

Intersticiální plicní onemocnění

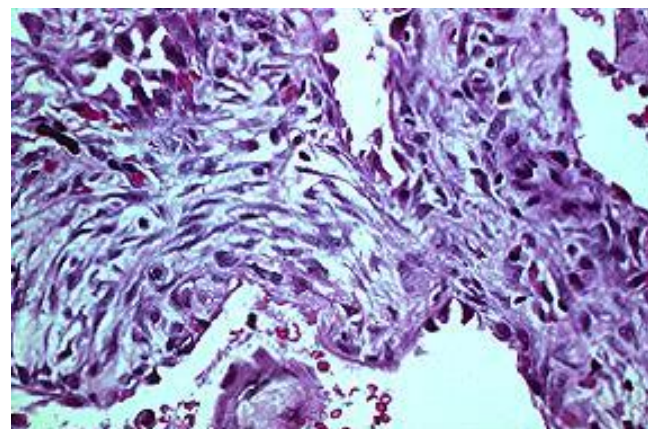
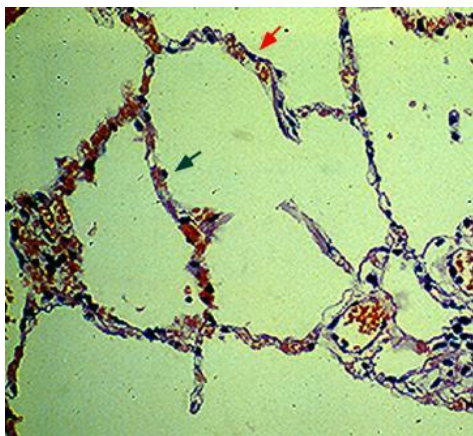
Intersticiální plicní nemoc

- Zánětlivé onemocnění plicní tkáně postihující plicní intersticiium, ale i distální dýchací cesty a alveoly

(diffuse infiltrative lung disease, diffuse parenchymal lung disease)

Prevalence 1,3 - 3,6/1 000 000

- Snížení kapacity přenosu kyslíku
- Difuzní plicní infiltráty na rtg a CT
- Restriktivní porucha ventilace (↓VC, ↓TLC) a snížení plicní compliance hyperinflace



Klasifikace ILD vyskytujících se v dětském věku

• Onemocnění známé etiologie	
Aspirační syndromy	GER, dyskoordinace polykání, anatomické vady
Infekční a postinfekční procesy	Akutní intersticiální pneumonie Postinfekční obliterující bronchiolitida
Radiační a lékové poškození	
Hypersenzitivní pneumonitida	
• Primární plicní procesy	
Idiopatické intersticiální pneumonie	IPF, NSIP, DIP, AIP, LIP, RB-ILD, COP-BOOP
Difúzní alveolární hemoragie	S kapilaritidou Bez kapilaritidy - idiopatická plicní hemosideróza
Plicní alveolární proteinóza	Primární Sekundární
Plicní infiltráty s eosinofilií	
Plicní mikrolithiáza	
Poruchy plicních cév	
Poruchy lymfatického systému	Lymfangiomatóza Lymfangiektazie
• Systémová onemocnění s poškozením plic	Onemocnění pojiva, malignity, sarkoidóza, histiocytóza, střeškové choroby
• Onemocnění typická pro dětský věk	

Intersticiální onemocnění typická pro dětský věk

Difuzní vývojové abnormality plic	Acinární dysplazie Kongenitální alveolární dysplazie Alveolo-kapilární dysplazie s poruchou vazby plicních cév
Růstové abnormality plic	Chronická plicní nemoc novorozenců Plicní hypoplazie Chromozomální abnormality Důsledky vrozených srdečních vad
Specifická onemocnění nejasné etiologie	Plicní intersticiální glykogenóza Neuroendokrinní celulární hyperplazie kojenců
Poruchy funkce surfaktantu	Mutace SP-B Mutace SP-C Mutace ABCA 3 Mutace NKX2,1 (TTF - 1) Histologicky odpovídající dysfunkci surfaktantu bez určené genetiky

Diferenciální diagnostika

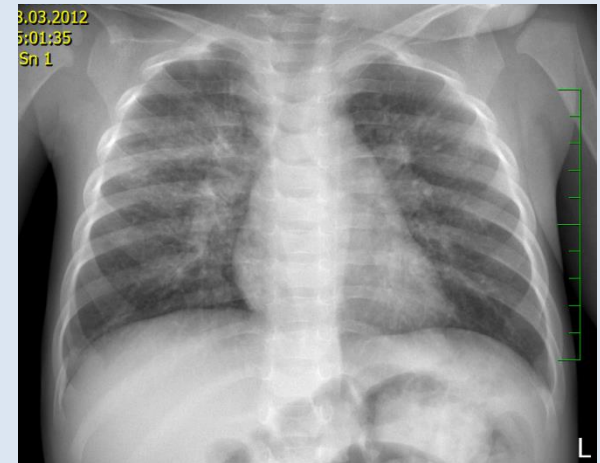
- Infekce u imunokompromitovaných pacientů
- Opakované aspirace
 - GER
 - dyskoordinace polykání
 - anatomické anomálie laryngu, trachey, jícnu
- Kardiovaskulární onemocnění s městnáním
- Abnormity plicního cévního řečiště

