

Robert Vyšehradský

Difúzne parenchýmové choroby pľúc

praktický sprievodca





Robert Vyšehradský

Difúzne parenchýmové choroby pľúc

praktický sprievodca

Upozornenie pre čitateľov a používateľov tejto knihy

Všetky práva vyhradené. Žiadna časť tejto tlačenej či elektronickej knihy nesmie byť reprodukováná a šírená v papierovej, elektronickej či inej podobe bez predchádzajúceho písomného súhlasu nakladateľa. Neoprávnené použitie tejto knihy bude **restne stíhané**.

Doc. MUDr. Robert Vyšehradský, PhD.

DIFÚZNE PARENCHÝMOVÉ CHOROBY PĽÚC **praktický sprievodca**

Recenzia:

Prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.

© Grada Publishing, a.s., 2023

Cover Photo © depositphotos.com 2023

Vydanie odbornej knihy schválila Vedecká redakcia nakladateľstva Grada Publishing, a.s.

Vydala Grada Slovakia s.r.o.

Moskovská 29, Bratislava

ISBN 978-80-8090-537-7

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

ISBN 978-80-271-3821-0

ako svoju 8777. publikáciu

Zodpovedná redaktorka Mgr. Míra Kováčiková

Sadzba a zalomenie Jan Šístek

Obrazová dokumentácia z vyšetrení hrudníka počítačovou tomografiou (obr. 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 3.1, 4.1, 4.2, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4 a 5.5) bola poskytnutá z archívu Rádiologickej kliniky Univerzitetnej nemocnice Martin a Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine UK v Bratislave s láskavým súhlasom jej prednostu doc. MUDr. Kamila Zeleňáka, PhD., FCIRSE.

Počet strán 224 + 2 strany farebnej prílohy

1. vydanie, Bratislava, Praha 2023

Vytlačila TISKÁRNA V RÁJI, s.r.o., Pardubice

**Autor a nakladateľstvo ďakujú spoločnosti Boehringer
Ingelheim RCV GmbH & Co KG, o. z., za podporu, ktorá
umožnila vydanie publikácie.**



Názvy produktov, firiem a pod., použité v tejto knihe, môžu byť ochrannými známkami alebo registrovanými ochrannými známkami príslušných vlastníkov, čo však nie je zvláštnym spôsobom vyznačené.

Postupy a príklady v knihe, rovnako aj informácie o liekoch, ich formách, dávkovaní a aplikácii sú zostavené s najlepším vedomím autorov. Z ich praktického uplatnenia nevyplývajú pre autorov ani pre nakladateľstvo žiadne právne dôsledky.

ISBN 978-80-271-6814-9 (ePub)

ISBN 978-80-271-6813-2 (pdf)

Obsah

Zoznam skratiek	7
Úvod	11
1 Klasifikácia difúzných parenchýmových chorôb pľúc	13
2 Idiopatické intersticiálne pneumónie (IIP)	15
2.1 Hlavné idiopatické intersticiálne pneumónie	15
2.1.1 Chronické fibrotické intersticiálne pneumónie	15
2.1.2 Idiopatické intersticiálne pneumónie súvisiace s fajčením	35
2.1.3 Akútne/subakútne intersticiálne pneumónie	42
2.2 Zriedkavé idiopatické intersticiálne pneumónie	50
2.2.1 Idiopatická lymfoidná intersticiálna pneumónia (LIP)	50
2.2.2 Idiopatická pleuroparenchýmová fibroelastóza (PPFE)	52
2.3 Neklasifikovateľné idiopatické intersticiálne pneumónie	54
3 Granulomatózne choroby pľúc	71
3.1 Sarkoidóza	71
3.2 Berylióza	99
4 Choroby pľúcneho interstícia so známou príčinou	103
4.1 Hypersenzitívna pneumonitída	103
4.2 Pľúcne prejavy difúzných chorôb spojiva, vaskulitíd a iných imunologicky podmienených chorôb	121
4.2.1 Reumatoidná artritída	122
4.2.2 Systémový lupus erythematosus	123
4.2.3 Systémová skleróza	123
4.2.4 Polymyozitída/dermatomyozitída	124
4.2.5 Sjögrenov syndróm	124
4.2.6 Zmiešané ochorenie spojivového tkaniva	124
4.2.7 Ankylozujúca spondylitída	124
4.2.8 Nešpecifické črevné zápaly	125
4.2.9 Eozinofilová granulomatóza s polyangiitídou	125
4.2.10 Granulomatóza s polyangiitídou	126
4.2.11 Mikroskopická polyangiitída	126
4.2.12 Goodpastureov syndróm	126
4.2.13 Bežný variabilný imunodeficit	126
4.2.14 Primárna biliárna cirhóza	127
4.2.15 Infekcia vírusom hepatitídy C	127
4.2.16 Intersticiálna pneumónia s autoimunitnými črtami	128
4.3 Choroby pľúcneho interstícia spôsobené liekmi	133
4.4 Choroby pľúcneho interstícia spôsobené radiáciou	138
4.5 Pneumokoniózy	146
4.5.1 Silikóza	147

