

Idiopatická plicní fibróza – aneb co nového v idiopatických intersticiálních pneumoniích

MUDr. Martina Doubková

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF Masarykovy univerzity a FN Brno, pracoviště Bohunice

Intersticiální plicní procesy (IPP), také nazývané difuzní parenchymatózní onemocnění plic, jsou široká skupina onemocnění čítajících okolo 160 nozologických jednotek, které jsou charakterizovány různým stupněm zánětu a různým stupněm plicní fibrózy nejen na úrovni plicního intersticia. Nové poznatky o těchto nemocech vedly v roce 2013 k vytvoření nové klasifikace jedné z podskupin intersticiálních plicních procesů nazývané idiopatické intersticiální pneumonie (IIP). IIP se dělí na hlavní, vzácné a neklasifikovatelné. Idiopatická plicní fibróza (IPF) je nejběžnějším typem IIP se špatnou prognózou, která je způsobena progresí fibrotické přestavby plicního parenchymu. Širší povědomí o této nemoci spolu s možností nových léčebných modalit zvyšuje pravděpodobnost časně diagnostiky, ovlivnění průběhu nemoci a zlepšení kvality života.

Klíčová slova: intersticiální plicní procesy, klasifikace, idiopatické intersticiální pneumonie, idiopatická plicní fibróza.

Idiopathic pulmonary fibrosis – or what new in idiopathic interstitial pneumonia

Interstitial lung diseases, also called diffuse parenchymal lung disorders, are characterized by a variable degree of inflammatory and fibrotic changes affecting interstitial spaces, air spaces and alveolar walls. New knowledge about these diseases led in 2013 to create a new classification of one of the subgroups of interstitial lung diseases called idiopathic interstitial pneumonias (IIPs). IIPs are divided into major, rare and unclassifiable. Major IIPs are subdivided into chronic IIPs, smoking-related IIPs and acute/subacute IIPs. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), the most common and severe form IIP, with a poor prognosis. IPF is characterised by progressive respiratory failure resulting from a relentless fibrosis leading to destruction of the lung architecture. Knowledge of the disease, along with the possibility of new treatment modalities increases the likelihood of early diagnosis, affecting the course of the disease and improves quality of life.

Key words: interstitial lung diseases, classification, idiopathic interstitial pneumonia, idiopathic pulmonary fibrosis.

Úvod

Intersticiální plicní procesy (IPP), jinak zvané i difuzní parenchymatózní nemoci plic, jsou širokou skupinou převážně chronických onemocnění čítajících okolo 160 nozologických jednotek. IPP jsou charakterizovány různým stupněm zánětu a plicní fibrózy nejen na úrovni plicního intersticia, ale i plicních kapilár, endotelu, bronchiolů. Diferenciální diagnostika těchto nemocí patří k nejobtížnějším v pneumologii vůbec, protože tyto jednotky mají často podobné radiologické a mnohdy i histopatologické nálezy. V diagnostice se

uplatňuje multidisciplinární přístup vyžadující spolupráci mezi kliniky a radiology, mnohdy i patologi (1, 2).

Idiopatická plicní fibróza (IPF) je nejběžnějším typem idiopatické intersticiální pneumonie (IIP) a má špatnou prognózu, která je způsobena progresí fibrotické přestavby plicního parenchymu. Řadí se mezi méně běžná plicní onemocnění a její etiologie není přesně známa. Opakované alveolární epiteliální poškození a abnormální proliferace fibroblastů s tvorbou extracelulární matrix je základní etiopatogenetický mechanismus IPF (1, 2, 3).

Klasifikace idiopatických intersticiálních pneumonií

IIP můžeme dělit podle různých hledisek. IIP **známé** příčiny (nemoci spojené s expozicí antigenům profesionálního, životního a domácího prostředí, poléková poškození), **idiopatické intersticiální pneumonie** (IIP), **granulomatózy** (sarkoidóza, granulomatózy z Langerhansových buněk, vaskulitidy) a **jiné** (neurofibromatózy, lymfangioleiomyomatóza, plicní alveolární proteinóza) (1). Viz tabulka 1.

