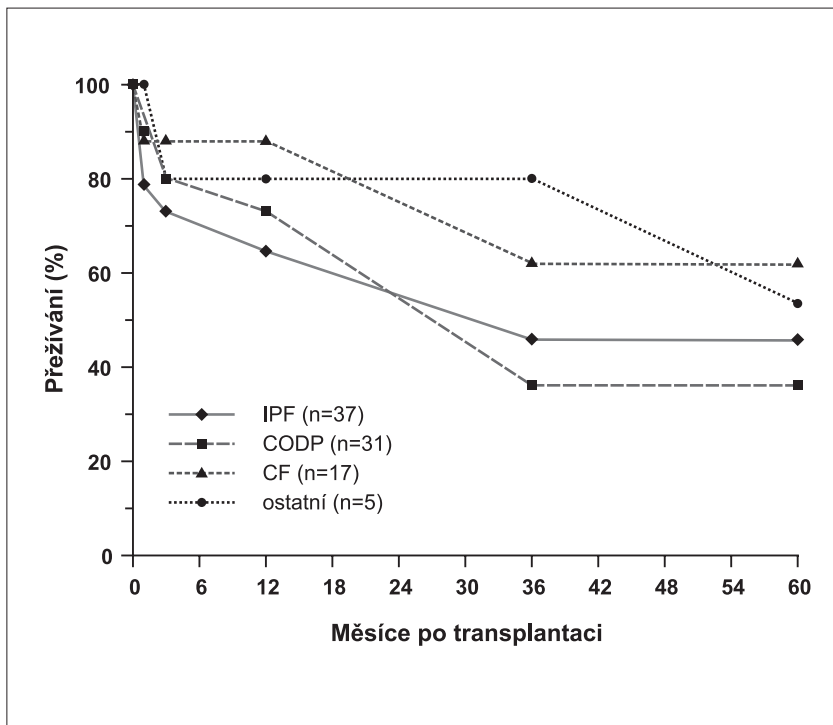
http://www.geum.org/pa_zakli.htm

Celkem bylo na Pneumologické klinice 2. LF a FN Motol Praha vyšetřeno od roku 2000 169 nemocných odeslaných z různých pracovišť v ČR. Do ledna 2007 bylo zařazeno na WL 132 nemocných, z toho 74 s IPF, 35 nemocných s CHOPN, 16 s CF a 5 nemocných s LAM a 1 nemocný s PPH. Na WL je v současnosti zařazeno 40 nemocných.

První transplantace jedné plíce v České republice byla provedena v prosinci 1997, transplantace obou plic v červnu 1998. Celkem byla v ČR provedena transplantace u 90 nemocných, z toho u 34 % nemocných s diagnózou CHOPN, u 41 % nemocných s IPF, 19 % nemocných s CF a 1 % s LAM. Jeden měsíc po LuTX přežívá 85 % nemocných, 1 rok 73 % a 5 let 46 % nemocných. Přežívání podle diagnóz ukazuje graf na obrázku č. 1.

Se získanými zkušenostmi se postupně zvyšuje množství indikovaných nemocných a zlepšuje se i načasování indikace. O tom svědčí množství kandidátů zařazených na WL a prodloužení střední doby přežití. Tyto výsledky jsou srovnatelné s výsledky publikovanými mezinárodním registrem pro transplantaci srdce a plic.

Obr. č. 1: Přežívání nemocných podle diagnóz v ČR



Literatura:

Mauerer, J. R., Frost, A. E., Estenne, M. et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *Heart Lung Transplant* 17, 7: 703–709, 1998.

Orens, J. B., Estenne, M., Arcasoy, S. et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update. A consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 25, 7: 745–755, 2006.

MUDr. Romana Davidová
Pneumologická klinika 2. LF UK
Fakultní nemocnice v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha 5



Obsahuje také kapitulu
Funkční vyšetření plic

Pomocník alergologa a klinického imunologa



- 1 × ročně
- pro lékaře pečující o alergiky, astmatiky a nemocné s ostatními imunopatologickými stavy (bez ohledu na specializaci)
- zdarma na základě jednoduché registrace

Distribuce pouze v ČR!

Idiopatická plicní fibróza

Současná úroveň znalostí o etiologii a patogenezi
Doporučené vyšetřovací a léčebné postupy

Mimořádná příloha časopisu
Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL
Ročník 4, Suplementum 1
ISSN 1802-0518



GEUM Praha, s. r. o.
P. O. Box 436, 111 21 Praha 1
E-mail: geum@geum.org
www.geum.org