4.5.2	Uhl'okopská pneumokonióza	153
4.5.3	Azbestóza	157
4.5.4	Pneumokoniózy vyvolané hliníkom a jeho zlúčeninami	160
4.5.5	Sideróza a zväračské pľúca	162
4.5.6	Stannóza	164
4.5.7	Pneumokonióza z tvrdokovov	165
4.5.8	Talkóza	169
4.5.9	Berylióza	171
5	Zriedkavé choroby pľúcneho interstícia	173
5.1	Pľúcna alveolárna proteinóza	173
5.2	Lymfangioleiomyomatóza	179
5.3	Pľúcna histiocytóza z Langerhansových buniek	187
5.4	Eozinofilové choroby pľúc	196
5.4.1	Akútna eozinofilová pneumónia	196
5.4.2	Chronická eozinofilová pneumónia	202
5.4.3	Hypereozinofilové syndrómy s pľúcnymi prejavmi	206
	Register	211
	Súhrn	217
	Summary	219

Zoznam skratiek

6-MWT	6-minútový test chôdze
¹⁸ FDG	fluórodeoxyglukóza
ABCA3	surfaktantové lipidy
ACE	angiotenzín konvertujúci enzým
ACEI	inhibítory ACE
AEP	akútna eozinofilová pneumónia
AFOP	akútna fibrinózna a organizujúca sa pneumónia
AIDS	syndróm získanej imunodeficiencie
AIP	akútna intersticiálna pneumónia
AM	alveolárne makrofágy
ANA	antinukleárne protilátky
anti-Jo-1	anti-histidyl-tRNA-syntetázové autoprottilátky
anti-CCP	prottilátky proti cyklickým citrulínovaným peptidom
anti-Scl-70	antitopozomerázové prottilátky
ANXA/BTNL2	gény pre annexín a butyrophilin-like 2
ARDS	syndróm respiračnej tiesne dospelých
ATS	Americká hrudníková spoločnosť
BAL	bronchoalveolárna laváž
BALT	bronchoalveolárna lavážová tekutina
BMI	index telesnej hmotnosti (<i>body mass index</i>)
BOOP	bronchiolitída s organizujúcou sa pneumóniou
Ca19-9	karbohydrátový antigén 19-9
cANCA	cytoplazmatické prottilátky proti neutrofilovým leukocytom (proti proteináze 3)
CCL2	chemokínový ligand 2
CD	diferenciačná skupina (<i>cluster of differentiation</i>)
CEA	karcinoembryonálny antigén
CEP	chronická eozinofilová pneumónia
CNS	centrálny nervový systém
CO	oxid uhoľnatý
COP	kryptogénna organizujúca sa pneumónia
CRP	C-reaktívny proteín
CRT	obrazkový monitor (<i>cathode ray tube</i>)
CSS	Churgov-Straussovej syndróm
CSF2RA	alfa podjednotka receptoru pre GM-CSF
CSF2RB	beta podjednotka receptoru pre GM-CSF
CTCAE	spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTD	choroby spojivového tkaniva (<i>connective tissue disease</i>)
CTLA-4	cytotoxický T-lymfocytový antigén 4
CVID	bežný variabilný imunodeficit
CYFRA 21-1	fragment cytokeratínu 19
DAD	difúzne alveolárne poškodenie
DDOT	dlhodobá domáca kyslíková liečba
DIP	deskvamatívna intersticiálna pneumónia

DLCO	difúzna kapacita pľúc pre oxid uhoľnatý
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EAA	exogénna alergická alveolitída
EBUS	endobronchiálna ultrasonografia
ECMO	extrakorporálna membránová oxygenácia
EGPA	eozinofilová granulomatóza s polyangiitídou
EMA	Európska agentúra pre lieky
Eo	eozinofilové leukocyty
EP	eozinofilové pneumónie
ERS	Európska respiračná spoločnosť
FDA	Americká asociácia pre potraviny a lieky
FEV1	objem vzduchu vydychnutý počas prvej sekundy úsilného výdychu (<i>forced expiratory volume</i>)
FGF	fibroblastový rastový faktor
FIP1L1-PDGFRA	fúzny gén pre tyrozínkinázu (<i>Fip1-like 1-platelet-derived growth factor receptor alpha</i>)
FLAIR	obrátaná spin-echo sekvencia zoslabená kvapalinou (<i>fluid-attenuated inversion recovery</i>)
FNsP	fakultná nemocnica s poliklinikou
FVC	úsilná vitálna kapacita
FW	sedimentačná rýchlosť erytrocytov
GER	gastroezofágový reflux
GIT	gastrointestinálny trakt
GLILD	granulomatózne-lymfocytové ochorenie pľúcneho interstícia (<i>granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease</i>)
GLUS	granulomatózne lézie nejasného významu (<i>granulomatous lesions of unknown significance</i>)
GM-CSF	faktor stimulujúci kolónie granulocytov a makrofágov
GPA	granulomatóza s polyangiitídou
GVHD	reakcia štepu proti hostiteľovi
GWAS	celogenómové štúdie
HCV	infekcia vírusom hepatitídy C
HE	hypereozinofília
HE _{FA}	hereditárny (familiárny) variant hypereozinofílií
HE _{US}	hypereozinofílie nejasného významu
HE _N	primárne (klonálne/neoplastické) hypereozinofílie
HE _R	sekundárne (reaktívne) hypereozinofílie
HEp-2	ľudský epitelióm-2 (<i>Human Epithelioma-2</i>)
HES	hypereozinofilové syndrómy
HIV	vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (<i>human immunodeficiency virus</i>)
HLA	ľudské leukocytové antigény (<i>human leucocyte antigens</i>)
HMB-45	monoklonová protilátka proti antigénu Human Melanoma Black
HP	hypersenzitívna pneumonitída
HRCT	počítačová tomografia s vysokým rozlíšením
CHOCHP	chronická obštrukčná choroba pľúc
IARC	medzinárodná agentúra pre výskum rakoviny