Klinické projevy

- neproduktivní kašel
- vyšší únavnost
- úbytek na váze
- ponáhlová dyspnoe
- ponáhlová cyanóza
- myalgie, arthralgie
- později i klidové obtíže (dyspnoe, tachypnoe)
- výjimečně spontánní PNO
- fulminantní průběh (akutní intersticiální pneumonie)

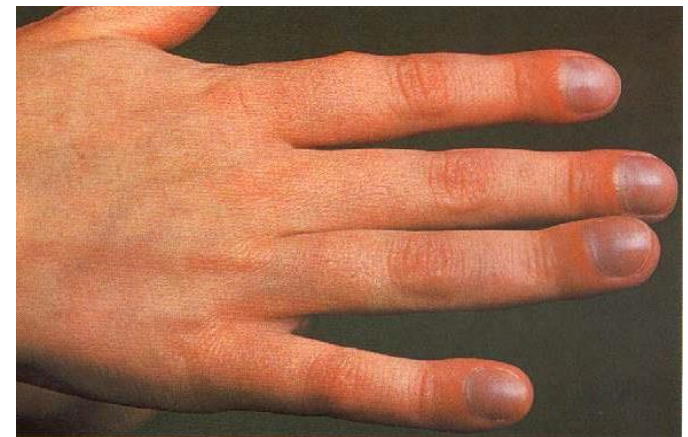
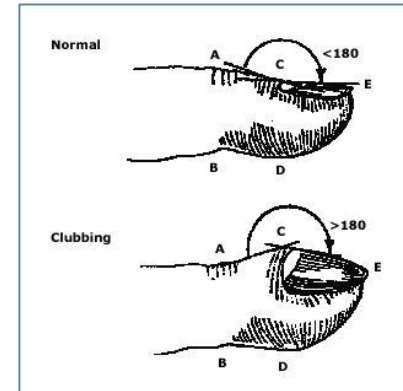
Diagnostika

1. Anamnéza včetně důkladné anamnézy prostředí
2. Fyzikální vyšetření
3. Funkční vyšetření
 - Křivka průtok-objem, bodypletysmografie, difuzní kapacita
 - Objektivizace zátěžové tolerance
4. Rtg hrudníku
5. Laboratorní vyšetření
 - Přímý průkaz etiol. agens
 - Kultivace
 - Serologie, PCR
 - Zánětlivé markery
 - Imunologie vč. autoprotilátek a specifických IgG4
 - Koagulace
6. HRCT plic



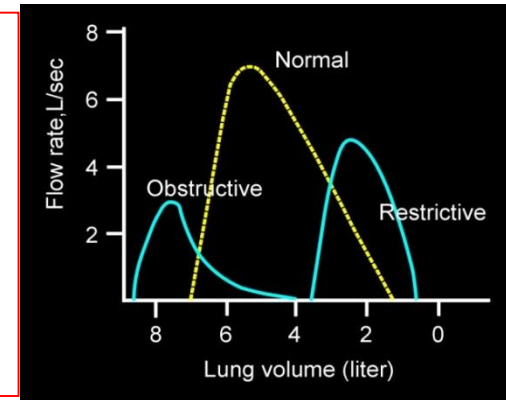
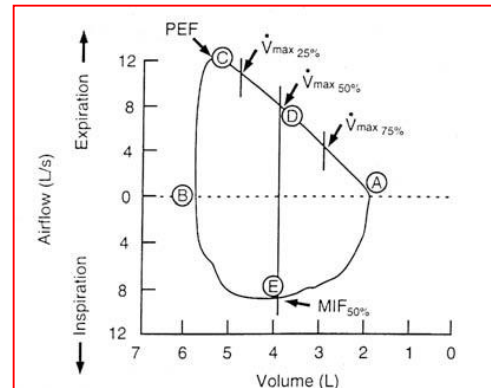
Fyzikální náález

- často zprvu němý
 - krepitace až chrůpky basálně
 - tachypnoe
 - zátěžová ... klidová cyanóza
 - později akcentace II. ozvy nad plicnicí
-
- paličkovité prsty (až 40 - 75 % nemocných)



