**Dif. dg. intersticiálních plicních procesů**

- etiopatogeneticky heterogenní skupina s difuzním postižením intersticia a alveolárních prostorů vedoucí k chronické respirační insuficienci

- podobný klinický, RTG a funkční obraz x histopatologie

- reverzibilní složka (zánět) x ireverzibilní složka (fibróza a remodelace) - podíl ovlivňuje prognózu a terapii

- některé součástí systémových onemocnění (vaskulitidy, systémové choroby pojiva)

**Etiopatogeneze**

- exogenní - expozice inhalačním noxám - anorganický prach (pneumokoniozy), organický prach (EAA), cigaretový kouř, léky (amiodaron, takrolimus), postradiační

- idiopatické - sarkoidóza, idiopatická plicní fibróza

- vzácně familiární (geny pro surfaktant, neurofibromatózy)

**Klinický obraz**

- progredující námahová (následně i klidová) dušnost, únava, kašel, cyanóza, paličkovité prsty, poslechově krepitace, hemoptýza a hematurie (Goodpastureův syndrom), extrapulmonální příznaky u systémových onemocnění (kůže, klouby…)

**Diagnostika**

- anamnéza, fyzikální nález (viz výše)

- laboratoř - nespecifické s výjimkou vaskulitid se specifickými autoprotilátkami (ANCA), SACE (sarikoidóza); sideropenická anémie (alveolární hemoragie) x polyglobulie, eozinofilie + ECP (akutní a chronická eozinofilní pneumonie), celkový a specifický IgE (aspergilóza)

- funkční vyšetření - restrikční ventilační porucha, zvýšený alveoloarteriální kyslíkový gradient, významně snížen transfer factor (TLCO)

- zobrazovací metody - RTG (retikulace, nodulace), HRCT (GGO, fibrozní změny, voština)

- bronchoskopie s BAL

- plicní biopsie - etiologie, reverzibilita procesu

**Terapie a prognóza**

- u primárně zánětlivých procesů SKS a imunosupresiva

- antifibroticky působící látky - pirfenidon, nintedanib

- v konečných stádiích DDOT, transplantace

**1) Idiopatické intersticiální pneumonie (IIP)**

Rozdělení:

* Akutní intersticiální pneumonie (AIP)
* **Idiopatická plicní fibróza (IPF) - nejzávažnější**
* Lymfocytární intersticiální pneumonie
* Kryptogenní organizující se pneumonie
* Nespecifická intersticiální pneumonie
* Deskvamativní intersticiální pneumonie
* Neklasifikovatelná idiopatická intersticiální pneumonie
* Pleuropulmonální fibroelastóza

**Idiopatická plicní fibróza**

- chronický difuzní primárně fibrotizující plicní proces nejasné etiologie

- epidemiologie - stoupající výskyt, střední věk (45-75 let), sporadický výskyt, prekanceróza? (zvýšená incidence bronchogenního ca)

- klinický obraz - pomalu progredující průběh (mohou být akutní exacerbace), únava, námahová dušnost, kašel, v pozdějších stádiích typicky paličkovité prsty, krepitace

- základem diagnostiky je HRCT (voštinovitá plíce s max. subpleurálně a při bazích, min. GGO) v kombinaci s plicní biopsií; vyloučení jiných příčin, event. BAL (granulocyty)

- funkční vyšetření - restrikční ventilační porucha, významně snížen transfer factor (TLCO)

- dif.dg. IPF v rámci systémových onemocnění, chronická EAA, sarkoidóza IV.stadia, azbestóza

- terapie - SKS a imunosupresiva neúčinná (pouze u akutní exacerbace vysoké dávky SKS, ATB), pirfenidon (CAVE hepatotoxicita, fotosenzitivita), UPV nedoporučována, event. opiát

**2) Plicní granulomatózy**

- sarkoidóza, granulomatózy spojené s vakulitidou

**a) Sarkoidóza**

- systémové granulomatózní onemocnění neznámé etiologie

- častěji ženy, mladého až středního věku (30-50 let), nekuřáci

- typicky bilaterální hilová lymfadenopatie (BHL), plicní infiltrace, oční a kožní léze (ale i jiné orgány)

- dg. na podkladě průkazu epiteloidního granulomu bez kaseifikačních nekróz s min. lymfocytárním infiltrátem (‘’nahé granulomy”), ústředním cytokinem TNF-alfa

- klinický obraz - asymptomatická, syndrom chronické systémové zánětlivé odpovědi (subfebrilie, únava, hubnutí), respirační příznaky (kašel, dušnost)

- akutní - Löfgrenův syndrom - febrilie, artralgie (TC koub), nodózní erytém na bércích a kolem kotníků; na RTG typická BHL, event. konjunktivitida či uveitida, parézy hlavových nervů (VII), cefalea, parestezie, křeče, GIT příznaky

- chronická - symptomy alespoň 2 roky

- laboratoř - vysoká FW a CRP, anémie chron. chorob, leuko a lymfopenie, hyperkalcémie a hyperkalciurie (tvorba vit. D v granulomu), SACE, zvýšení cirkulujících imunokomplexů, autoprotilátky nespecificky, negativní tuberkulinový test