Klasifikace IIP prošly v minulosti řadou změn. Klasifikace IIP z roku 2013 podle ATS/ERS odráží

nové poznatky o IPP, respektive její podskupině IIP (4). V současnosti IIP dělíme na **hlavní** IIP, sem patří IPF, idiopatická nespecifická intersticiální pneumonie (NSIP, *nonspecific interstitial pneumonia*), respirační bronchiolitida spojená s intersticiálním plicním procesem (RB-ILD, *respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease*), deskvamativní intersticiální pneumonie (DIP, *desquamative interstitial pneumonia*), kryptogenní organizující pneumonie (COP, *cryptogenic organizing pneumonia*), akutní intersticiální pneumonie (AIP, *acute interstitial pneumonia*). Dále na **vzácné** IIP, kam patří idiopatická lymfocytární intersticiální pneumonie (LIP, *lymphocytic interstitial pneumonia*), idiopatická pleuropulmonální fibroelastóza (PPFE, *pleuroparenchymal fibroelastosis*), a na **neklasifikovatelné** IIP (4). Viz tabulka 2. Neklasifikovatelné IIP jsou kategorií intersticiálních pneumonií, u kterých nelze určit definitivní diagnózu (4).

Hlavní IIP dělíme na **chronickou fibrotizující intersticiální pneumonii** (IP), **IP ve vztahu ke kuřáctví** (*smoking-related IP*) a **akutní/subakutní IP** s akutní nebo subakutní manifestací IP (klinické projevy trvající týdny nebo několik málo měsíců) nebo s akutní exacerbací subklinické nebo dosud nerozpoznané chronické IIP (4). Viz tabulka 3.

Kuřáctví je rizikovým faktorem ve vývoji a průběhu řady IPP. Pokud víme, že kouření je kauzálním faktorem onemocnění, spolupráce s pacientem a odstranění expozice cigaretového kouři by mohly vést k regresi některých intersticiálních plicních postižení. Existují entity, kde **kuřáctví je kauzálním faktorem se silnou epidemiologickou asociací**. Jedná se o RB-IPP, DIP, granulomatózu z Langerhansových buněk (dříve nazývanou histiocytóza X). Nebo **kuřáctví může být potenciálním rizikovým faktorem** pro jiné IPP, jako je IPF, kombinace plicní fibrózy a emfyzému (CPFE, *combined pulmonary fibrosis and emphysema*), akutní eozinofilní pneumonie (AEP, *acute eosinophilic pneumonia*), s revmatoidní artritidou asociované IPP, difuzní alveolární hemoragie u pulmorenálního syndromu, plicní alveolární proteinóza (4). Viz tabulka 4.

IPF je nejběžnějším typem IIP a má velmi špatnou prognózu. Je charakterizována přimárně fibrotizujícím procesem. Řadí se mezi méně běžná plicní onemocnění a její etiologie není přesně známa (2, 3, 5). Poznatky týkající se patogeneze IPF nejsou zatím zcela objasněny.

Tab. 1. Dělení intersticiálních plicních procesů. Podle American Thoracic Society/ European Respiratory Society (1)

Expozice	Idiopatické intersticiální pneumonie	Granulomatózy	Jiné
profesionálnímu, životnímu prostředí, koničky, poléková postižení, exogenní alergická alveolitida, pneumokoniozy, polékové postižení, infekční etiologie, systémová onemocnění pojiva	hlavní vzácné neklasifikovatelné	sarkoidóza vaskulitidy granulomatóza z Langerhansových buněk	Eozinofilní pneumonie neurofibromatóza lymfangioleiomyomatóza plicní alveolární proteinóza

Tab. 2. Dělení idiopatických intersticiálních pneumonií. Podle Travis et al. (4)

Hlavní idiopatické intersticiální pneumonie („major“) Idiopatická plicní fibróza Idiopatická nespecifická intersticiální pneumonie Respirační bronchiolitida s intersticiálním plicním procesem Deskvamativní intersticiální pneumonie Kryptogenní organizující se pneumonie Akutní intersticiální pneumonie
Vzácné idiopatické intersticiální pneumonie („rare“) Idiopatická lymfocytární intersticiální pneumonie Idiopatická pleuropulmonální fibroelastóza
Neklasifikovatelné idiopatické intersticiální pneumonie („unclassifiable“)

Tab. 3. Dělení hlavních idiopatických intersticiálních pneumonií. Podle Travis et al. (4)