ICAM	intercelulárna adhézna molekula
IFN- γ	interferón gama
IIP	idiopatická intersticiálna pneumónia
Ig	imunoglobulín
IL	interleukín
iNSIP	idiopatická nešpecifická intersticiálna pneumónia
ILO	Medzinárodná organizácia práce (<i>International Labor Organization</i>)
IPAF	intersticiálna pneumónia s autoimunitnými črtami (<i>interstitial pneumonia with autoimmune features</i>)
IPF	idiopatická pľúcna fibróza
JAK/STAT	Janus kináza/prenášač signálu a aktivátor transkripcie (<i>Janus kinase/signal transducer and activator of transcription</i>)
KL-6	glykoproteín 6 rakoviny pľúc (<i>Krebs von den Lungen-6</i>)
KRAS	onkogén Kirstenovho potkanieho sarkómu (<i>Kirsten rat sarcoma</i>)
LAM	lymfangioleiomyomatóza
LCH	histiocytóza z Langerhansových buniek
LIP	lymfoidná intersticiálna pneumónia
LPT	lymfocytový proliferačný test
LTT	lymfocytový transformačný test
MALT	lymfoidné tkanivo asociované so sliznicou (<i>mucosa-associated lymphoid tissue</i>)
MAP2K1	dvojšpecifická mitogénom aktivovaná proteínkináza 1 (<i>dual specificity mitogen-activated protein kinase 1</i>)
MAPK/Erk	mitogénom aktivovaná proteínkináza/extracelulárna regulovaná kináza
MC	zmiešaná kryoglobulinémia (<i>mixed cryoglobulinemia</i>)
MHC	hlavný histokompatibilný komplex
MIP- α_1	makrofágový zápalový proteín alfa 1
MMP	matrixová metaloproteináza
MPO	myeloperoxidáza
MR	magnetická rezonancia
mTOR	mechanistický cieľ rapamycínu (<i>mechanistic target of rapamycin</i>)
MUC5B	subtyp mucínu 5B
NGS	sekvenovanie novej generácie
NIOSH	Národný inštitút pre pracovnú bezpečnosť a zdravie (<i>National Institute for Occupational Safety and Health</i>)
NKX2.1	tyreoidálny transkripčný faktor 1
NOD2	proteín 2 viažuci nukleotid obsahujúci oligomerizačnú doménu
NRAS	onkogén neuroblastómového potkanieho sarkómu (<i>neuroblastoma rat sarcoma</i>)
NSE	neurón špecifická enoláza
NSIP	nešpecifická intersticiálna pneumónia
NÚTPCHaHCH	Národný ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie
NYHA	Newyorská srdcová spoločnosť (<i>New York Heart Association</i>)
OP	organizujúca sa pneumónia

