

ISSN 1213-810X

Indexed in EMBASE /Excerpta Medica

STUDIA

78

1

ÚNOR

2018

PNEUMOLOGICA
ET PHTHISEOLOGICA



Časopis

*České pneumologické a ftizeologické společnosti
a Slovenskej pneumologickej a ftizeologickej
spoločnosti*



Vydává

Česká pneumologická a ftizeologická společnost



ISSN 1213-810X
ČÍSLO 1

STUDIA

PNEUMOLOGICA

ET PHTHISEOLOGICA

ÚNOR 2018
ROČNÍK 78

Redakční rada

Šéfredaktor: Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.

Zástupce šéfredaktora: Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.

Členové:

Prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.
As. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.
Prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.
Prof. MUDr. Peter Krištůfek, CSc.
Doc. MUDr. Ivan Majer, CSc.
Doc. MUDr. Jaromír Musil, Ph.D.
Prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.
Doc. MUDr. Ján Plutinský, CSc.
Doc. MUDr. Vladimír Pohanka, CSc.
Prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.
Prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.
Doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.
Prof. MUDr. Ružena Tkáčová, DrSc.
Doc. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.
Doc. MUDr. Robert Vyšehradský, PhD.

STUDIA PNEUMOLOGICA ET PHTHISEOLOGICA

Vydavatel: TRIOS, s. r. o., Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4

Vydává Česká pneumologická a ftizeologická společnost

Jazykový a technický redaktor:

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Vychází šestkrát ročně. Předplatné na rok 240,- Kč/9,- €

Povoleno Ministerstvem kultury ČR pod číslem MK ČR E 786

Sazba: Silva, s. r. o., Táborská 31, 140 16 Praha 4

Tisk: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o., Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

Objednávky předplatného přijímá redakce časopisu

Studia pneumologica et phthiseologica, Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4

RUKOPISY ZASÍLEJTE NA ADRESU REDAKCE
NEVYŽÁDANÉ RUKOPISY SE NEVRACEJÍ

Obsah

J. Wallenfels: Výskyt tuberkulózy neklesá	3
A. Lesňáková, V. Littva, I. Solovič, S. Hlinková: Biologická liečba ulceróznej kolitídy komplikovanej aktiváciou latentnej tuberkulózne infekcie	4
J. Homolka: Doporučení Sekce pro tuberkulózu při ČPFS pro diagnostiku a léčbu latentní TB infekce u nemocných v chronickém dialyzačním léčení	10
M. Kubín, J. Wallenfels, M. Malý, Z. Jágrová: Netuberkulózní mykobakteriální infekce v České republice v letech 2001–2015	12
P. Jakubec, M. Žurková, L. Hajdová, A. Křenková, V. Kolek: Transplantace plic – komplikace v potransplantačním období	18
V. Kolek, M. Marel, D. Rakita, J. Skříčková, M. Šatánková, Z. Tóthová, M. Černovská, L. Havel, M. Pešek, M. Svatoň, M. Hrnčiarik, M. Jiroušek, S. Losse, O. Fišer, P. Jakubec, J. Kultán, M. Sova, M. Kolek, J. Duba: Diagnostika karcinomu plic v pneumologických centrech	28
P. Nykodýmová: Vzpomínka na prof. MUDr. Karla Křepelu, CSc.	32
R. Kozel: In memoriam doc. MUDr. Jiřího Kanduse, CSc.	33
Obsah 77. ročníku	34
Rejstřík 77. ročníku	35

Contents

J. Wallenfels: No decline in tuberculosis rates	3
A. Lesňáková, V. Littva, I. Solovič, S. Hlinková: Biological Treatment of Ulcerative Colitis Complicated by Activation of Latent Tuberculosis Infection	4
J. Homolka: Recommendations of the Czech Pneumological and Phthiaseological Society for the diagnosis and treatment of latent TB infection in long-term dialysis patients	10
M. Kubín, J. Wallenfels, M. Malý, Z. Jágrová: Nontuberculous mycobacterial infections in the Czech Republic in 2001–2015	12
P. Jakubec, M. Žurková, L. Hajdová, A. Křenková, V. Kolek: The complications after lung transplantation	18
V. Kolek, M. Marel, D. Rakita, J. Skříčková, M. Šatánková, Z. Tóthová, M. Černovská, L. Havel, M. Pešek, M. Svatoň, M. Hrnčiarik, M. Jiroušek, S. Losse, O. Fišer, P. Jakubec, J. Kultán, M. Sova, M. Kolek, J. Duba: Diagnosing lung cancer in pulmonology centers	28
P. Nykodýmová: Remembering prof. MUDr. Karel Křepela, CSc.	32
R. Kozel: Remembering doc. MUDr. Jiří Kandus, CSc.	33
Contents of Vol. 77	34
Index of Vol. 77	35

Výskyt tuberkulózy neklesá

J. Wallenfels

Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Když jsem před třemi lety psal úvodník k číslu Studií věnovanému TBC, nazvaný Dočkáme se eliminace tuberkulózy, průměrný meziroční pokles hlášených TBC v ČR za posledních 10 let činil 8 % a poslední dostupný roční počet hlášených TBC byl 502 případů (šlo o rok 2013), což odpovídá incidenci 4,8/100 000. Pokud by se (teoreticky) tempo poklesu výskytu TBC v budoucnu nezměnilo, pak kýženého stavu – eliminace TBC, tj. stavu, kdy je hlášeno méně než 1 onemocnění na 1 milion obyvatel za rok (neboli roční incidence nižší než 0,1/100 000), by bylo dosaženo v roce 2059. To mi dávalo určitou naději, že se eliminace TBC v ČR dožiji (jsem ročník narození 1972).

Nyní, zkraje roku 2018, při psaní tohoto úvodníku, si to již nemyslím. Ne že by se moje vyhlídky na dožití roku 2059 zhoršily (při absenci závažného onemocnění se statisticky každým rokem dokonce maličko zvyšují), zastavil se však pokles výskytu TBC v ČR. V letech 2014–2016 bylo postupně hlášeno 514, 518 a 517 případů. Údaje za rok 2017 zatím nejsou k dispozici. V desetiletém období tak činí průměrný meziroční pokles již nikoliv 8 %, ale jen méně než 6 %, což odpovídá dosažení eliminace v hodně vzdáleném roce 2083. Toho se dožiji jen ti šťastnější z nejmladších dnes aktivních lékařů.

Pochopitelně eliminaci mohou uspišit pokroky na poli diagnostiky, vývoje účinnějších léků a vakcíny proti TBC. Podle Houben a Dodd, autorů článku *The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling*, který vyšel v časopise *Plos Medicine* v roce 2016, bylo v ČR v roce 2014 tuberkulózou latentně infikováno 1 420 000 lidí, což odpovídá 14 % populace. Nevíme však, kdo patří mezi těchto 14 % infikovaných, ale i kdybychom to věděli, nedokážeme většinou identifikovat ty (bude jich jen zlomek), kteří jsou reálně ohroženi progresí do aktivní formy TBC (a které má smysl profylakticky lé-

čit). V našich podmínkách, kde významný podíl případů TBC vzniká mechanismem reaktivace latentní tuberkulózní infekce, by objev testů schopných odlišit jedince, u kterých je progresse infekce do aktivní TBC pravděpodobná, od infikovaných jedinců, u kterých je naopak progresse nepravděpodobná, znamenal obrovský pokrok.

Opačný efekt, oddálení eliminace, má nárůst migrace ze zemí s vyšším výskytem TBC, zvyšující se počet přežívajících imunosuprimovaných osob, osob užívajících biologickou léčbu apod.

I přes současnou stagnaci výskytu TBC se Česká republika řadí mezi státy s nejnižším výskytem TBC v Evropě, lépe jsou na tom (mezi státy s populací více než 100 000) pouze Island, Řecko a Finsko. Zároveň je třeba konstatovat, že ČR není jediným evropským státem, kde se pokles výskytu tuberkulózy zastavil. V některých státech došlo v uplynulých letech dokonce k nárůstu incidence (Belgie, Švédsko, Švýcarsko a asi nejvýrazněji Německo).

Závěr by měl být optimistický. Co mě tedy ve vztahu k tuberkulóze v poslední době potěšilo? Je toho více, v roce 2016 se např. konečně podařilo nahradit již značně obsolentní instrukci o klasifikaci tuberkulózy a jiných mykobakterióz a o poskytování dispenzární péče v oboru tuberkulózy a respiračních nemocí z roku 1986 novým předpisem. Jde o Standard poskytování dispenzární péče nemocným tuberkulózou a jinými mykobakteriózami a osobám s vyšším rizikem vzniku těchto onemocnění, publikovaný ve *Věstníku MZ ČR* 7/2016. Nesmírně důležité bylo přijetí tzv. protikuřáckého zákona v roce 2017. Věřím, že zákon přispěje k omezení kouření, což se, byť asi v delším časovém horizontu, příznivě projeví na výskytu celé řady onemocnění včetně TBC. Kouření se připisuje asi 20 % všech případů TBC, tj. asi 100 případů TBC v ČR za rok.