Kategorie	Klinicko-radiologicko-patologická diagnóza	Asociovaný morfologický nálezy
Chronické fibrotizující intersticiální pneumonie	Idiopatická plicní fibróza Idiopatická nespecifická intersticiální pneumonie	Obvyklá intersticiální pneumonie Nespecifická intersticiální pneumonie
Ke kuřáctví vázané intersticiální pneumonie	Respirační bronchiolitida s intersticiálním plicním postižením Deskvamativní intersticiální pneumonie	Respirační bronchiolitida Deskvamativní intersticiální pneumonie
Akutní/subakutní intersticiální pneumonie	Kryptogenní organizující pneumonie Akutní intersticiální pneumonie	Organizující pneumonie Difuzní alveolární poškození

Tab. 4. Dělení intersticiálních plicních procesů ve vztahu ke kuřáctví, tzv. *smoking related interstitial lung disease*. Podle Travis et al. (4)

Kuřáctví jako kauzální faktor, silná asociace mezi kouřením a nemocí Granulomatóza z Langerhansových buněk (dříve histiocytóza X) Respirační bronchiolitida s intersticiálním plicním postižením Deskvamativní intersticiální pneumonie
Kuřáctví jako možný rizikový faktor, jako modifikující faktor Idiopatická plicní fibróza Kombinace plicní fibrózy a emfyzému (<i>combined pulmonary fibrosis and emphysema</i> CPFE) Akutní eozinofilní pneumonie Rvematoidní artritida asociované s intersticiálním plicním onemocněním Difuzní alveolární hemoragie u pulmorenálního syndromu Plicní alveolární proteinóza

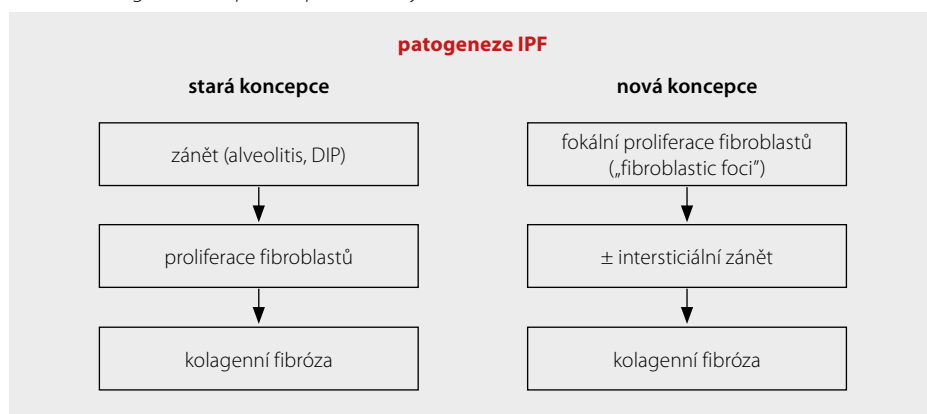
Normální alveolární bazální membrána je tvořena alveolárními epiteliálními buňkami, které se dělí na pneumocyty I. a II. typu. Klíčovou roli v patogenezi IPF hraje poškození alveolárních epiteliálních buněk neznámou noxou a dysregulace fibroblastů. Rozvoj fibrózy je důsledkem nedokonalé regenerace alveolárních epiteliálních buněk a „přemrštěné“ abnormální fibrogenese (abnormální proliferace fibroblastů, abnormální tvorba a ukládání kolagenu a extracelulární matrix) po poškození alveolárních epitelů. Podle nových poznatků primárně

dochází k poškození (opakované mikroskopické fokusy poškození trvající i několik let) a k následné aktivaci alveolárních epiteliálních buněk. Alveolární epitelie jsou zdrojem velkého počtu profibrotických cytokinů a růstových faktorů. Následně pak bez přítomnosti zánětlivé stimulace dochází ke vzniku plicní fibrózy (proliferace fibroblastů, vznik fibroblastických fokusů, tvorba kolagenní extracelulární matrix). Sekundárně může být přítomen zánět (alveolární makrofágy, neutrofily, prozánětlivé mediátory, kyslíkové radikály) (6). Viz obrázek 1.