pANCA	perinukleárne protilátky proti neutrofilovým leukocytom (proti myeloperoxidáze)
PAP	pľúcna alveolárna proteinóza
PAS	para-amino-salicylová kyselina
PBC	primárna biliárna cirhóza
PDGF	rastový faktor derivovaný z doštičiek
PEComa	nádory z perivaskulárnych epitelioidných buniek (<i>perivascular epithelioid cell tumor</i>)
PET	pozitronová emisná tomografia
PLCH	pľúcna histiocytóza z Langerhansových buniek
PPFE	pleuroparenchýmová fibroelastóza
PR3	proteináza 3
PSMB9	polymorfizmus génu pre 20S proteazómovú podjednotku β -1i
RA	reumatoidná artritída
RANTES	regulované na aktiváciu, exprimované a vylučované normálnymi T-bunkami (<i>regulated on activation, normal t cell expressed and secreted</i>)
RB	respiračná bronchiolitída
RB-ILD	intersticiálna pneumónia s respiračnou bronchiolitídou (<i>respiratory bronchiolitis interstitial lung disease</i>)
RF	reumatoidný faktor
RH	referenčná hodnota
RNA	ribonukleová kyselina
SLE	systémový lupus erythematosus
SP	surfaktantový proteín
SPC	súhrn charakteristických vlastností lieku
SRIF	intersticiálna fibróza súvisiaca s fajčením
SSc	systémová skleróza
SZU	Slovenská zdravotnícka univerzita
TCR	receptor T-buniek
TERC	telomerázový RNA komponent (<i>telomerase RNA component</i>)
TERT	telomerázová reverzná transkriptáza (<i>telomerase reverse transcriptase</i>)
TGF- β	transformačný rastový faktor beta
Th	pomocné T-lymfocyty
TLC	totálna pľúcna kapacita
TNF- α	tumor-nekrotizujúci faktor alfa
TOLLIP	proteín interagujúci s TOLL receptormi
TSC	tuberózna skleróza
UIP	obvyklá intersticiálna pneumónia
UN	univerzitná nemocnica
V20	objem zdravého pľúcneho tkaniva, ktoré bude ožiarené minimálne dávkou 20 Gy
VEGF	vaskulárny endotelový rastový faktor
WG	Wegenerova granulomatóza

Úvod

Názov difúzne parenchýmové choroby pľúc sa používa v rôznych obmenách paralelne s názvami ako intersticiálne pľúcne procesy, choroby pľúcneho interstícia a podobne. Pri súčasnom stave poznania je ťažké rozhodnúť, ktoré z týchto pomenovaní je najvýstižnejšie. Ide o etiologicky aj patogenézou značne heterogénnu skupinu chorôb a syndrémov. Ich spoločným znakom je skutočnosť, že chorobný proces sa viaže predominantne na tkanivo medzi alveolárnymi kapilármi a alveolárnym epitelom a v okolí bronchovaskulárnych zväzkov. Ani to však nie je celá pravda. Dýchacie orgány sú funkčne aj anatomicky jedným celkom. Už len hranica medzi hornými a dolnými dýchacími orgánmi je arbitrálna a mnohé patologické procesy postihujú súčasne horné aj dolné dýchacie orgány. Ešte zreteľnejšia je neoddeliteľnosť pľúcneho parenchýmu, pľúcneho interstícia a dýchacích ciest. Rozdelenie týchto kompartmentov je problematické morfológicky, funkčne a hlavne z hľadiska manifestácie patologických procesov. Často môžeme dôležité prejavy danej choroby nájsť nielen v interalveolárnom a peribronchovaskulárnom väzive, alveolárných stenách a v ich lúmene, ale aj v stenách bronchiolov a bronchov, na cievach, v regionálnych lymfatických uzlinách aj na pleure. Preto je vhodné chápať nami zvolený názov „difúzne parenchýmové choroby“ s istou rezervou.

Ďalší problém predstavuje etiologická heterogenita tejto skupiny chorôb. Patria sem choroby s imunitnou patogenézou (prejavy autoimunity, hypersenzitIVITY), reakcie a reparácie po fyzikálnom či chemickom poškodení pľúc, dokonca nádorové choroby, geneticky podmienené choroby a široká skupina chorôb, ktorých pôvod napriek rozsiahlym výskumom ostáva zatiaľ nejasný. Nepochybne by sa do tejto skupiny chorôb dali zaradiť aj infekčné zápalové procesy – pneumónie. Tie však predstavujú veľmi špecifickú skupinu pľúcnych chorôb, ktoré si dovoľíme v súlade s doterajšími trendmi a tradíciami z našej publikácie vynechať.

Okrem dominantnej manifestácie v priestore pľúcneho interstícia spájajú takto rôznorodú skupinu chorôb a syndrémov do jedného celku niektoré spoločné črty v klinickom obraze, vo výsledkoch zobrazovacích vyšetrovacích metód a tiež v postihnutí pľúcnych funkcií. Tieto spoločné či aspoň podobné prejavy totiž vytvárajú predpoklad pre potrebu komplexnej diferenciálnej diagnostiky, ktorá musí byť založená na solídnej znalosti všetkých jednotiek s podobným obrazom.

Naša publikácia má priniesť predovšetkým prehľad klinických informácií, ktoré sú potrebné pre proces diagnostiky, diferenciálnej diagnostiky, liečby a prognózovania týchto chorôb. Počas ostatných 20 rokov došlo k prevratným zmenám v názoroch na mnohé z nich. Od hlbšieho pochopenia patogenézy sa odvíjala zásadná zmena klasifikácie. Novšie diagnostické metódy vytesnili niektoré predtým používané a dali predpoklad pre presnejšiu diagnostiku a diferenciálnu diagnostiku. Boli vyvinuté a do praxe zavedené nové lieky a mnohé predtým používané liečebné metódy sa ukázali vo svetle medicíny založenej na dôkazoch ako neúčinné, ba dokonca škodlivé.