Funkční vyšetření

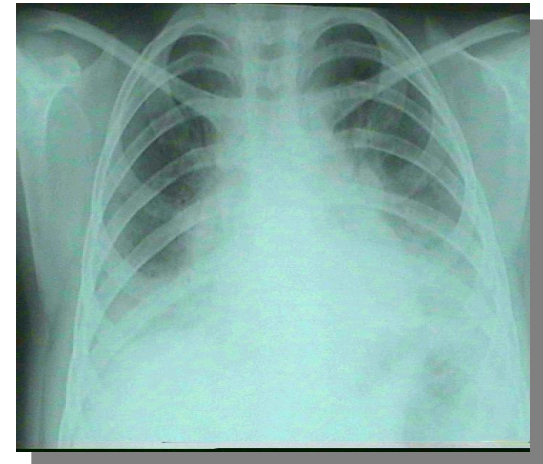
- **křivka průtok - objem**
 - snížení objemu (VC)
 - relativní zvýšení průtoků
 - často periferní obstrukce - drobné dýchací cesty
- **celotělová plethysmografie**
 - snížení TLC
 - relativní snížení odporů
 - zvýšení retrakčních tlaků, snížení compliance
- **difuzní kapacita**
 - snížení DLCO
- **zátěžové vyšetření**
 - pozátěžová hyposaturace



Zobrazovací metody

- RTG

- často normální (10-15 %), jindy difuzní infiltrativní změny, až retikulární nebo retikulonodulární zastření především basálně
- voštinovitá plíce v pokročilých stadiích
- pleurální postižení nepatří do základního obrazu intersticiálního procesu (autoimunitní onemocnění?)



HRCT

za kontrolované ventilace

- zvýraznění intersticiálních prostorů
- nepravidelnosti a minimální ztlustění viscerální pleury
- nepravidelná cévní kresba
- prodloužení a zvýraznění interlobulárních sept
- retikulonodulární kresba
- obraz mléčného skla
- difuzní infiltráty v kombinaci až s cystickými projasněními (2-4 mm)
- voštinovitá struktura

Laboratorní vyšetření

- Přímý průkaz etiol. agens
- Kultivace
- PCR metody
- Serologie
- Zánětlivé markery vč. FW
- Angiotensin konvertující enzym
- Imunologie - imunoglobuliny, subpopulace T lymfocytů, funkce neutrofilů, autoproti látky, specifická IgG4

Diagnostika

1. Anamnéza včetně důkladné anamnézy prostředí
2. Fyzikální vyšetření
3. Funkční vyšetření
 - Křivka průtok-objem, bodypletygmografie, difuzní kapacita
 - Objektivizace zátěžové tolerance
4. Rtg hrudníku
5. Laboratorní vyšetření
 - Přímý průkaz etiol. agens
 - Kultivace
 - Serologie, PCR
 - Zánětlivé markery
 - Imunologie
 - Koagulace
6. HRCT plic
7. Bronchoskopie s bronchoalveolární laváží
8. pH metrie, polykací akt ➡ aspirační syndromy
9. Plicní biopsie



Bronchoalveolární laváž

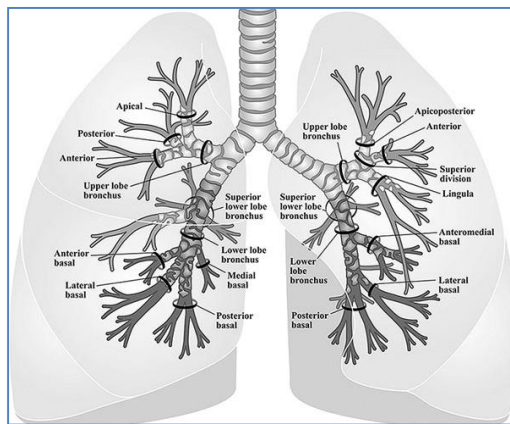
- Změna diferenciálního rozpočtu buněk (bronchiální a alveolární frakce)

- **normy**

– AM	> 86 %
– Ly	< 10 %
– PMN	< 3 %
– Eo	< 1 %

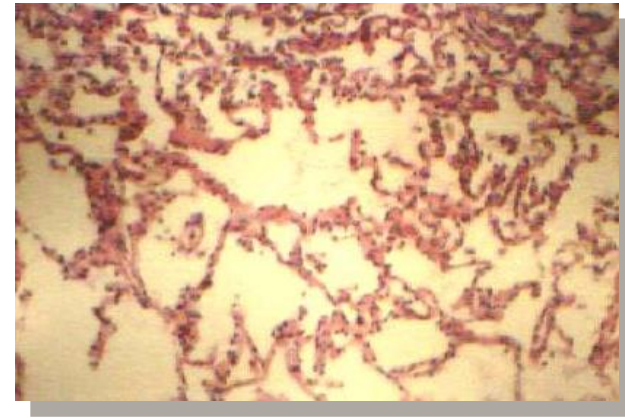
lymfocytóza (hypersenzitivní pneumonitis, sarkoidóza, IPF)
neutrofilie (IPF, histiocytóza X)
eozinofilie - koreluje s horší odpovědí na léčbu
lymfocytóza u IPF - lepší prognóza
sérové vyšetřování BAL - řízení terapie?