Biological Treatment of Ulcerative Colitis Complicated by Miliary Tuberculosis

A. Lesňáková^{1,3}, V. Littva¹, I. Solovič^{1,2}, S. Hlinková¹

¹Faculty of Health, CU Ružomberok;

²National Institute of TB, Respiratory Diseases and Chest Surgery in Vyšné Hágy;

³Central Military Hospital, SNP-FH Ružomberok

SUMMARY

Introduction: Ulcerative colitis (colitis ulcerosa – CU) is a non-specific haemorrhagic catarrhalis and ulcerative inflammation of rectum (proctitis) and colon. Over the past ten years in the treatment of ulcerative colitis we started to use a group of biological medicinal products in which the target molecule is TNF. The administration anti TNF α is related to the increased incidence of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and the possibility to prevent their expansion.

Objective: In our paper we present some complications occurred during the biological treatment of ulcerative colitis.

Case study: Our case study describes the case of a 30 year old patient with a primary diagnosis of ulcerative proctocolitis during the infliximab treatment. Treatment complicated by retroperitoneal and lobar pneumonia on the right, with the spread of inflammation on both pulmonary wings and several organs.

Results: The examinations confirmed miliary pulmonary tuberculosis with affected central nervous system (CNS) and image of meningoecephalomyelitis.

Conclusion: Biological therapy is a new and really effective treatment that became possible using the development of more sophisticated understanding of the inflammatory process in the body. The problem of biological treatment is risk of reactivation of latent tuberculosis infection and the consequent increase in incidence of tuberculosis.

Keywords: ulcerative colitis, biological treatment, tuberculous infection

SÚHRN

Biologická liečba ulceróznej kolitídy komplikovanej aktiváciou latentnej tuberkulózneho infekcie

Úvod: Ulcerózna kolitída (colitis ulcerosa – CU) je nešpecifický hemoragicko-katarálny až ulcerózny zápal konečníka a hrubého čreva s nárazovým alebo chronicky exacerbovaným priebehom. Počas posledných desiatich rokov sa pri liečbe ulceróznej kolitídy začala používať trieda biologických liekov, ktorých cieľovou molekulou je TNF. Viazu sa na tumor-nekrotický faktor (TNF) a inaktivujú ho. TNF je bielkovina imunitného systému, ktorá má svoju úlohu pri vzniku zápalu. Prvým liekom z tejto skupiny, schváleným pre ulceróznu kolitídu, bol infliximab. Používa sa pre ľudí so stredne závažnou až závažnou aktívnou ulceróznou kolitídou, ktorí nereagovali dobre na konvenčnú liečbu. S podávaním antiTNF je zaznamenaný zvýšený výskyt pľúcnej a mimopľúcnej tuberkulózy.

Cieľ: V práci prezentujeme komplikácie priebehu biologickej liečby ulceróznej kolitídy.

Kazuistika: Naša kazuistika opisuje prípad 30-ročného pacienta so základnou diagnózou ulceróznej kolitídy v biologickej liečbe Infliximabom (od 06/2015, celkovo dostal 4 inj. 0,2,6 a 14 týždňov, naposledy 13. 10. 2015). Pred začatím biologickej liečby bol vyšetrený pneumológom, vrátane vyšetrení testov tuberkulínového MX II a IGRA testu QuantiFERON – TB Gold Test. Od augusta 2015 sa objavili febrility, pre ktoré bol pacient opakovane hospitalizovaný v internej a infektologickej klinike ÚVN SNP-Ružomberok. V decembri 2015 realizované PET-CT, s nálezom hypermetabolických LU na krku, mediastíne, pľúcnych hiloch, bruchu a retroperitoneu a lobárnu pneumóniu vpravo s disemináciou zápalového procesu do oboch pľúcnych krídel. Ďalšia diagnostika a liečba bola realizovaná v Národnom ústave tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie Vyšné Hágy a pri rozvoji prejavov multiorgánového poškodenia na Klinike tuberkulózy a pľúcnych chorôb, FN Martin.

Výsledky: Miliárna tuberkulóza pľúc s postihnutím CNS s obrazom meningoecephalomyelitídy, *Mycobacterium tuberculosis* PCR pozit., (bronchoalveolárna tekutina, likvor).

Záver: Biologická liečba je nová a skutočne efektívna možnosť liečby, ktorú umožnilo dokonalejšie poznanie vývoja zápalového procesu v organizme. Vďaka tomuto poznaniu a pokroku v biomedicínskych vedách a technológiách vznikajú nové možnosti, ako oveľa cielenejšie zasahovať do týchto procesov. Problémom biologickej liečby je riziko reaktivácií latentnej tuberkulózneho infekcie a následný nárast nových prípadov TBC. Závažnosť tohto problému v súčasnosti narastá pribúdaním pacientov liečených anti-TNF- α prípravkami.

Kľúčové slová: ulcerózna kolitída, biologická liečba, tuberkulózna infekcia

INTRODUCTION

Ulcerative colitis is an inflammatory disease of the colon which lasts in most cases during all life. For the first time, ulcerative colitis was described by the Londoner internal specialist Samuel Wilks in 1859 when it was a very rare disease. In the second half of the 20th century it comes to an expressive grow of occurrence of the ulcerative colitis. Over the past ten years in the treatment of ulcerative colitis we started to use a group-class of biological medicinal products in which the target molecule is TNF. The administration anti TNF α is related to the increased incidence of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis [1]. Reasons of this phenomenon are not explicitly clear and they are related to changes of lifestyle, diet, motional activity, industrialization or their combination. Nowadays about one person from five hundred people suffers by ulcerative colitis in highly-developed countries what represents prevalency about 200 ill people per 100.000 inhabitants [2]. The disease can be accompanied also by parenteral symptoms. These so called extraintestinal complications are similar as in Crohn s disease, but they occur less. Among these complications belong joints pains, painfull inflammatory nodules in subcutis (erythema nodosum), inflammations of conjunctiva tunica and other component of the eye (conjunctivitis, episcleritis, iridocyclitis), inflamma-

tions of the biliary tract (primar sclerosing cholangitis) and others [3].

Differentiation of ulcerative colitis from other forms of acute or chronic inflammation of mucosa of the colon is distinguished by blood takings, examination of the stools and histological examination of bioptic samples during colonoscopy. For the differentiation of infectious colitis, the stools

Figure 1: 1st December 2015 the computer thomography of abdomen

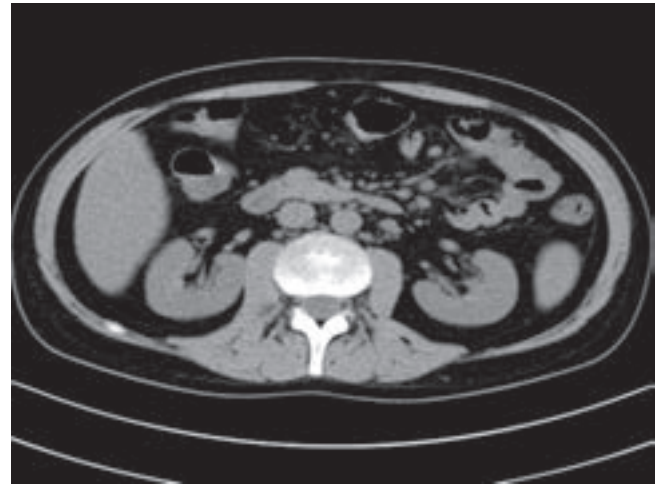
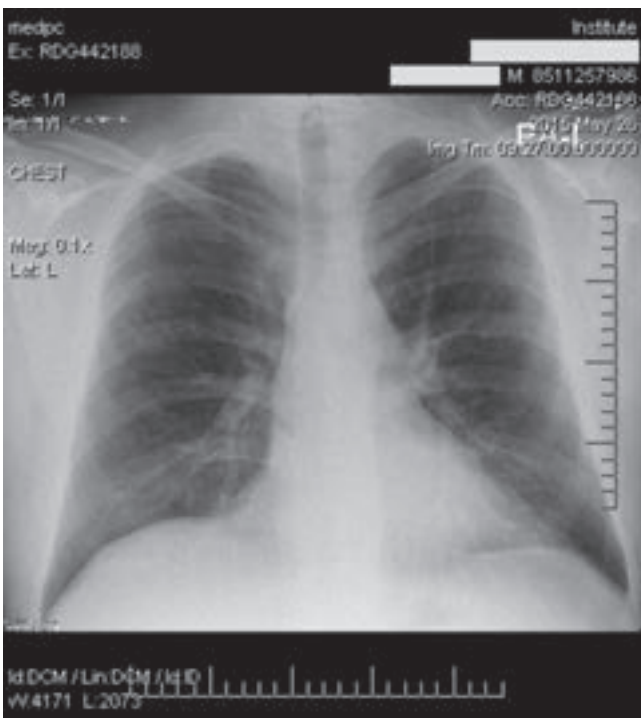