Naša knižka nemala ambíciu priniesť kompletný zoznam všetkých čiastkových poznatkov o patogenéze prezentovaných chorôb. Sústredili sme sa na klinicky dôležité informácie v snahe priniesť ich zhutnené do kompaktného formátu. Isto si spomeniete na nozologickú jednotku či syndróm, ktorý by v nej mohol byť zahrnutý, a nie je. Obmedzili sme duplicitu informácií tým, že pri chorobách s manifestáciou určitého rádiografického či histopatologického vzoru idiopatických intersticiálnych pneumónií

(IIP) odkazujeme na príslušnú IIP. Podobne sme minimalizovali kapitolu o liekových poškodeniach pľúcneho parenchýmu. Informácií o nich je veľmi veľa a neustále expandujú. Preto si dovoľíme v tejto oblasti odkázať čitateľa na konzultáciu najkomplexnejšej online databázy pneumotox.com. Snaha podať porovnateľnú informáciu by bola márna a viedla by k neúmernému nárastu objemu knihy.

Online dostupnosť odborných a vedeckých poznatkov predstavuje informačnú revolúciu, ktorá je na prospech nášmu vzdelávaniu a v konečnom dôsledku našim pacientom. Na druhej strane relativizuje hodnotu knižných publikácií. Tie vznikajú určitý čas. Aj počas tejto doby určite prídu nové poznatky, ktoré v publikácii nie sú zahrnuté. Autori sa s tým museli zmieriť a dúfame, že aj čitatelia nájdu pre to pochopenie.

1 Klasifikácia difúzných parenchýmových chorôb pľúc

Existuje viacero rôznych klasifikácií, založených na rôznych kritériách. Podľa konsenzu Americkej hrudníkovej spoločnosti (ATS) a Európskej respiračnej spoločnosti (ERS) (ATS/ERS, 2002) sa táto skupina chorôb a syndrómov delí na:

1. choroby pľúcneho interstícia so známou príčinou (liekové poškodenie, difúzne choroby spojiva a vaskulitídy, dôsledky expozície organickým a anorganickým noxám, genetické poruchy),
2. idiopatické intersticiálne pneumónie,
3. granulomatózne choroby pľúcneho interstícia (sarkoidóza, mykotické a mykobaktériové infekcie),
4. zriedkavé choroby (alveolárna proteinóza, lymfangioleiomyomatóza, eozinofilová pneumónia, histiocytóza z Langerhansových buniek).

Na prvý pohľad je zrejmé, že ani táto klasifikácia nie je dokonalá. Napríklad niektoré z ochorení so známou etiológiou majú granulomatózny charakter (berylióza, hypersenzitívna pneumonitída), mykotické a mykobaktériové infekcie majú zas známu etiológiu. Treba ju teda chápať ako pokus o triedenie z didaktických dôvodov, limitovaný súčasným stavom poznania. Snaha o čo najpresnejšiu diagnostiku v rámci skupiny chorôb pľúcneho interstícia je opodstatnená, nakoľko medzi jednotlivými chorobami a syndrómami sú významné rozdiely v liečebnom manažmente a v prognóze. Napriek tomu vznikol koncept progresívnych fibrotizujúcich intersticiálnych pľúcnych chorôb (Kolb a Vašáková, 2019), ktorý združuje najmä fibrotickú hypersenzitívnu pneumonitídu, postihnutia pľúcneho interstícia pri difúzných chorobách spojiva, chronickú sarkoidózu, idiopatickú nešpecifickú intersticiálnu pneumóniu a neklasifikovateľné choroby pľúcneho interstícia. Myšlienka vychádza zo zistenia, že niektoré choroby pľúcneho interstícia napriek rozdielnej klinickej diagnóze majú spoločné patomechanizmy vrátane genetického profilu, podobný klinický obraz, priebeh a podobnú prognózu ako idiopatická pľúcna fibróza.

Keďže idiopatické intersticiálne pneumónie (IIP) predstavujú vzory vyskytujúce sa aj pri chorobách pľúcneho interstícia so známou etiológiou, začíname popis práve touto podskupinou. Ak iné choroby a syndrómy s nimi zdieľajú vzor (príbuzné klinické, diagnostické a diferenciálno-diagnostické znaky), odvolávame sa na ich detailnejšie spracovanie pri IIP.

2 Idiopatické intersticiálne pneumónie (IIP)

Do tejto skupiny sa zaraďujú intersticiálne pneumónie nejasného pôvodu s dobre definovaným klinickým aj mikromorfologickým obrazom. Pre celú skupinu je spoločná požiadavka vylúčiť známe príčiny vyvolávajúce daný klinický, rádiografický a mikromorfologický obraz. Ide teda o diagnózy per exclusionem.