- Immunologie - subpopulace T lymfocytů, znaky aktivace
- Kultivace
- PCR diagnostika



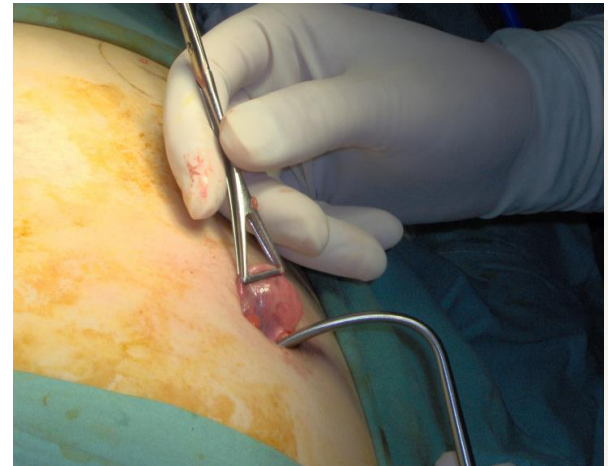
Biopsie plicní tkáně

- transbronchiální plicní biopsie
- VATS asistovaná biopsie
- otevřená plicní biopsie
- potvrzení a upřesnění diagnózy, klasifikace
- vyloučení infekce, nádorového onemocnění,
- přesnější stanovení aktivity nemoci



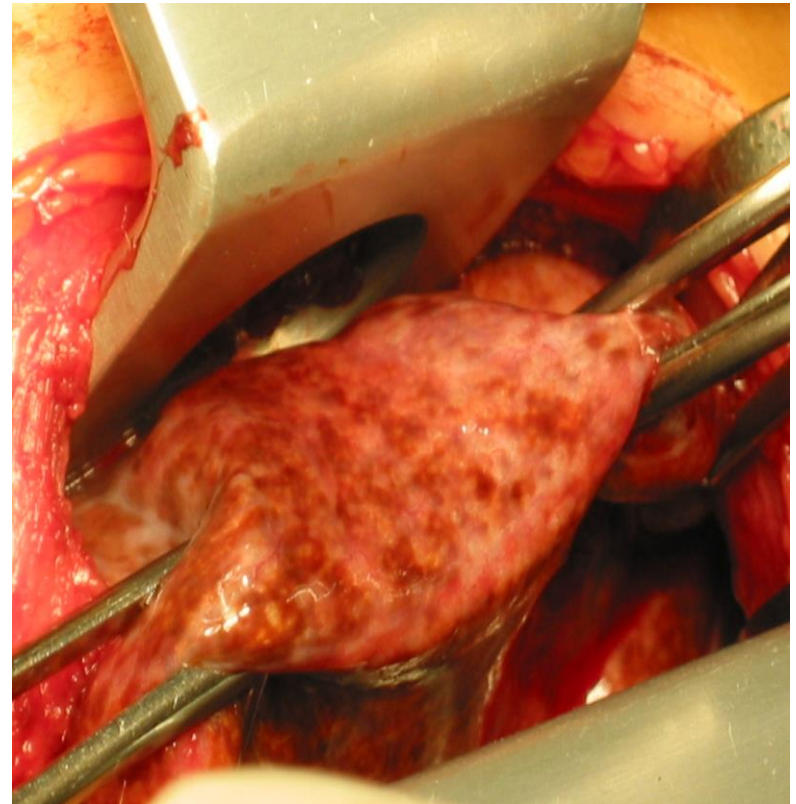
Biopsie plicní tkáně

- transbronchiální plicní biopsie
- **VATS asistovaná biopsie**
- otevřená plicní biopsie
- potvrzení a upřesnění diagnózy, klasifikace
- vyloučení infekce, nádorového onemocnění,
- přesnější stanovení aktivity nemoci



Biopsie plicní tkáně

- transbronchiální plicní biopsie
- VATS asistovaná biopsie
- **otevřená plicní biopsie**
- potvrzení a upřesnění diagnózy, klasifikace
- vyloučení infekce, nádorového onemocnění,
- přesnější stanovení aktivity nemoci



Diagnostika

1. Anamnéza včetně důkladné anamnézy prostředí
2. Fyzikální vyšetření
3. Funkční vyšetření
 - Křivka průtok-objem, bodyplety smografie, difuzní kapacita
 - Objektivizace zátěžové tolerance
4. Rtg hrudníku
5. Laboratorní vyšetření
 - Přímý průkaz etiol. agens
 - Kultivace
 - Serologie, PCR
 - Zánětlivé markery
 - Imunologie
 - Koagulace
6. HRCT plic
7. Echokardiografie ➡ plicní hypertenze
8. Kontrastní echokardiografie ➡ plicní AV zkrat
10. Antropologické vyšetření ➡ extrapulmonální původ restrikce



Intersticiální onemocnění typická pro dětský věk

- Donošený novorozenec s RDS
 - Donošený novorozenec, perinatálně bez komplikací
 - Tachypnoe, dyspnoe
 - Chrůpky, ev. vrzoty
 - Hypoxémie
- } bez jasné vyvolávající příčiny