Figure 2: X-ray examination of the chest



Left: 02. 06. 2015



Right: 05. 01. 2016

are examined for cultivation of bacteria and microscopically for the presence of eggs of parasites. For the differentiation of the Crohn's disease it's mostly enough to have the colonoscopic find, it is added by the blood taking for antibodies pANCA (antineutrophil antibodies of the peripheral type) and ASCA. Differentiation of ulcerative colitis and the Crohn's disease is sometimes not possible and the idiopathic intestinal inflammation has an atypi-

cal form with the features of both diseases. In such a case colitis is described as indefinite (indefinite). Treatment of ulcerative colitis depends on the extent and activity of the disease [4]. In the past, as the first medicament for the sustainment of remission was given azatioprin (Imuran, Imunoprimum) and it was in form of pills once to twice a day in the dose 2-2,5 mg/kg of the weight of the patient. In this treatment, the long-lasting satisfacto-

Figure 3: Magnetic resonance 23rd February 2016

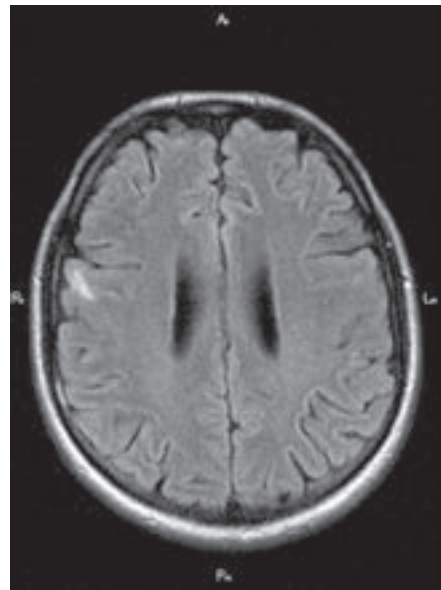
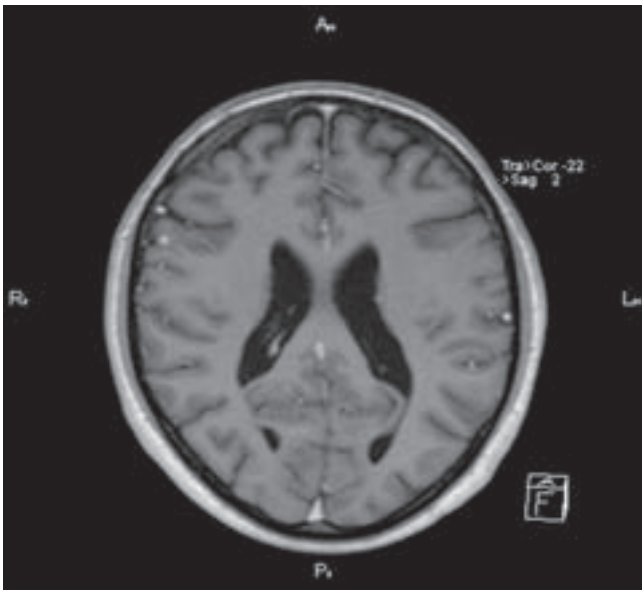
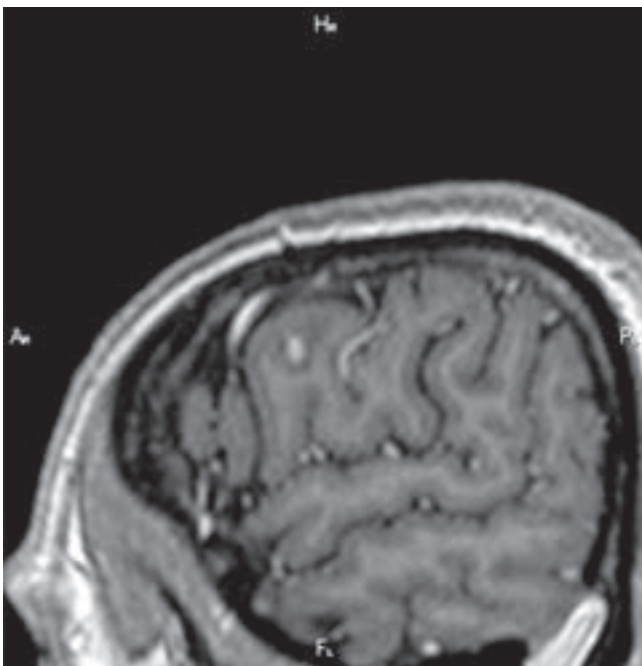
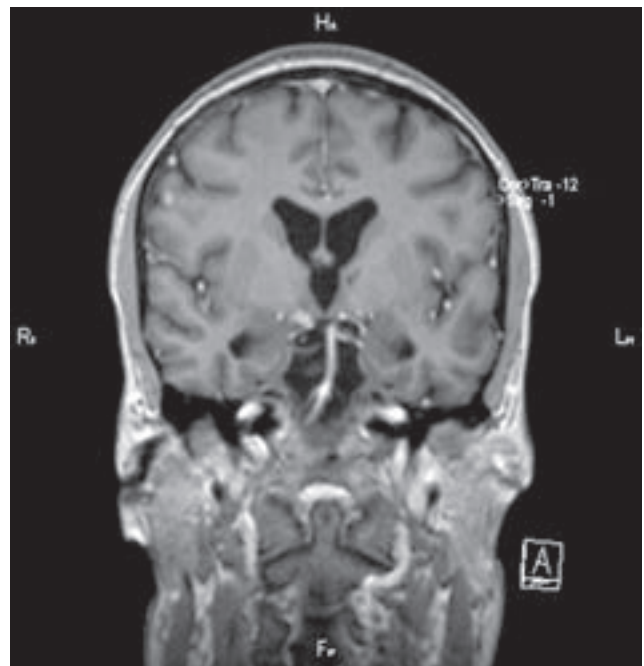


Figure 4: Magnetic resonance 23rd February 2016



Left: Another nodule in the sagittal level



Right: Nodule in the coronary level

ry reply was achieved in about two fifths of patients. Unfortunately, about one third of patients doesn't tolerate this medicament. Nowadays the most effective form of the immunosuppressive treatment is biological treatment by preparations which block the inflammatory substance $TNF\alpha$ [5]. One of the newest treatments contains an effective substance adalimumab (Humira) and it administered to patient once in two weeks by special injection or an injectional pen [6]. After short training, majority of the patients are able to take Humira by themselves in home conditions. During the biological treatment, about two thirds of patients interfere long-lasting satisfactory remission and they are without problems. Decision between these two preparations depends on preferences of the patient (independent giving injections or infusion in the centre) and on more clinical circumstances which are judged by the attending physician. Serious fulminant ulcerative colitis requires hospitalization and intensive treatment by antibiotics, corticoids and an infusional correction of disorders of the internal environment (so called Oxford regime).

Surgical treatment is indicated in case of the failure of the medicamentous treatment [7]. Nowadays the surgical solution called total proctocolectomy with the creation of an ideal pouch and ileoanal anastomosis (IPAA) are preferred. An alternative surgical solution is liquidation of the colon and creation of a permanent stoma (total proctocolectomy with a permanent ileostomy). In case of urgent interventions, two-levels surgical solution is usually chosen. In the first step colectomy with creation of the ileostomy is realized. In the second step, if anatomical conditions allow it, reconstructural surgery is realized, preferentially with the creation of an ideal pouch.

Prognosis of the ulcerative colitis depends on the extent of the affection of the colon and on the level of activity of the disease. Especially after the application of immunosuppressives and biological treatment, the average length and quality of life of patients is comparable with the healthy population. Attention during the long-lasting treatment is therefore aimed to prevent complications as the colon cancer, bone rarefaction (osteoporosis), complications of the long-lasting treatment by corticoids (diabetes, high blood pressure, cataract) and prevention and consistent treatment of possible infections [2].

CASUISTIC

The aim of casuistics is to present reactivation of the latent tuberculosis in case of a patient with ulcerative colitis during the course of biological treatment. The case study was processed under the KEGA project 007KU-4/2018.

We present casuistics of a 30 years old patient monitored since 2004 by the local gastroenterologist in Trstená for ulcerative pancolitis.