Delia sa práve na základe typických klinických a mikromorfologických črt podľa ATS/ERS konsenzu (Travis et al., 2013) na:

- hlavné idiopatické intersticiálne pneumónie,
 - chronické fibrotické intersticiálne pneumónie,
 - idiopatická pľúcna fibróza,
 - idiopatická nešpecifická intersticiálna pneumónia,
 - intersticiálne pneumónie súvisiace s fajčením,
 - intersticiálna pneumónia s respiračnou bronchiolitídou,
 - deskvamatívna intersticiálna pneumónia,
 - akútne/subakútne intersticiálne pneumónie,
 - kryptogénna organizujúca sa pneumónia,
 - akútna intersticiálna pneumónia,
- zriedkavé idiopatické intersticiálne pneumónie,
 - idiopatická lymfoidná intersticiálna pneumónia,
 - idiopatická pleuroparenchýmová fibroelastóza,
- neklasifikovateľné idiopatické intersticiálne pneumónie.

2.1 Hlavné idiopatické intersticiálne pneumónie

2.1.1 Chronické fibrotické intersticiálne pneumónie

2.1.1.1 Idiopatická pľúcna fibróza (IPF)

■ Definícia

IPF sa definuje ako špecifická forma chronickej progresívnej fibrotizujúcej pneumónie neznámeho pôvodu, ktorá sa vyskytuje primárne u starších dospelých. Je limitovaná na pľúca a je definovaná histopatologickým a/alebo rádiologickým vzorom obvyklej intersticiálnej pneumónie (UIP) (ATS/ERS 2000; Raghu et al., 2018).

Klinický, rádiologický aj mikromorfologický obraz IPF je veľmi dobre definovaný. V minulosti sa pre toto ochorenie používal aj názov kryptogénna fibrotizujúca alveolitída.

■ Epidemiológia

Epidemiologické údaje o IPF sú obmedzené. Dôvodom je absencia jednoduchého populačného skriningu, značné rozdiely medzi skúmanými populáciami (jedna z najväčších štúdií bola realizovaná na populácii s významnou expozíciou fibrogénnym anorganickým prachom), a tiež meniacou sa definíciou ochorenia. IPF je v populácii najčastejšia zo všetkých IIP – prevalenciou 16,5 – 27,5/100 000 (Raghu et al., 2006a) tvorí približne 55 % všetkých prípadov IIP. Je o niečo (1,66-krát) častejšia u mužov (Hansell et al., 1999). Častejšie postihuje fajčiarov (Behr et al., 2015), najmä pri

expozícii nad 20 balíčkorokov (Baumgartner et al., 1997). Obvykle je diagnostikovaná medzi 60. až 80. rokom života (Raghu et al., 2006; Raghu et al., 2014). Výskyt rádiologického a/alebo histopatologického vzoru UIP u pacienta s vekom pod 50 rokov by mal vždy vzbudzovať podozrenie z alternatívnej príčiny, pričom napr. pľúcna manifestácia difúzneho spojivového ochorenia môže aj niekoľko rokov predchádzať extrapulmonálnym prejavom choroby (Nadrous et al., 2005). V mladšom veku sa pripúšťa výskyt IPF len v prípade familiárnej formy (Armanios, 2012). Zastúpenie prípadov s rodinným výskytom stúplo z 2 % v roku 2001 na 20 % všetkých prípadov IPF v roku 2011 (García-Sancho et al., 2011).

■ Etiológia

Ako naznačuje samotný názov, pôvod ochorenia nie je známy. Skúmalo sa mnoho možných príčin. Medzi tie, u ktorých bola potvrdená určitá asociácia s IPF, patria:

- **Genetické faktory:** Bolo identifikované množstvo génových variantov, ktoré predisponujú k vývoju IPF. Uvádzame len tie, ktoré sa javia ako najvýznamnejšie. Gén **ELMOD2** lokalizovaný na chromozóme 4q31 bol identifikovaný ako pravdepodobne zodpovedný za vnímavosť k familiárnej IPF (Hodgson et al., 2006). Bola dokázaná asociácia IPF s mutáciami génov kódujúcich proteíny surfaktantu (Selman et al., 2003; Guillot et al., 2009). Polymorfizmus génu kódujúceho subtyp mucínu 5B (**MUC5B**) je asociovaný s familiárnou aj so sporadickou IPF (Stock et al., 2013). Vyskytuje sa u približne 35 % pacientov s IPF (Wolters et al., 2014). Predpokladá sa, že tento pomerne bežný genetický variant mucínu mení lokálne prostredie alveolárnych epitelií. Môže oslabiť obrannú schopnosť a/alebo zmeniť lokálnu produkciu cytokínov, čo limituje samoreparačnú a diferenciacnú schopnosť epitelu ako odpoveď na jeho poškodenie (Barkauskas a Noble, 2014). Zaujímavosťou sú rasové rozdiely výskytu tohto polymorfizmu – kým napr. v mexickej populácii je pomerne častý, u osôb s ázijskými koreňmi je zriedkavý (Peljto et al., 2015). Ďalšou známou genetickou asociáciou sú mutácie génov pre telomerázový komplex (**TERT/TERC**) (Armanios et al., 2007). Porucha aktivity telomeráz a súvisiacich mechanizmov vedie k skráteniu telomér – nekódujúcich úsekov DNA zodpovedných za jej ochranu pred stratami informácie počas replikácie. Následkom je starnutie buniek s ich zníženou reparačnou kapacitou. Mutácie TERT/TERC boli identifikované u 8 – 15 % pacientov s familiárnou IPF (Armanios et al., 2007; Tsakiri et al., 2007) a u 1 – 3 % subjektov s jej sporadickou formou (Alder et al., 2008; Cronkhite et al., 2008). Napokon polymorfizmus génu pre proteín interagujúci s TOLL receptormi (**TOLLIP**) bol identifikovaný ako gén vnímavosti pre IPF najmä u Američanov európskeho pôvodu (Noth et al., 2013). Genetické faktory, ktoré sa vyskytujú u pacientov s IPF častejšie (MUC5B, TOLLIP), majú menší efekt na vnímavosť k IPF. Silnejšia asociácia s vývojom IPF bola dokázaná u variantov so zriedkavým výskytom (napr. TERT/TERC; Mathai et al., 2016).
- **Infekcie:** Epstein-Barrovej vírus (Zamo et al., 2005), vírus hepatitídy C (Idilman et al., 2002), ľudské herpesvírusy 7 a 8 (Zamo et al., 2005). Tieto vírusy môžu perzistovať v alveolárnom epiteli dlho po infekcii a negatívne ovplyvňovať jeho reparačnú schopnosť. Vírusové infekcie môžu tiež zmeniť transkripčný program alveolárnych epitelií smerom k sekrécii profibrotických faktorov (Barkauskas a Noble, 2014).