Laboratorní vyšetření diagnosticky nepřínosná
Rtg: difuzní infiltráty, hyperinflace
HRCT: hyperinflace a opacity mléčného skla

Neuroendokrinní celulární hyperplasie / Persistent tachypnea of infancy

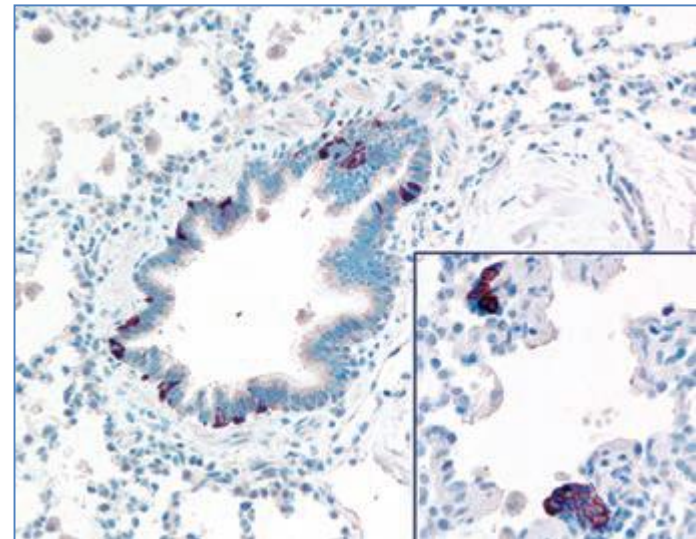
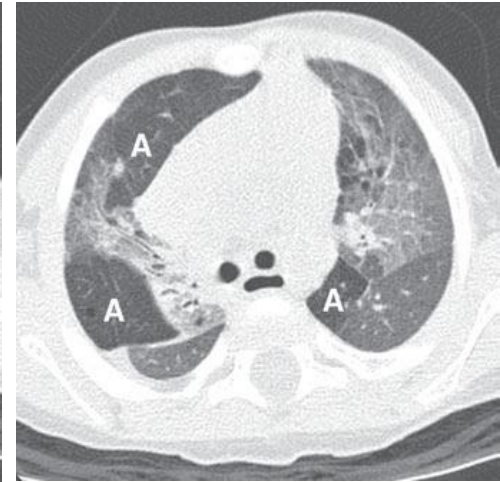
Klinika: ev. obstrukční fenomény

Zobrazovací metody: hyperinflace

plicní biopsie: mírné nespecifické změny, bez významného postižení intersticia či zánětu

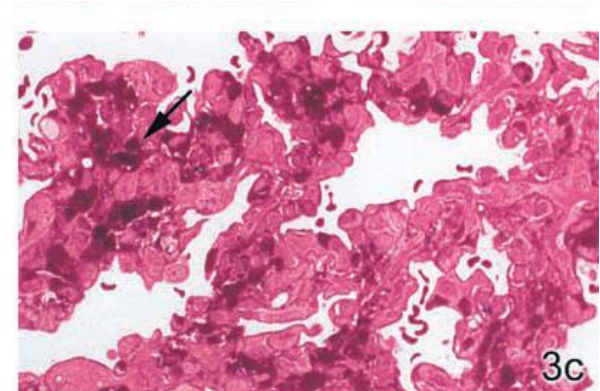
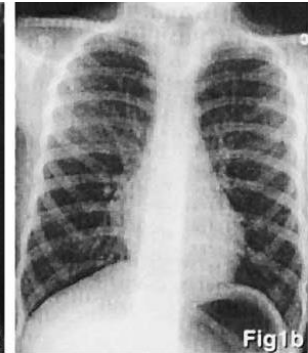
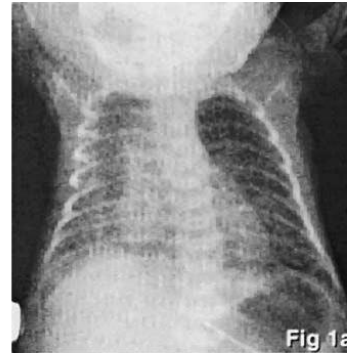
Imunohistochemie: **Bombesin**
hyperplasie **neuroendokrinních buněk**
v distálních dýchacích cestách a
jejich shluky