Tab. 5. Léčebné možnosti u idiopatické plicní fibrózy. Upraveno podle Vašáková et al (5) a podle Raghu et al. (3)

Lék	Doporučení 2015
Antikoagulační léčba	Nedoporučeno
Prednison + azatioprin + N-acetylcystein	Nedoporučeno
Selektivní antagonisté endotelinových receptorů (ambrisentan)	Nedoporučeno
Imatinib, inhibitor tyrosinkinázy	Nedoporučeno
Pirfenidon*	Lék doporučen u většiny pacientů
Nintedanib, intracelulární inhibitor tyrosinkináz**	Lék doporučen u většiny pacientů
Duální antagonisté endotelinových receptorů (bosentan)	Nedoporučeno
Inhibitory fosfodiesteráz (sildenafil)	Nedoporučeno
Inhibitory protonové pumpy	U pacientů s gastroesofageálním refluxem (pozor na interakci s pirfenidonom)
Monoterapie N-acetylcysteinem	Možné zvážit u všech pacientů

Obr. 1. Patogeneze idiopatické plicní fibrózy (IPF). Podle Doubková (6)



Obr. 2. Fenomén rozepínání suchého zipu, slyšitelný jako krepitace při fyzikálním vyšetření pacienta s idiopatickou plicní fibrózou. Obrázek zapůjčila MUDr. Martina Doubková



Obr. 3. Paličkovité prsty s nehty tvaru hodinového sklíčka. Obrázek zapůjčila MUDr. Martina Doubková



Patogeneticky se uplatňuje nerovnováha oxidačního a antioxidačního systému, proteáz a antiproteáz, hyperkoagulační stav, fibroproliferativní vzorec hojení, genetický podklad (mutace genu pro MUC5B – *mucin 5B*, familiární forma IIP, zkrácení telomer, genové polymorfismy cytokinů) a senescence (stárnutí se zkrácením telomer, ztrátou epiteliální integrity, epigenetickými změnami) (5).

Medián věku při diagnóze nemocných s IPF je 60–70 let (2). U pacientů mladších 45 let je diagnóza IPF nepravděpodobná. Rizikovými faktory jsou kouření cigaret, expozice prachům organickým i anorganickým, gastroesofageální reflux, infekce (2). Pacienti obvykle trpí postupně se zhoršující dušností, neproduktivním kašlem a umírají na respirační selhání mezi 3–5 lety po stanovení diagnózy (2). Průběh nemoci a přežití je ovlivněn přítomností akutních exacerbací, které jsou spojeny se skokovým zhoršením plicních funkčních parametrů a progresí plicního nálezu (1, 2).

Stanovení diagnózy IPF vyžaduje nález obvyklé intersticiální pneumonie (UIP, *usual interstitial pneumonia*) na HRCT hrudníku (*high resolution computed tomography*) v korelaci s klinickým obrazem nebo histologickým ověřením

UIP plicní biopsií. HRCT je základní složkou diagnostického procesu IPF. UIP je v obraze HRCT charakterizována přítomností *retikulárních opacit*, obvykle spojených s *trakčními bronchiektasiemi*, častý je obraz *voštiny*. Opacity mléčného skla mohou být přítomny, ale většinou menšího rozsahu než retikulace. Distribuce UIP na HRCT je charakteristicky bazální a periferní. Mediastinální adenopatie může být přítomna, ale většinou s maximální velikostí uzlin do 1,5 cm v příčném průměru (2, 5). Plicní biopsie již není zlatým standardem pro diagnostiku IPF. IPF je spojena s UIP, ale ne každá UIP je IPF.

IPF trpí kolem 5 milionů lidí na celém světě (2, 5). Epidemiologická data nejsou přesně známa, ale nemoc má stoupající výskyt. Prevalence se ve světě pohybuje mezi 2–29/100 000 a incidence je 3,38–26/100 000 obyvatel (5). V ČR není aktuální epidemiologická situace známa. U nás provedené studie odhadovaly incidenci na 1/100 000 a prevalenci 6,5 až 12 na 100 000 obyvatel, nicméně údaj je zřejmě podhodnocen vzhledem k poddiagnostikovanosti této nemoci (5).