- **Environmentálne vplyvy:** Okrem notoricky známej asociácie s inhaláciou tabakového dymu (Behr et al., 2015) boli potvrdené viaceré ďalšie expozície významne zvyšujúce riziko vývoja IPF (Blanc et al., 2019). Ide najmä o rôzne výpary, plyny, prach, dym, kovový (mosadzný, olovený, ocel'ový) prach (Hubbard et al., 2000), drevný (borovicový) prach (Hubbard et al., 2000), farmárstvo, chov vtákov, kadmerníctvo, kamenárstvo (Raghu et al., 2011).

Ani jeden z uvedených faktorov však nemá jednoznačnú kauzálnu súvislosť so vznikom IPF, takže táto choroba ostáva stále „idiopatickou“.

Pozoruhodný je častý výskyt gastroezofágového refluxu (GER) u pacientov s IPF (Raghu et al., 2006; Raghu et al., 2012a). Častosť tejto komorbidity spolu s úvahami o možnom opakovanom poškodení respiračného epitelu mikroaspiráciami viedli k širokej akceptácii podozrenia z priamej patogenetickú účasti (ATS/ERS 2002, Raghu et al., 2011; Raghu et al., 2012a). Treba však brať do úvahy aj možnú opačnú patogenetickú súvislosť: ťah fibrotického pľúcneho tkaniva na pažerák môže oslabovať prirodzený sfinkterový mechanizmus.

■ Patogenéza

Kľúčovými momentmi patogenézy sú poškodenie alveolárneho epitelu a jeho reparácia. V danom prípade sú reparačné mechanizmy neprimerané. Vymkli sa obvyklej kontrole a vedú k nadprodukcii jazvovitého tkaniva s následnou poruchou architektiky pľúcneho parenchýmu a jeho funkčnosti.

Nevieme, čo je noxou, spôsobujúcou iniciálne poškodenie respiračného epitelu. Podľa lokalizácie poškodenia sa môžeme domnievať, že noxa prenikla do pľúc inhaláčnou cestou.

Predpokladá sa, že nižšia reparačná schopnosť respiračného epitelu starších osôb by mohla byť vysvetlením pre nárast výskytu choroby s vekom (du Bois, 2010). Dochádza k ireverzibilnému fokálnemu poškodeniu bazálnej membrány alveolárneho epitelu (Pardo a Selman, 2002) a zrejme aj alveolárnych kapilár. Alveolárne epitéliu II. typu majú za úlohu napraviť poškodenie. Proliferujú a aktivujú sa. Produkujú celý rad chemotaktických a aktivačných faktorov (Zabel a Schlaak, 1993), najmä tumor-nekrotizujúci faktor alfa (TNF- α), transformačný rastový faktor beta (TGF- β) a endotelín-1 (Giaid et al., 1993). Tým dochádza k influxu fibroblastov z cirkulácie, k ich proliferácii a aktivácii. Zároveň posilňujú syntézu kolagénu a novotvorbu ciev (Zabel a Schlaak, 1993). Zdá sa, že dominantnú úlohu pri nadmernej proliferácii buniek produkujúcich extracelulárny matrix by mohlo mať porušenie komunikácie medzi alveolárnymi epitéliami II. typu a mezenchýmovými bunkami (Barkauskas a Noble, 2014).

Na progresii fibrózy sa zrejme podieľa aj inhibícia produkcie enzýmov slúžiacich na degradáciu väzivového matrixu, modulovaná pneumocytmi (O' Connor a Fitzgerald, 1994).