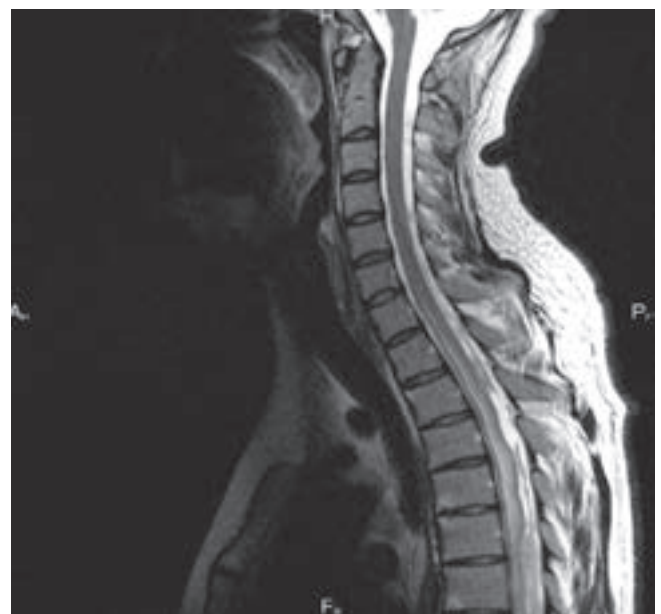
Since April 2011 the treatment by Azathioprin indicated in combination with Prednison 20 mg. In May 2015 gastroenterological examination and consideration to indicate biological treatment.

Before the beginning of biological treatment the patient was examined by a pneumologist.

Figure 5: Magnetic resonance of the cervical and thoracic spine 03. 03. 2016



Figure 6: Magnetic resonance of the cervical and thoracic spine 10. 03. 2016



In May 26th 2015 was carried out X-ray examination of the chest: pulmonary wings were without inflammatory and infiltrative changes. Veins and the small circulation were normal. Tuberculin test Mantoux II showed negativity.

In June 2015 was indicated biological treatment by Infliximab 500 mg. Together were administered four injections – at the beginning, at the end of second week, in sixth and in fourteenth week of treatment.

The first dose was on 7th July 2015, the second one on 21st July 2015, the third dose on 18th August 2015, the last one on 13th September 2015).

In September 2015 colonoscopical examination was done, this time is remission during the biological treatment.

On 1st December 2015 the computer tomography of abdomen was carried out: there are described multiplied and enlarged lymphatic nodules abdominally and in the small pelvis.

In differentially diagnostically pronounced suspicion that it is a haematological – oncological disease ⇒ indicated examination: positron emission computer tomography.

18. 12. 2015 Positron emission tomography: The finding impresses as a lymphoproliferative disease (hypermetabolic lymphatic nodules on the neck, mediastine, lung hils, abdomen and retroperitoneum). Described lobar pneumonia on the right side with the dissemination of the inflammatory process into both lung wings – pronounced suspicion for tuberculosis.

QuantIFERON removed.

Obtained Quantiferon-with a positive finding.

5th January 2016: X-ray examination of the chest: Clump obscuration of the right lung field with the miliar dispersion into both pulmonary wings – miliar TBC?

6th of January 2016 examination by bronchoalveolar lavage with polymerase chain reaction verified for *Mycobacterium tuberculosis*.

Since 6th of January 2016 antituberculotics indicated as treatment: Isoniasid + Rifampicin + Pyrazinamid + Ethambutol + Ciprofloxacin.

13th of January 2016 X-ray chest examination: Bilateral diffusive tiny nodularities in the lung parenchym were present.

13th of January 2016 development of the neurological symptoms, states of perplexity, confusion, decreased concentration and desorientation. 14th of January 2016 the lumbal puncture was realized. Cerebrospinal liquor: glucose: 1.5; Protein: 9,700; Chloride: 103; Elements: Segment 26/ Lymphoma: 330;

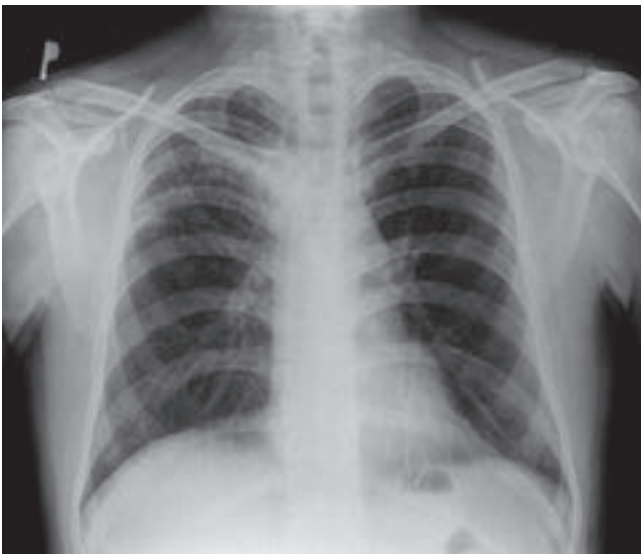
Elbows: 7.46; In the liquor *Mycobacterium tuberculosis* was confirmed.

23rd of February 2016 magnetic resonance: 1 tiny focus was visualized postcontrastly, it was contrastly reinforced, intraaxially localized cortically in gyrus frontalis inferior on the right. Cortical nodulus in gyrus frontalis inferior in the T2 sequence: mild cortical and subcortical oedema in the surroundings of the nodule. Leptomeninges without pathological changes.

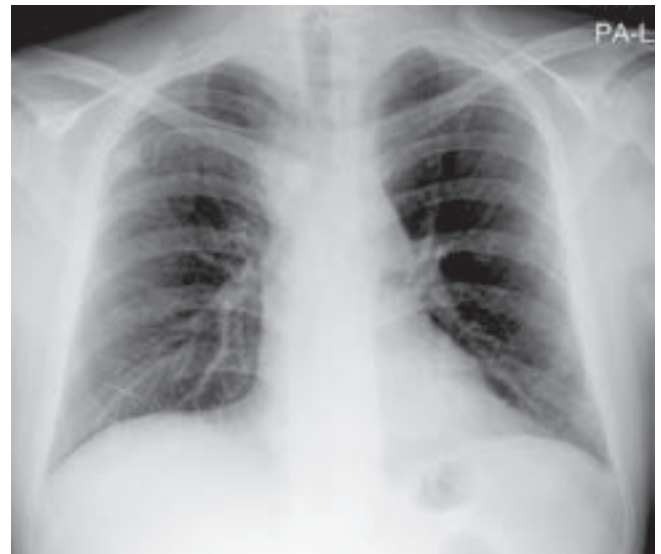
Several other cortical micronodules deducible in the supratentorial and infratentorial area.

In the thoracal segment of the spinal cord were extensive pathological changes with the expansion

Figure 7: X-ray examination of the chest



Left: 14. 03. 2016



Right: 29. 07. 2016

of the spinal cord. Unfocused demarcation and hypersignal changes in the T2 weighted sequence.

Diffusive myelopathy with the oedema of the spinal cord and irregular areal hyperintensive structures in the posterior epidural area.

14th of March 2016: X-ray examination of the chest in comparison with the radiography from 5th of January 2016: it came to the substantive regression of tiny nodules shadows in lung wings bilaterally. 29th of July 2016: X-ray chest examination: Lung fields were without a focus and infiltrative changes.

Final diagnosis: Reactivation of the latent tuberculosis with the miliar dispersion into both lung wings and into the central nervous system with the picture of meningocephalomyelitis during the biological treatment of ulcerative colitis.

Since 1st of April 2016 continuation of tuberculostatic treatment (Nidrazid + Benemycin + Ciprofloxacin) in whole till next four months.

Discussion: One of the largest screenings targeted at the risk of Tuberculosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease undergoing Anti-TNF treatment was held in French and Swiss centers at which TB screening was performed (before starting anti-TNF treatment) based on Tuberculin Skin Tests (n = 25), Interferon Gamma Release Assays (n = 12), or both (n = 7). Pulmonary TB involvement was observed in 25 (57 %) patients, and 40 (91 %) had at least one extrapulmonary location [8]. It confirmed that Tuberculosis can occur in Inflammatory Bowel Diseases patients undergoing anti-TNF treatment, even if their initial screening results were negative. It correlates also with our case when patient's results at the beginning were negative and similarly during the first four doses of anti-TNF treatment. Even though, the use of anti-TNFs drugs are associated with improvement of the inflammation in some patients, a great portion do not respond at first or lose response over time. These findings made clear about the possibility of other mechanisms involved in perpetuating the chronic inflammatory state. For that reason intensive research have led to novel drugs, which include agents targeting leukocyte trafficking [9]. It is evident that patients on immunosuppressive therapy are at increased risk of developing tuberculosis. Simillar case as our case was described also in Chile when a 39-year-old female with an ulcerative colitis receiving prednisone, azathioprine and azulfidine that was admitted to hospital due to fever, anemia, diarrhea and hematochezia. A chest CT scan showed multiple miliary micronodular images diffusely distributed and mediastinal enlarged lymph nodes with central necrosis, suggestive of disseminated tuberculosis. Antituberculous treatment was started but discontinued. Only after her death cultures for *Mycobacterium tuberculosis* were informed as positive [10]. Fortunately, our patient did not die but was cured.