Prominence NEC koreluje se
závažností obstrukce malých
dýchacích cest

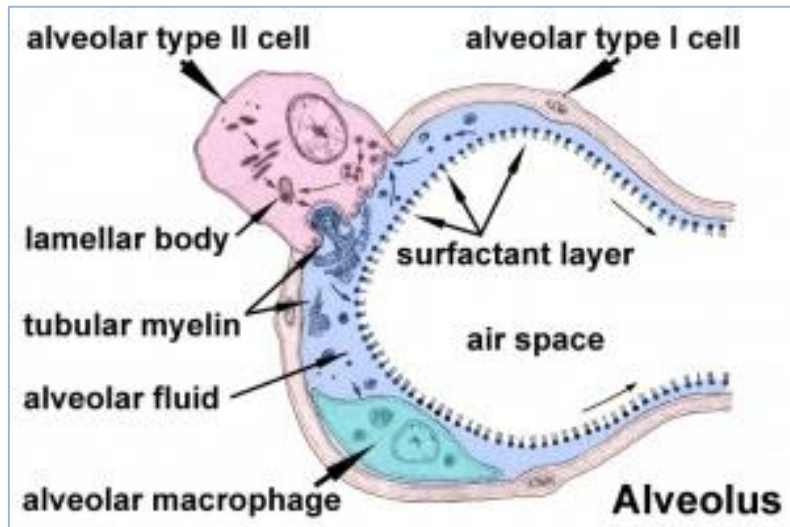


Plicní intersticiální glykogenóza (Celulární intersticiální pneumonitida)

- Etiologie nejasná
- **Zobrazovací metody:** plicní infiltráty **bez hyperinflace**
- **Histologie:** Difuzní akumulace mezenchymálních buněk v perialveolárním intersticiu
- **EM:** přítomnost částic glykogenu v cytoplazmě buněk intersticia, bez známek zánětu



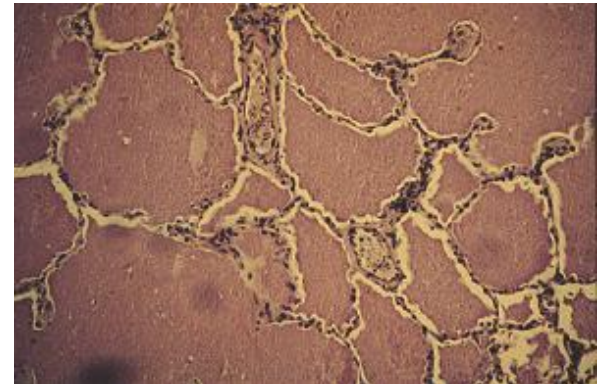
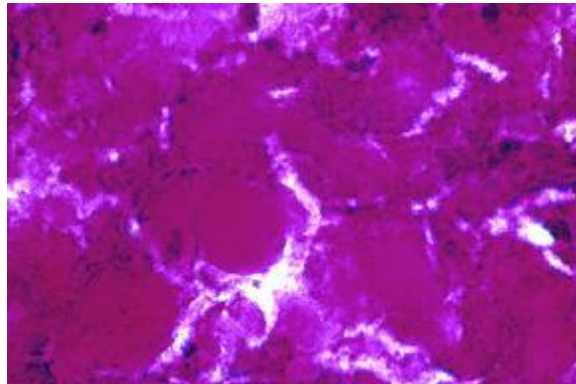
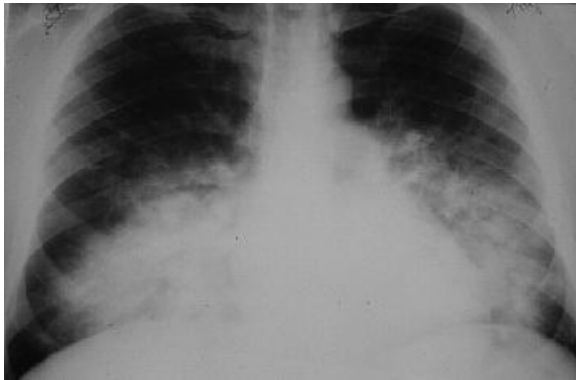
Surfaktant



- Pneumocyty typu II - tvoří 60% alveolárních epiteliálních buněk
- Lipoprotein
 - Fosfolipidy 85% - amfifilní molekuly (část polární - hydrofilní, část nepolární - lipofilní)
 - Specifické proteiny 10%
 - SP-A (5%)
 - SP-B (2%)
 - SP-C (2%)
 - SP-D (1%)
 - Neutrální tuky 5%
- Membránový transportní protein ABCA3 - transport fosfolipidů do lamelárních tělísek