Dominantným bunkovým elementom fibrózy sú myofibroblasty. Dodnes nie je jasný zdroj týchto buniek (Barkauskas a Noble, 2014). Existujú dôkazy o prieniku fibrocytov z cirkulácie, ich aktivácii a transformácii na myofibroblasty (Hashimoto et al., 2004). Časť z nich však môže pochádzať z epiteliálno-mezenchymálneho a endoteliiálno-mezenchymálneho prechodu (Barkauskas a Noble, 2014). Myofibroblasty produkujú excesívne množstvo kolagénu (Kuhn a McDonald, 1991), predovšetkým I. typu, ktorý je odolnejší voči regulačnej degradácii tkanivovými metaloproteinázami. Dôsledkom

je výrazné zjazvenie, zhrubnutie alveolárnych stien s deformáciou a útlakom okolitého nepoškodeného pľúcneho parenchýmu – tvorba tzv. včelích plástov a trakčných bronchiektázií. Vytvárajú sa ložiskové akumuláty myofibroblastov – fibroblastické ložiská. Výsledkom je zníženie poddajnosti pľúcneho parenchýmu, postupné zmenšovanie jeho objemu a závažná porucha výmeny plynov v pľúcach, spôsobená najmä ventilačno-perfúznym nepomerom pri redukcii plochy alveolárnej mikrocirkulácie.

V minulosti sa predpokladalo, že do reparačných fibroproliferatívnych zmien vyúsťuje zápalový proces – alveolitída. V súčasnosti panuje odklon od tejto hypotézy, nakoľko zápalové mikromorfologické zmeny v postihnutom pľúcnom parenchýme sú minimálne a ochorenie obvykle nereaguje na protizápalovú liečbu. Napriek tomu v priebehu reparácie poškodenej alveolárnej výstelky dochádza v dôsledku zvýšenej kapilárnej permeability k exsudácii a k influxu zápalových bunkových elementov. Zápalové mikroprostredie môže hrať významnú a terapeuticky ovplyvniteľnú zložku patogenézy. Zvýšená koncentrácia laktátdehydrogenázy v pľúcnom tkanive pri IPF je známa. Prítomnosť jej produktu laktátu spolu s poklesom pH vedie k aktivácii najmohutnejšieho profibrotického cytokínu TGF- β (Judge et al., 2018).

■ Klinický obraz

V anamnéze dominuje pomaly progredujúca námahová dýchavica. Vzhľadom na vyšší vek postihnutých sa nezriedka zamieňa so všeobecným prejavom starnutia či iných respiračných a kardiovaskulárnych chorôb (Meltzer a Noble, 2008). Okrem fyzickej námahy dýchavicu typicky provokuje poloha v predklone. Častý je aj suchý dráždivý kašeľ, typicky sa vyskytujúci na vrchole fyzickej záťaže. Občasné subfebrility sú možné, nie však typické.

Výnimočne sa môže choroba manifestovať akútnou exacerbáciou s nárastom dýchavice v priebehu niekoľkých týždňov (Collard et al., 2016).

Pre potrebu odlíšenia UIP ako dôsledku niektorej z difúzných chorôb spojiva (Raghu et al., 2011) je nutné aktívne pátrať po artralgiách a iných prejavoch artritického syndrómu, myalgiách, dysfágii, sicca syndróme (nedostatok slz, rezanie, pálenie v očiach, sucho v ústach), kožných eflorescenciách, hnačke, prímеси krvi či hnisu v stolici. Z podobných diferenciálno-diagnostických dôvodov je treba starostlivo odobrať liekovú anamnézu (Raghu et al., 2011) so zameraním na lieky s potenciálom vyvolať poškodenie pľúc so vzorom UIP. V rodinnej anamnéze je nevyhnutné vzhľadom na možný familiárny výskyt pátrať po výskyte chronických progredujúcich chorôb pľúc (Raghu et al., 2011). Pozornosť je potrebné venovať aj starostlivej sociálno-pracovnej anamnéze (Raghu et al., 2011) so zameraním na expozíciu anorganickému fibrogénemu prachu (najmä oxid kremičitý a azbest), ale aj organickému prachu s potenciálom vyvolať hypersenzitívnu pneumonitídu (pozri kapitolu 4.1).

Vo fyzikálnom vyšetrení je najpríznačnejší obojstranný bazálny inspiračný krepitus, v anglosaskej literatúre označovaný ako „suchý zips“. Jeho absencia však danú diagnózu nevylučuje. V asi 50 % prípadov bývajú prítomné paličkovité prsty a nechty tvaru hodinového sklíčka (American Thoracic Society 2000). V prípade významného zvýšenia zastúpenia redukovaného hemoglobínu nastupuje centrálna cyanóza. Prítomnosť akcentácie II. ozvy nad ústím *arteria pulmonalis* a periférnych edémov signalizuje rozvoj významnej pľúcnej hypertenzie, resp. dekompenzácie pľúcneho srdca (American Thoracic Society 2000; Kim et al., 2006).