CONCLUSION

Biological treatment is a new and effective possibility of ulcerative colitis treatment. During biological treatment, about two thirds of patients achieve long-lasting satisfactory remission and are without problems. It has both, favourable and also unwanted effects.

Serious intervention into the process of inflammation and immunity is accompanied by an increased risk of reactivation of latent infections, especially tuberculosis [1]. For that reason

targeted monitoring of the effectiveness, but also of safety of the biological treatment is necessary, but each case of patient is individual.

REFERENCES

1. Solovič I, Sester M, Gomez-Reino JJ et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010; 36:1185–1206.
2. Magro F, Rodrigues A, Vieira AI et al. Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18:573–583.
3. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. On behalf of the IBD Section of the British Society of Gastroenterology: Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53, Suppl. 5, V1–V16.
4. Batovsky M, Jurgoš L, Bielik J. Racionalna liečba chronických zapalov čreva. *Metodický list racionalnej farmakoterapie* 2002; 26:1–4.
5. Rozborilová E, Solovič I, Chovan L. Metodické odporúčanie hlavného odborníka na vyšetovanie Quantiferon TB Gold-testu u pacientov liečených biologickou liečbou. 2007; (<http://spfs.cme.sk/sz/content/545-31816/metodicke-odporucanie-hlavneho-odbornika-mz-sr-pre-odbor-pneumologia-a-ftizeologia-na-vysetovanie-q.html>)
6. Sandborn WJ et al. Adalimumab Induction Therapy for Crohn Disease Previously Treated with Infliximab. *Ann Intern Med* 2007; 146:829–838.
7. Ordas I, Eckmann L, Talamini M et al. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380:1606–1619.
8. Abitbol Y, Laharie D, Cosnes J et al. Negative Screening Does Not Rule Out the Risk of Tuberculosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease Undergoing Anti-TNF Treatment: A Descriptive Study on the GETAID Cohort. *Journal OF Crohns & Colitis* 2016; 10:1179–1185.
9. Argolo M, Fiorino G, Hindrycky P et al. Novel therapeutic targets for inflammatory bowel disease. *Journal of Autoimmunity*. 2017; 85:103–116.
10. Silva R, Jara J, Soto T et al. Severe disseminated tuberculosis in a patient on immunosuppressive treatment. Report of one case. *Revista Medica de Chile* 2011; 139:6774–6778.

Došlo: 26. 2. 2018

Adresa:

Prof. Anna Lesňáková, MD., PhD.
Catholic University in Ružomberok
Faculty of Health

Nám. A. Hlinku 48
034 01 Ružomberok

Slovakia

e-mail: anna.lesnakova@ku.sk

Doporučení Sekce pro tuberkulózu při ČPFS pro diagnostiku a léčbu latentní TB infekce u nemocných v chronickém dialyzačním léčení

J. Homolka a členové Sekce pro TB při ČPFS

Řada studií prokázala, že nemocní s chronickou renální insuficiencí mají zvýšené riziko onemocnění tuberkulózu. Je to podmíněno poruchou buněčné imunity, doprovázející základní renální onemocnění a dále i některými podávanými preparáty. Metaanalýza souboru 71 347 nemocných s chronickou renální insuficiencí prokázala 4× vyšší riziko onemocnění tuberkulózu u nemocných na dialýze a 11× vyšší riziko onemocnění tuberkulózu u nemocných po transplantaci ledviny [1]. Vyšetření nemocných s chronickou renální insuficiencí na latentní tb infekci doporučuje Světová zdravotnická organizace i v zemích s nízkou prevalencí tuberkulózy [2]. Z hlediska detekce latentní tuberkulózní infekce (LTBI) mají u nemocných s chronickou renální insuficiencí vyšší specifitu i senzitivitu IGRA testy (Interferon-Gamma Releasing Assays) v porovnání s tuberkulinovým kožním testem [3]. Proto se tyto testy preferují, i když se možnost použití tuberkulinového testu nevylučuje. U nemocných na dialýze mají častěji tuberkulózu ženy se současným diabetes mellitus [4]. Dle České nefrologické společnosti je v ČR léčeno dialýzou asi 6 000 nemocných. U nemocných, u kterých je plánována transplantace ledviny, je IGRA test součástí předtransplantačního vyšetření.

U nemocných s chronickou renální insuficiencí v dialyzačním programu doporučujeme provést jeden z IGRA testů (Quantiferon-TB Gold Plus nebo T-SPOT.TB). Toto vyšetření může provést nefrolog nebo pneumoftizeolog. V případě jeho positivity je nezbytné odeslat nemocného k vyšetření pneumoftizeologem. V případě, že je indikována chemoprophylaxe, nebo antituberkulotická léčba, je nemocný pravidelně kontrolován a léčen pneumoftizeologem.

Chemoprophylaxe je zajištěna podáváním Nidrazidu-INH v dávce 5 mg/kg (max. denní dávka 300 mg) spolu s Pyridoxinem po dobu 6 měsíců. Chemoprophylaxi má každý infikovaný nebo kontakt pouze jednou. Při chemoprophylaxi je nutné kontrolovat jaterní testy 1× měsíčně. U nemocných s chronickou renální insuficiencí je INH podáváno 3× týdně před dialýzou. Místo INH lze podat Rifampicin-RMP 10 mg/kg (max. denní dávka 600 mg

ráno na lačno) po dobu 4 měsíců (neurotoxická INH, INH rezistentní kmen MTB), který není na rozdíl od INH vylučován ledvinami, ale prodělává enterohepatální cyklus.

Léčba AT se při eventuální recidivě tuberkulózy na rozdíl od preventivní léčby LTBI opakuje. Léčba tuberkulózy je uvedena na www.pneumologie.cz Standard léčebného plánu TB u dospělých [5].

MOHOU NASTAT NÁSLEDUJÍCÍ SITUACE:

Situace 1:

Nemocný bez TB v RA i OA, bez současného epidemiologicky významného kontaktu s TB, asymptomatický z hlediska TB. Má normální nález na skiagramu hrudníku. Quantiferon -TB Gold Plus nebo T-SPOT.TB negativní. Opakování IGRA testu pouze v případě epidemiologicky významného kontaktu s tuberkulózu nebo při zařazení na waiting list k transplantaci ledviny. Dále nesledovat.

Situace 2:

Nemocný bez TB v RA i OA, bez současného kontaktu s TB, asymptomatický z hlediska TB.

Nález na skiagramu hrudníku je v mezích normy. IGRA test je pozitivní.

Preventivní terapie INH 5 mg/kg po dobu 6 měsíců nebo RMP 10 mg/kg po dobu 4 měsíců.

Situace 3:

Nemocný bez TB v RA i OA, ale v epidemiologicky významném kontaktu s aktivní TB.

Nález na skiagramu hrudníku v mezích normy. IGRA test je pozitivní.

Preventivní terapie INH 5mg/kg po dobu 6 měsíců nebo RMP 10 mg/kg po dobu 4 měsíců.

Situace 4:

Nemocný s vyléčenou TB, IGRA test je pozitivní. Pravidelně sledovat v rámci dispenzární skupiny (P1, P2, M1, M2). **Preventivní terapie není indikována.**

Situace 5:

Nález na skiagramu hrudníku připouští možnost aktivní tuberkulózy. Jsou indikována veškerá vyšetření k potvrzení diagnózy aktivní tuberkulózy. Je indikována léčba antituberkulotiky po dobu 6 měsíců.

LITERATURA

1. Al-Efraij K, Mota L, Lunny C et al. Risk of active tuberculosis in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19:1493–1499.
2. Getahun H, Matteeli A, Abubakar I. et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guideli-

nes for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J* 2015; 46:1563–1576.

3. Wintrop KL, Nyedak M, Calvet H et al. Interferon-gamma release assays for diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* infection in renal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 5:1357–1363.
4. Christopoulos AI, Diamantopoulos AA, Dimopoulos PA et al. Male-female differences in the risk of tuberculosis in dialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2009; 41:671–677.
5. Standard poskytování dispenzární péče nemocným tuberkulózou a jinými mykobakteriózami a osobám s vyšším rizikem vzniku těchto onemocnění. *Věstník MZ ČR částka 7*, vydáno 20. 6. 2016.

Schváleno Sekcí pro TB při ČPFS v říjnu 2017.

Schváleno výborem ČPFS dne 29. 11. 2017.