Charakteristickým symptomem IPF je pomalu progredující dušnost při námaze a suchý dráždivý kašel. Při fyzikálním vyšetření je přítomen auskultačně nad oběma plicními bázemi pozdní inspirační krepitus, u pokročilého onemocnění jsou slyšitelné poslechem krepitace difuzně (obrázek 2). Tento poslechový fenomén je možné připodobnit rozepínání suchého zipu (*velcro rales*). Rovněž lze pozorovat paličkovité prsty s nehty tvaru hodinového sklíčka (obrázek 3). V pokročilém stadiu onemocnění je častým nálezem tachypnoe a centrální cyanóza. Postupně dochází ke vzniku plicní hypertenze a pravostranného srdečního selhání s *cor pulmonale*. Extrapulmonální příznaky nebývají přítomny (1, 2).

V současné době je IPF sice nevyléčitelné onemocnění, protože již existující vazivovatění plic nelze zvrátit, ale je léčitelné s pomocí nových léků zasahujících do některé z cest fibrogenese.

Od roku 2011 máme možnost v ČR podávat pacientům s IPF a mírnou až středně těžkou formou onemocnění antifibrotický lék pirfenidon ovlivňující primární proces fibrogenese (7). Mírné až středně těžké stadium máme definováno pro naše potřeby dle plicních funkcí, FVC (forsírovaná vitální kapacita) v roz-

mezi 50 – 80 % a DLco (difuzní kapacita plic) > 35 %. U pacientů léčených pirfenidonem bylo dosaženo zpomalení progresu nemoci, a to zpomalením deklinace plicních funkcí v čase a lepší přežití oproti skupině neléčených (8, 9). Výsledkem léčby pirfenidonem bylo snížení počtu pacientů s poklesem plicních funkcí $\geq 10\%$, zvýšení počtu nemocných, kteří neměli žádný pokles vitální kapacity, redukce mortality ($p < 0,001$) ve srovnání s placebem. Byl prokázán vliv na přežití (PFS – *progression-free survival*, $p < 0,0001$). Současné podle

nových poznatků u pacientů se zhoršením plicních funkčních parametrů FVC o více než 10 % v prvních 6 měsících léčby pirfenidonem byl zaznamenán v pokračovací léčbě benefit na plicní funkce i na mortalitu. Dalším lékem volby je nintedanib, inhibitor tyrosinkináz, u kterého je zaznamenán efekt na zpomalení plicních funkčních ukazatelů a snížení četnosti akutních exacerbací IPF oproti placebo (10). Viz tabulka 6. Jinou možností je zařadit pacienta do některé z klinických studií, které probíhají v centrech pro diagnostiku a léčbu IPF.

Závěr

IPP jsou širokou skupinou onemocnění asociovaných s morbiditou a mortalitou, IPP jsou jejich důležitou součástí. Diferenciální diagnostika IPP patří k nejobtížnějším v pneumologii vůbec pro podobný klinický, radiologický a histopatologický nále. IPF je nejobtížněji léčitelnou nemocí se závažnou prognózou. Nové poznatky o patogenezi tohoto onemocnění napomohly v hledání nových léčebných strategií ovlivňujících pozitivně vývoj plicních funkčních parametrů v čase a majících vliv i na přežití.

LITERATURA

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(2): 277–304.
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(6): 788–824.
3. Raghu G, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALT Clinical Practice guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary fibrosis: Executive Summary. An update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(2): 238–248.
4. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(6): 733–748.
5. Vašáková M, Šterclová M. Idiopatická plicní fibróza – doporučený postup pro diagnózu, postup a sledování. <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>. Navštíveno dne 30. 11. 2015.
6. Doubková M, Skříčková J. Idiopatická plicní fibróza. *Vnitř Lek* 2005; 51(12): 1375–1384.
7. Vašáková M. Léčba idiopatické plicní fibrózy v České republice v roce 2015. *Interní Med.* 2015; 17(3): 128–132.
8. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, King TE Jr, Lancaster L, Sahn SA, Szewcberg J, Valeyre D, du Bois RM; CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011; 377(9779): 1760–1769.
9. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glassberg MK, Gorina E, Hopkins PM, Kardatzke D, Lancaster L, Lederer DJ, Nathan SD, Pereira CA, Sahn SA, Sussman R, Swigris JJ, Noble PW; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014; 370(22): 2083–2092.
10. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Mauff F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014; 370(22): 2071–2082.