Onemocnění typická pro kojenecký věk

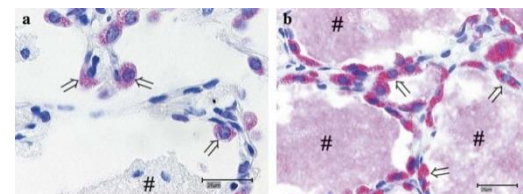
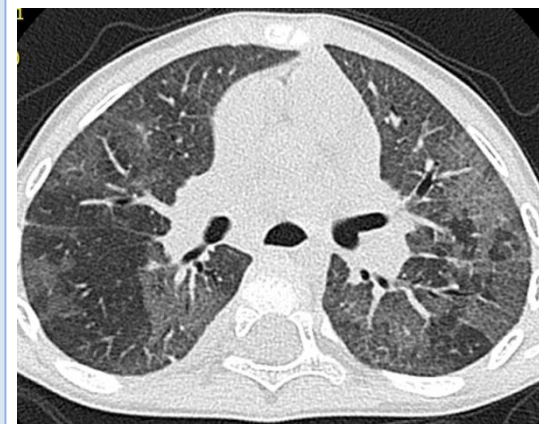
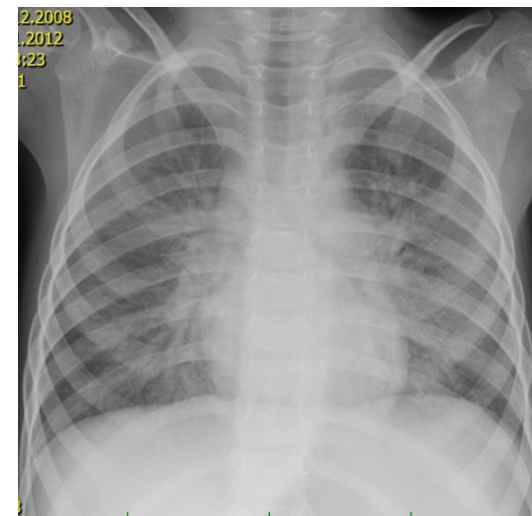
- **Geneticky vázané poruchy surfaktantu**
 - surfaktant protein B (SP-B)
 - surfaktant protein C (SP-C)
 - mutace transmembránového proteinu ABCA3
- **Alveolární proteinóza (SP-B)**
 - Těžké difusní plicní postižení v novorozeneckém věku, ale někdy i později



Deficit transportního proteinu ABCA3

mutace v genu ABCA3 (16p13,3)

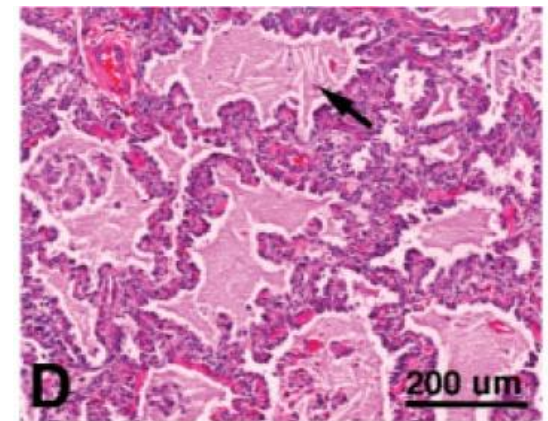
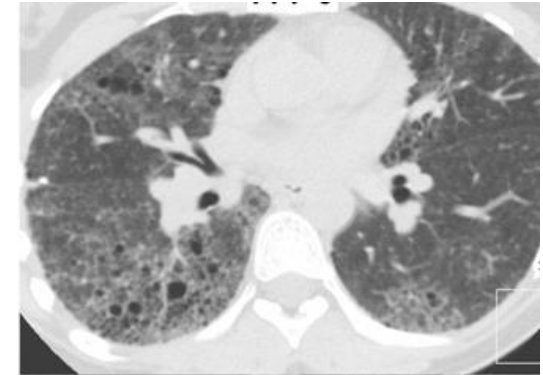
- Autozomálně recesivní typ dědičnosti
180 mutací, nejčastější mutace: E292V
- **Histologie:** hyperplazie AP II, zesílení alveolárních sept, akumulace AM, ev. alveolární proteinóza
- **EM:** denzní lamelární tělíska či excentrické denzní inkluze v lamelárních těliscích
- DIP, NSIP u dospělých
- Heterozygotní ABCA3 mutace modifikují závažnost onemocnění u mutací SP-C i jiných chronických plicních onemocnění