Netuberkulózní mykobakteriální infekce v České republice v letech 2001–2015

M. Kubín¹, J. Wallenfels², M. Malý³, Z. Jágrová¹

¹Hygienická stanice hlavního města Prahy;

²Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou, Nemocnice Na Bulovce, Praha;

³Státní zdravotní ústav

SUMMARY

Nontuberculous mycobacterial infections in the Czech Republic in 2001–2015

In the Czech Republic, a total of 1 545 new and recurrent cases of mycobacterial infections of all forms and sites were notified in 2001–2015, that is, 0.99 cases per 100,000 population per year. The highest rates were in the Moravian-Silesian Region and Prague (500 and 172 cases, respectively), accounting for 32.4 % and 11.1 % of all reported cases, respectively. The relative highest incidence rates were 2.68, 1.22 and 1.09 cases per 100,000 population per year in the Moravian-Silesian, Ústí nad Labem and Pilsen Regions, respectively. The highest percentages of cases were caused by *M. avium* complex, *M. kansasii* and *M. xenopi* (38.3 %, 30.5 % and 15.1 % of all reported cases, respectively, or 0.38, 0.30 and 0.15 cases per 100,000 population per year, respectively).

Keywords: mycobacteriosis, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium xenopi*, Register of tuberculosis

SOUHRN

V České republice bylo v letech 2001–2015 notifikováno celkem 1 545 nových případů a recidiv mykobakterióz všech forem a lokalizací, tj. 0,99 případů na 100 000 obyvatel a rok. Nejvyšší počty nálezů byly zaznamenány v Moravskoslezském kraji a v Praze (500 a 172 případů), kde tvořily 32,4 % a 11,1 % z celkového počtu hlášení, v relativním vyjádření byly nejvyšší hodnoty incidence registrovány v Moravskoslezském, Ústeckém a Plzeňském kraji, kde dosáhly hodnot 2,68, 1,22 a 1,09 nemocných na 100 000 obyvatel a rok. Nejvyšší podíly nálezů byly vyvolány komplexem *M. avium*, *M. kansasii* a *M. xenopi* (38,3 %, 30,5 % a 15,1 % z celkového počtu hlášení, tj. 0,38, 0,30 a 0,15 případů na 100 000 obyvatel a rok).

Klíčová slova: mykobakterióza, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium xenopi*, registr tuberkulózy

ÚVOD

První netuberkulózní mykobakteriální infekce, zkráceně nazývané mykobakterióza, byly rozpoznány jako nové nozologické jednotky v období let 1950–1960. Jejich diagnostika se opírala o přítomnost orgánových nebo systémových patologických procesů, připomínajících tuberkulózu a o průkaz původců označovaných tehdy nejčastěji jako atypická mykobakteria [2,8,11]. V průběhu dalších více než 60 let bylo shromážděno veliké množství poznatků o etiopatogenezi, epidemiologii, diagnostice i léčbě mykobakterióz i o vlastnostech jejich původců, které se uplatnily při formulaci doporu-

čených metod v klinické i laboratorní praxi [1,4,6]. Predilekčními faktory pro vznik klinických forem mykobakterióz jsou poruchy imunity zejména při HIV, strukturální změny plicního parenchymu při CHOPN, bronchiektaziích, při silikóze a koniózách, po prodělané TBC, při poruchách motility jícnu aj. [2,4,11]. V etiopatogenezi mykobakterióz se uplatňuje jen část z více než 150 dosud uznaných druhů netuberkulózních mykobakterií (NTM). V závislosti na stupni patogenní aktivity vyvolávají v interakci s exponovaným jedincem buď inaparentní latentní formu infekce, prokazatelnou pozitivní odpovědí na tuberkulin a na specifické senzitivity, nebo ma-

nifestní klinicky významná onemocnění. Nešíří se interhumánním přenosem a udržují se v přirozených i umělých rezervoárech zevního prostředí [3,5,13]. Nejčastějšími původci mykobakterií jsou komplex *Mycobacterium (M.) avium*, *M. kansasii*, *M. xenopi* a některé druhy a komplexy rychle rostoucích NTM [1,4,8,12]. V České republice podléhají nová onemocnění a recidivy mykobakterií povinnému hlášení do registru tuberkulózy (TBC), ve většině států však jejich hlášení není povinné [14].

Cílem našeho sdělení je zhodnotit vývoj incidence mykobakterií v České republice v patnáctiletém období let 2001–2015 v závislosti na jejich původcích ze skupiny netuberkulózních mykobakterií a dokumentovat rozdíly v jejich plošném rozložení v jednotlivých krajích republiky. Závěry této práce by měly přispět k hlubšímu hodnocení komplexní problematiky mykobakterií cílené jak na jejich diagnostiku a léčbu, tak i na jejich prevenci.

MATERIÁL A METODY

Soubor nemocných hlášených s diagnózou mykobakterií (kód A31 Mezinárodní klasifikace nemocí) v období let 2001–2015, obsahující jejich demografické údaje, bydliště v krajích ČR, orgánovou lokalizaci a způsob zjištění nálezů, byl získán z registru tuberkulózy, v němž jsou sledovány všechny osoby, u kterých byla na území České republiky zjištěna aktivní tuberkulóza nebo jiná mykobakterií. Registr je součástí informačního systému orgánů ochrany veřejného zdraví.

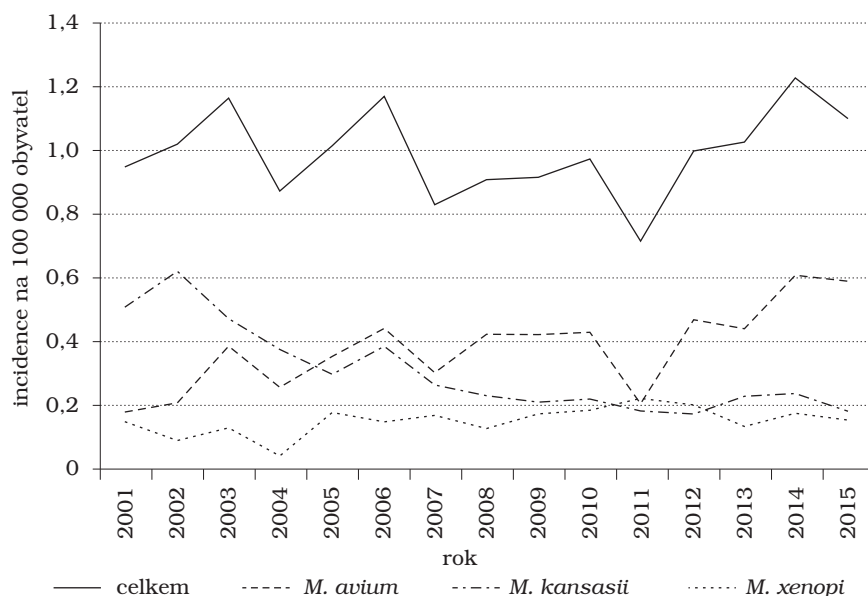
VÝSLEDKY

V České republice bylo v letech 2001–2015 hlášeno do registru TBC celkem 1 545 nemocných s nově zjištěnými nálezy nebo recidivami mykobakterií, tj. 0,99 případů na 100 000 obyvatel a rok. Roční počty se pohybovaly mezi 75 a 129 případy, relativně mezi 0,71 a 1,23 na 100 000 obyvatel, a vykazovaly meziroční kolísání. V období let 2007–2011 byly zaznamenány nižší hodnoty než na počátku a konci sledovaného období, kdy byly dosaženy podobné úrovně (graf 1). Nejvyšší počty nálezů byly zaznamenány v Moravskoslezském kraji a v Praze (500 a 172 případů), kde tvořily 32,4 % a 11,1 % z celkového počtu hlášení (tabulka 1). Z pohledu relativního vyjádření byly nejvyšší hodnoty incidence mykobakterií registrovány v Moravskoslezském, Ústeckém a Pl-

zeňském kraji, v nichž dosáhly hodnot 2,68, 1,22 a 1,09 nemocných na 100 000 obyvatel a rok. Nejvyšší podíly nálezů byly vyvolány komplexem *M. avium*, *M. kansasii* a *M. xenopi* (38,3 %, 30,5 % a 15,1 % z celkového počtu hlášení, tj. 0,38, 0,30 a 0,15 případů na 100 000 obyvatel a rok). Nálezy vyvolané komplexem *M. avium* vykazovaly nejvyšší incidence v Praze a v Moravskoslezském kraji, kde představovaly podíl 17,8 %, resp. 16,1 % z celkového počtu 591 hlášení a 0,58, resp. 0,51 nemocných v přepočtu na 100 000 obyvatel a rok. Jejich celkový výskyt se v průběhu sledovaného období zvyšoval. Infekce způsobené *M. kansasii* dosáhly v Moravskoslezském kraji ve srovnání s ostatními krajemi daleko nejvyššího podílu 60,9 % z celkového počtu 471 hlášených případů, tj. 1,54 nemocných na 100 000 obyvatel a rok. Výskyt *M. kansasii* v průběhu let klesal. *M. xenopi* vykazovalo nejvyšší podíl nálezů v Moravskoslezském a Jihomoravském kraji, kde bylo registrováno 31,3 % a 21,9 % z celkového počtu 233 případů. V kategorii jiných původců byly registrovány následující druhy NTM: *M. gordonae*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* a *M. marinum* (55, 53, 11, resp. 5 případů), přičemž zvláštní kód pro *M. marinum* byl do registru tuberkulózy zařazen až v roce 2015. Zbývajících 126 kmenů NTM nebylo druhově specifikováno (zahrnuty pod jiné) nebo identifikováno.