- zásadní RTG a HRCT plic (BHL, mnohočetné noduly peribronchiálně a subpleurálně, GGO ale i fibrotické změny až voština, bronchiektázie)

- stadium 0-IV dle skiagramu hrudníku

 - 0 - normální nález

 - I - BHL

 - II - BHL + změny parenchymu plic

 - III - změny v plicním parenchymu bez zvětšení LU či známek fibrózy

 - IV - změny v plicním parenchymu charakteru fibrózy

- mimoplicní projevy - UZ (hepatosplenomegalie, nefrolithiasa, uzliny), PET/CT

- funkční vyšetření často v normě, snížení difuze i u stadia I

- BAL - 20-40% lymfocytů, biopsie

- dif.dg. jiné granulomatózy vč. TBC, lymfomy, intersticiální a systémová onemocnění

- terapie - otazná, u části nemocných bez terapie, sledovat 6-12 mesíců, spontánní remise, symptomaticky NSAID, lékem volby kortikoidy (při poruše plicních funkcí, hyperkalcémii, závažné mimoplicní léze) na 6-24 měsíců v dávce 0,5mg/kg prednisonu denně (udržovací dávka 10mg), při neúspěchu imunosupresiva (nejčastěji MTX), cytostatika či inhibitory TNF-alfa (infliximab)

**b) Granulomatóza s polyangiitidou (dříve Wegenerova granulomatóza)**

- chronická granulomatózní nekrotizující vaskulitida postihující zejména dýchací cesty (až 90%) a ledviny

- etiologie nejasná (genetická dispozice, infekce S. aureus, alergie, křemičitý prach…)

- 3 formy:

 - lokalizovaná forma s postižením horních a dolních DC

 - časná systémová forma

 - generalizovaná forma

- klinický obraz - chronická rýma, chronická sinusitida, epistaxe, záněty středního ucha, poruchy sluchu, kašel, hemoptýza, dušnost, bolesti na hrudi

- diagnostika - CRP, patognomické autoprotilátky c-ANCA (proti proteinkináze 3), méně často p-ANCA; RTG, HRCT - noduly, nehomogenní infiltráty, fluidothorax, stenosa trachey a průdušek; obraz DAH (difuzní alveolární hemoragie) - BAL (zbarveno krví, siderofágy); biopsie plic event. ledvin (fokální až difuzní segmentální nekrotizující GN)

- terapie - indukční léčba SKS + cyklofosfamidem

 - udržovací - MTX, azathioprin, leflunomid, anti-TNFalfa, anti-CD20 (rituximab)

**c) Churg-Straussové syndrom**

- vzácná alergická granulomatózní angiitida

- probíhá ve třech fázích:

1. alergické projevy (rhinitis, polypy, astma bronchiale)

2. eozinofilie s plicními infiltráty, fluidothorax charakteru exsudátu s vysokým podílem eosinofilů, eosinofilní gastroenteritida

3. stadium systémové vaskulitidy s postižením orgánů - nekrotizující, malé až střední cévy

- laboratoř - FW, CRP, vysoká hladina IgE, eozinofilie (nad 1,5 x 109/l), anémie, pozitivní RF, autoprotilátky p-ANCA (proti myeloperoxidáze) méně c-ANCA

- terapie - SKS (Prednison 40-60mg/den) v kombinaci s imunosupresivy

**d) Granulomatóza z Langerhansových buněk (histiocytóza X)**

- vzácný bronchiolocentrický granulomatózní zánět s tvorbou cystických útvarů a uzlů

- nejčastěji mladí, kuřáci - reakce na složky cigaretového kouře?

- klinicky námahová dušnost

- diagnostika - HRCT, biopsie s průkazem X tělísek a pozitivita S100 proteinu, v BAL buňky s pozitivitou CD1a

- terapie - nekouřit!, častečný efekt SKS, v pokročilých stádiích transplantace

**3) Exogenní poškození intersticia**

**a) Exogenní alergická alveolitida (EAA)**

- synonymem alergická pneumonitida, hypersenzitivní pneumonie

- dfiuzní postižení plic způsobené opakovanou inhalací organických antigenů u disponovaného jedince

- nejčastější antigeny - aviární proteiny (holubářská plíce), houby, termofilní bakterie (farmářská plíce); výřivky, sauny

- akutní EAA - 4-8 hod po expozici horečky, třesavky, slabost, cefalea, artralgie, myalgie, dušnost tlak na hrudi, suchý kašel, vymizí do 24-48 hod, znovu při další expozici antigenu

- subakutní a chronické formy - při dlouhodobé expozici antigenu o nízké koncentraci, námahová dušnost, slabost, nechutenství, hubnutí, může způsobit až fibrózu

- diagnostika - anamnéza expozice antigenu, klinicky krepitace, tachypnoe, laboratorně specifické IgG proti antigenu, HRCT (akutní - GGO, chronické - retikulonodulace až voština), BAL (CD8+ lymfocyty), restrikční ventilační porucha, pokles transfer faktoru TLCO, event. biopsie