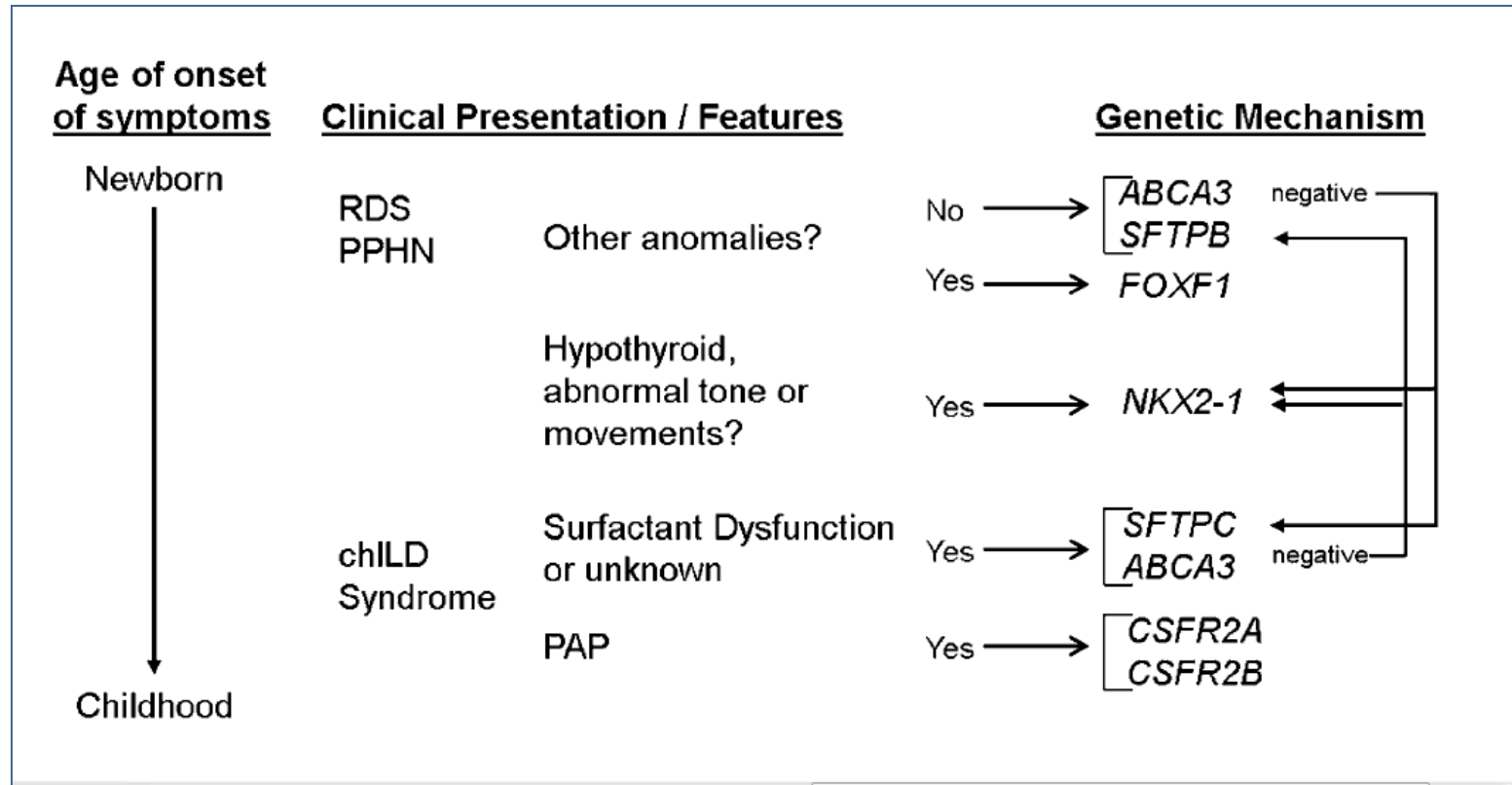
SP-C

8p21,3

- Autozomálně dominantní typ dědičnosti
- více než 40 mutací - nejčastější, I73T (25%)
- U novorozenců RDS s fatálním průběhem až po rozvoj plicní fibrózy v 5. či 6.dekádě života
U dospělých obraz NSIP či UIP
- **Zobraz.:** opacity mléčného skla, zesílení sept, cystická projasnění
- **Histo :** zesílená septa, hyperplastické AP II typu, intersticiální infiltráty ze zralých lymfocytů, ev. eosinofilní materiál, cholesterolové částice



Diagnostika



PPHN: perzistující plicní hypertenze novorozence

CSF2RA, CSF2RB: geny kódující GM-CSF

FOXF1: transkripční faktor důležitý pro vývoj plicního mezenchymu a plicních cév

Léčba

- Kortikosteroidy

- **Prednison** 1.5 - 2 mg/kg/den 6 týdnů, 1 mg/kg/den 6 týdnů, 0.5 mg/kg/den 3 měsíce, dále snižování až do dosažení 0.25 mg/kg/den. Tato dávka je často nutná již trvale.
- **pulsní léčba methylprednisolonem** - 1 g/m² 1x týdně + prednison 0.25 mg/kg/den
- inhalační kortikosteroidy (?)

Léčba

- **Cyklosporin**
 - 3 - 5 mg/kg/den (150 - 250 ug/l)
- **Azathioprin (Imuran)**
 - 1 - 2 mg/kg/den 3-6 měsíců
- **Hydroxychloroquine (Plaquenil)**
 - 2,5 - 5 mg/kg/den
- **Methotrexat**
 - 10 mg /m² 1x týdně p.o.
- **Cyklophosphamide**
 - 2 mg/kg/den orálně + prednison 0.25 mg/kg/den
 - minimum 3 měsíce, spíše 9-12 měsíců
- **Penicillamin, Kolchicin**
- **Transplantace plic**

Zásady detekce ILD u dětí

- Nebagatelizovat příznaky
- Kvalitní anamnéza včetně environmentální
- Včasná funkční diagnostika (včetně TLC a Cst)
- Objektivizace zátěžové tolerance
- Imunologické vyšetření
- HRCT
- Při trvajícím podezření BAL, event. transbronchiální biopsie (?)
- Thorakoskopická plicní biopsie, otevřená plicní biopsie