V souboru 1 545 hlášených nemocných bylo 966 mužů (62,5 % z celkového počtu) o věkovém průměru 57,9 let a věkovém rozpětí 1–93 let a 579 žen (37,5 % z celkového počtu) o věkovém průměru 59,8 let a věkovém rozpětí 1–94 let (tabulka 2). Za-

Graf 1: Počet hlášených případů mykobakterií v ČR celkově a podle tří hlavních původců onemocnění, 2001–2015



Tabulka 1: Počty případů mykobakterií v ČR podle původce onemocnění a kraje bydliště, 2001–2015

Kraj	Celkem			<i>M. avium</i>			<i>M. kansasii</i>			<i>M. xenopi</i>			Jiné/neurčené		
	Počet	% z ČR	na 100 000	Počet	% z ČR	na 100 000	Počet	% z ČR	na 100 000	Počet	% z ČR	na 100 000	Počet	% z ČR	na 100 000
Praha	172	11,1	0,95	105	17,8	0,58	35	7,4	0,19	17	7,3	0,09	15	6,0	0,08
Středočeský	114	7,4	0,63	56	9,5	0,31	18	3,8	0,10	16	6,9	0,09	24	9,6	0,13
Jihočeský	59	3,8	0,62	32	5,4	0,34	9	1,9	0,09	5	2,1	0,05	13	5,2	0,14
Plzeňský	92	6,0	1,09	49	8,3	0,58	28	5,9	0,33	9	3,9	0,11	6	2,4	0,07
Karlovarský	28	1,8	0,61	13	2,2	0,29	7	1,5	0,15	3	1,3	0,07	5	2,0	0,11
Ústecký	151	9,8	1,22	48	8,1	0,39	39	8,3	0,31	24	10,3	0,19	40	16,0	0,32
Liberecký	31	2,0	0,48	7	1,2	0,11	13	2,8	0,20	3	1,3	0,05	8	3,2	0,12
Královéhradecký	55	3,6	0,67	28	4,7	0,34	5	1,1	0,06	6	2,6	0,07	16	6,4	0,19
Pardubický	52	3,4	0,68	31	5,2	0,40	5	1,1	0,07	5	2,1	0,07	11	4,4	0,14
Vysočina	25	1,6	0,32	20	3,4	0,26	1	0,2	0,01	0	0,0	0,00	4	1,6	0,05
Jihomoravský	138	8,9	0,80	47	8,0	0,27	18	3,8	0,10	51	21,9	0,30	22	8,8	0,13
Olomoucký	86	5,6	0,90	43	7,3	0,45	3	0,6	0,03	14	6,0	0,15	26	10,4	0,27
Zlínský	42	2,7	0,47	17	2,9	0,19	3	0,6	0,03	7	3,0	0,08	15	6,0	0,17
Moravskoslezský	500	32,4	2,68	95	16,1	0,51	287	60,9	1,54	73	31,3	0,39	45	18,0	0,24
ČR	1 545	100	0,99	591	100	0,38	471	100	0,30	233	100	0,15	250	100	0,16

stoupení věkových kategorií podle jednotlivých původců onemocnění uvádí tabulka 3. Z celkového počtu 1 545 nemocných bylo 1 481 (95,9 %) jedinců narozených v České republice a nejvyšší podíl ze zbývajících 64 osob tvořili Slováci, Poláci a Vietnamci (25, 16 a 7 nemocných).

V orgánové lokalizaci vysoce převažovaly nálezy lokalizované v dýchacím ústrojí (91,4–98,1 % v podskupinách podle druhově identifikovaných původců a 95,0 % celkově v těchto podskupinách). 1 410 případů s touto lokalizací (A31.0) bylo zjištěno u jedinců ve věkovém rozpětí 5–94 let, dvě třetiny z nich se vyskytly ve věkových skupinách nad 55 let. Ve skupině nemocných s mykobakterií kůže (A31.1) bylo registrováno celkem 40 případů ve věku 26–84 let, z nichž jen 5 bylo vyvoláno komplexem *M. avium* a 2 *M. kansasii*. Ve skupině 72 nemocných s mimoplicní a mimokožní lokalizací mykobakterií (A31.8) se vyčlenila podskupina 31 (43,1 %) dětí v nejmladší věkové kategorii 0–4 roky, jejichž počet se zvýšil ze 4 v letech 2001–2005 na 25 v letech 2011–2015 (z toho 15 v posledním roce 2015). U 21 těchto nemocných byl hlášen jako původce komplex *M. avium*, ve zbývajících případech nebyl původce druhově identifikován. U zbývajících nemocných byly jako původci určeni *M. marinum* a *M. chelonae* (4, resp. 3 případy) a u dalších 26 nebyli původci druhově identifikováni. Ve skupině blíže nespecifikovaných forem mykobakterií (A31.9) bylo hlášeno 23 případů, jež byly vyvolány komplexem *M. avium*, *M. kansasii* a *M. xenopi* (9, 2 a 1 případ) a dalšími druhy NTM: *M. fortuitum*, *M. chelonae* a *M. goodii* (3, 2, resp. 1 případ).

Diagnóza mykobakterií byla stanovena u 72,9 % nemocných na základě symptomů, ve 25,2 % při kontrole rizikových skupin a náhodně a ve zbývajícím 1,9 % případů při vyšetřování kontaktů s TBC a při pitvě (9, resp. 21 případů).

Tabulka 2: Základní charakteristiky případů mykobakterií v ČR podle původce onemocnění, 2001–2015

Hodnocené charakteristiky	Celkem	<i>M. avium</i>	<i>M. kansasii</i>	<i>M. xenopi</i>	Jiné/ neurčené
Počet nemocných	1 545	591	471	233	250
Muži	966 (62,5 %)	287 (48,6 %)	336 (71,3 %)	193 (82,8 %)	150 (60,0 %)
Věkový průměr	57,9	60,9	53,3	62,1	56,8
Věkové rozpětí	1–93	1–91	21–93	32–93	1–88
Ženy	579 (37,5 %)	304 (51,4 %)	135 (28,7 %)	40 (17,2 %)	100 (40,0 %)
Věkový průměr	59,8	62,0	55,8	63,2	57,1
Věkové rozpětí	1–94	1–92	17–90	24–86	1–94
Státní příslušnost					
Česká republika	1 481	578	434	229	240
Jiná	64	13	37	4	10
Orgánová lokalizace					
Dýchací ústrojí (A31.0)	1 410	540	462	228	180
Kůže (A31.1)	40	5	2	0	33
Jiné lokalizace (A31.8)	72	37	5	4	26
Nespecifikováno (A31.9)	23	9	2	1	11
Způsob zjištění					
Obtíže	1 126	459	290	183	194
Kontrola rizikových skupin a náhodně	389	123	170	44	52
Kontakt s TBC	9	1	5	0	3
Pitva	21	8	6	6	1

DISKUZE

Po více než šedesáti letech od prvních dokumentovaných raritních nálezů mykobakterií na území České republiky se stala jejich diagnostika a léčba integrální součástí pneumologické praxe a problematika jejich mimoplicních forem zasáhla i do jiných medicínských oborů. Jejich prevence vyžaduje také hygienická a technologická opatření cílená na přerušení šíření jejich původců – netuberkulózních mykobakterií – z přírodních i umělých environmentálních rezervoárů do lidské populace.

V patnáctiletém období 2001–2015 se mykobakteriíza udržovala v České republice jako poměrně vzácná nemoc s kolísavou roční incidencí 75 až 129 nemocných, tj. 0,71 až 1,23 v přepočtu na 100 000 obyvatel. Uvedené hodnoty odpovídají odhadům odvozeným od frekvence NTM, hlášených v ekonomicky rozvinutých státech, které se pohybují v hodnotách 1,0–1,8 nemocných na 100 000 obyvatel [4,11]. Při hodnocení mykobakteriízy podle původců byl nejvyšší počet nálezů v ČR zaznamenán u podskupin vyvolaných komplexem *M. avium*, *M. kansasii* a *M. xenopi*, které byly iden-

tifikovány v 84 % všech notifikovaných případů. Méně frekventované druhy NTM (*M. gordonae*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* a *M. marinum*) byly zastoupeny v 8 % a přibližně stejný podíl připadl na kmeny druhově neidentifikované. Tento výčet odpovídá souhrnným údajům z několika států Evropské unie, ve kterých podíl uvedených druhů NTM činí 75 % evidovaných kmenů a podíl kmenů druhově neidentifikovaných byl asi 7 % [12].