- dif.dg. - akutní - infekční pneumonie, ARDS, AIP

 - subakutní - sarkoidóza, diseminovaná TBC a jiné granulomatózy

 - chronická - IPF, plicní postižení při systémových nemocech

- terapie - eliminace antigenu!, SKS ve střední dávce zejm. u akutních epizodách

**b) Pneumokoniózy**

- postižení plic způsobené inhalací anorganického prachu, profesní postižení

- závažnost dle charakteru inhalovaného prachu (fibrogenní x nefibrogenní), délce a masivnosti expozice

- pomalá progrese fibrotických a proliferativních změn s poklesem plicních funkcí a progredující námahovou dušností a respirační insuficiencí

- dg. - anamnéza (zejm. pracovní), klinika, RTG, funkční, event. BAL (anorganické partikule)

- terapie - možnosti omezené (terapie infekcí, DDOT, dechová RHB), zásadní prevence

* **uhlokopská plíce**

- prosté zaprášení, nevede k fibrotickým změnám, asymptomatické

* **silikóza**

- oxid křemičitý, horníci, kameníci, sochaři, brusiči a skláři, expozice min. 10 let

- prostá silikóza - asymptomatická, RTG diseminace drobných nodulů s max. v horních lalocích

- komplikovaná silikóza - větší uzly s tendencí ke splývání, okrsky masivní fibrózy, kompenzatorní emfyzém v okolí

- někdy spojena s TBC či mykobakteriozou

* **azbestóza**

- progredující plicní fibróza způsobená inhalací vláken azbestu

- velmi dlouhá doba mezi expozicí a manifestací (20-30 let)

- spojeno s rizikem maligního mezoteliomu a bronchogenního ca

- RTG nález jako IPF, zesílení pleury, pleurální plaky, histologicky vlákna azbestu

* **pneumokonióza uhlokopů**

- uhelný prach s příměsí křemíku

- Caplanův syndrom - spojeno se seropozitivní revmatoidní artritidou

* **talková pneumokonióza**

- 3 druhy postižení plic - noduální léze, difuzní intersticiální fibróza, granulomatózní reakce okolo cizích těles

* **pneumokonióza z tvrdých kovů (kobaltová, wolframová)**

- 3 typy poškození - fibróza, obraz EAA, obstrukční plicní nemoc charakteru profesionálního astmatu

**c) Polékové poškození plic**

- celkem asi 700 léků, nejčastěji amiodaron, některá cytostatika, protizánětlivé léky a imunosupresiva (soli zlata, penicilamin, tacrolimus, sirolimus) + drogy (heroin, metadon)

- klinický i histopatologický obraz variabilní, často regrese nálezu po vysazení léku

- dg. anamnéza, zobrazovací metody

- terapie - vysazení léku, event. SKS

**d) Postradiační pneumonie/ fibróza**

- postihuje pouze ozářený objem, ohraničeno od zdravé tkáně

- akutní postradiační pneumonitida - 1-3 měsíce po ozáření

- postradiační fibróza - 6-24 měsíců po ozáření

- dg. anamnéza, HRCT

- terapie SKS při těžších symptomech, CAVE radioterapie u pacientů s již známými intersticiálními fibrózními změnami

**4) Postižení plic u systémových onemocnění**

- poměrně časté (nejčastěji u systémové sklerodermie), určuje prognózu, přežití

* systémová sklerodermie (až 70%)

- hlavně u pacientů s pozitivními ATA protilátkami, obraz nespecifické intersticiální pneumonie, zřídka obraz plicní fibrózy

* revmatoidní artritida (20%)

- spojeno s vysokým titrem RF, HLA genotypem

* polymyozitida/dermatomyozitida (30%)
* SLE (5%)

- anti Ro/SSa, akutní lupoidní pneumonitida a alveolární hemoragie

* Sjögrenův syndrom
* Ankylozující spondylitida

- sekundární postižení plic dané hypoventilací při postižení skeletu

**\* difuzní alveolární hemoragie (DAH)**

= klinický syndrom charakterizovaný difuzním poškozením plicních kapilár arteriol a venul s následným krvácením do alveolů a periferních DC

- triáda - hemoptýza, anémie, progresivní hypoxémie

- RTG - difuzní nebo skvrnité infiltráty bilat.

- dg - stěžejní je BAL - hemoragické zbarvení, siderofágy

- nejčastější příčinou ANCA+ vaskulitidy - granulomatóza s polyangiitidou, Goodpastureův sy, idiopatická plicní hemosideróza, plicní postižení u SNP

- terapie - SKS, imunosupresiva (SF) event. plazmaferéza ke snížení titru protilátek, UPV

**\* plicní procesy spojené s eozinofilií**

- akutní/chronická eozinofilní pneumonie

- hypereosinofilní syndrom - hematologické onemocnění s nadměrnou produkcí cytokinů indukujících eosinofilii (IL-5) nebo klonální expanzí eozinofilů

- alergická bronchopulmonální aspergilóza - často komplikace u cystické fibrózy, astmatu