V plošném rozložení mykobakteriízy se projeví výrazné rozdíly mezi kraji s nejvyššími hodnotami incidence a kraji s nízkou incidencí (Moravskoslezský a Ústecký kraj s hodnotami 2,68 a 1,22 a kraj Vysočina s 0,32 případů na 100 000 obyvatel). Incidence nejpočetnější podskupiny vyvolané komplexem *M. avium* výrazně stoupla z počátečních 0,18 v roce 2001 na 0,59 případů na 100 000 obyvatel v roce 2015. Obrácený trend zaznamenala podskupina vyvolaná *M. kansasii*, která vykázala výrazný pokles incidence z 0,51 na 0,18 hlášených nálezů na 100 000 obyvatel. Mezikrajské rozdíly jsou nejvýraznější patrné mezi krajem Moravskoslezským, kde je vysoká incidence mykobakteriízy způsobena vysokou akumulací podskupiny vyvolané *M. kansasii*, a krajem Ústeckým a Prahou,

Tabulka 3: Věkové rozložení případů mykobakterióz v ČR podle původce onemocnění, 2001–2015

Věková skupina	Celkem		<i>M. avium</i>		<i>M. kansasii</i>		<i>M. xenopi</i>		Jiné/neurčené	
	Počet	%	Počet	%	Počet	%	Počet	%	Počet	%
0–4	33	2,1	22	3,7	0	0,0	0	0,0	11	4,4
5–9	2	0,1	1	0,2	0	0,0	0	0,0	1	0,4
10–14	2	0,1	1	0,2	0	0,0	0	0,0	1	0,4
15–19	4	0,3	1	0,2	1	0,2	0	0,0	2	0,8
20–24	17	1,1	1	0,2	12	2,5	1	0,4	3	1,2
25–29	31	2,0	8	1,4	16	3,4	0	0,0	7	2,8
30–34	50	3,2	12	2,0	30	6,4	3	1,3	5	2,0
35–39	59	3,8	11	1,9	34	7,2	5	2,1	9	3,6
40–44	80	5,2	13	2,2	44	9,3	5	2,1	18	7,2
45–49	120	7,8	32	5,4	63	13,4	10	4,3	15	6,0
50–54	144	9,3	46	7,8	47	10,0	32	13,7	19	7,6
55–59	177	11,5	66	11,2	50	10,6	36	15,5	25	10,0
60–64	209	13,5	89	15,1	45	9,6	46	19,7	29	11,6
65–69	161	10,4	72	12,2	35	7,4	25	10,7	29	11,6
70+	456	29,5	216	36,5	94	20,0	70	30,0	76	30,4
Celkem	1 545	100,0	591	100,0	471	100,0	233	100,0	250	100,0

kde je nejvyšší podíl nálezů vyvolaných komplexem *M. avium*. Bližší analýza jejich plošného rozložení by mohla prokázat přítomnost endemických ložisek, vázaných na bydliště nebo pracoviště nemocných. Příkladem souvislosti průkazu *M. kansasii* v užitkové vodě, používané k sprchování, a výskytu klinických forem mykobakterióz u exponovaných horníků jsou endemická ložiska *M. kansasii* v ostravsko-karvinském regionu, nebo nozokomiální výskyt *M. xenopi* u hospitalizovaných nemocných, vyvolaný přítomností původce v ústavním vodovodu [3,5].

V charakteristice hlášených nemocných bylo v podskupině vyvolané komplexem *M. avium* nápadně vyšší zastoupení žen (51,4 %) v porovnání s *M. kansasii* (28,7 %) a *M. xenopi* (17,2 %). Tento poznatek, zaznamenaný ještě výrazněji také v souboru pražských nemocných podskupiny *M. avium* (61,9 % žen), je vysvětlován zvýšenou vnímavostí žen postmenopauzálního věku k infekci vyvolané komplexem *M. avium*, jehož příčiny jsou zatím neznámé [1]. Relativně vysoký stupeň patogenní aktivity komplexu *M. avium* se také projevil u dětí obojího pohlaví, evidovaných jako mykobakterióza krčních lymfatických uzlin, nevakcinovaných BCG po narození. V důsledku ukončení povinného plošného očkování BCG vakcínou u novorozenců v České republice lze i v budoucnosti očekávat výskyt tohoto typu mykobakterióz [7]. V některých

případech v plicních lokalizacích onemocnění je obtížné odlišit aktivní formy mykobakterióz od klinicky nevýznamné kolonizace dýchacího ústrojí. Pro aktivitu procesu svědčí zejména opakovaný průkaz NTM s předpokládanou vysokou patogenní aktivitou (komplex MAC, *M. kansasii*) a přítomnost ložiskových změn v plicích a jejich progresse. Druhy NTM s nízkou patogenní aktivitou se jen výjimečně projevují jako původci aktivních forem mykobakterióz a jejich opakovaný průkaz v patologickém materiálu svědčí spíše pro komensální přežívání v hostiteli nebo pro přetrvávající expozici infekčnímu aerosolu z okolí nemocného [4,10,11].

ZÁVĚR

Vysoký počet 1 545 případů mykobakteriózy notifikovaných v patnáctiletém období let 2001–2015 svědčí o přetrvávající incidenci této historicky nové nemoci v ČR. V dalších fázích by mělo být komplexní řešení problematiky mykobakteriózy doplněno a prohloubeno zejména v těchto směrech: (a) Průkaz a identifikace původce onemocnění v předpokládaných environmentálních rezervoárech v okolí infikovaných a exponovaných jedinců, následované hygienickým zásahem k jeho likvidaci. (b) Stanovení druhové příslušnosti a lé-

kové citlivosti původce podle standardní metodiky, ověřené v referenční laboratoři, prověřené externí kontrolou, a potvrzení, nebo naopak vyloučení identity původců získaných od nemocných a z jejich okolí. (c) Ustavení neformální zájmové interdisciplinární skupiny odborníků oborů pneumologie, mykobakteriologie, epidemiologie a hygieny ke komplexnímu řešení problematiky mykobakterióz v České republice.

LITERATURA

1. Arend SM, van Soolingen D, Ottenhof THM. Diagnosis and treatment of lung infections with nontuberculous mycobacteria. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 6:56–64.
2. Bártů V. Netuberkulózní mykobakteriízy. *Postgrad Med* 2008; 9:604–609.
3. Fuchsová M, Zíma Z, Horák Z. Nosokomiální výskyt *Mycobacteria xenopi* u hospitalizovaných nemocných. *Stud Pneumol Phthiseol* 1990; 50:557–562.
4. Griffith D, Aksamit T, Brown-Elliot BA et al. Diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. An official ATS/IDSA statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:367–416.
5. Kaustová J, Chmelík M, Hudec V a spol. Disease due to *Mycobacterium kansasii* in the Czech Republic. *Tubercle Lung Dis* 1995; 76:205–209.
6. Kolek V a kol. Doporučené postupy v pneumologii. Maxdorf 2016.
7. Křepela K. Dětská tuberkulóza a BCG vakcinace. *Postgrad Med* 2002; 4:974–976.
8. Kubín M. Infekce vyvolané atypickými mykobakteriemi. Avicenum, Praha 1975.
9. Kubín M, Malý M, Jágrová Z. Endemická ložiska aviárních mykobakterií v Praze. *Stud Pneumol Phthiseol* 2017; 77: 52–56.
10. Polanecký V, Kalina P, Kubín M, Kozáková B, Müllerová M. Komplex *Mycobacterium avium* jako komensál a patogenní činitel u pražských nemocných. *Stud Pneumol Phthiseol* 2007; 67:71–78.
11. Stout JE, Won-Jung K, Wing Wai Y. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. *Int J Infect Dis* 2016; 45:123–134.
12. van der Werf M, Ködmön C, Katalinič-Jankovič V, Kumník T, Soini A a spol. Inventory study of non-tuberculous mycobacteria in the European Union. *BMC Inf Dis* 2014; 14:62.
13. Vyhláška č. 187/2005 Sb. Hygienické požadavky na pitnou a teplou vodu. *Sbírka zákonů č. 187/2005; Částka 69, 3783–3786.*
14. Zdravotnická statistika České republiky: Tuberkulóza a respirační nemoci. Ústav zdravotnických informací a statistiky. Praha 2000–2015.

Došlo: 31. 10. 2017

Adresa:

MUDr. Milan Kubín, DrSc.
Hygienická stanice hlavního města Prahy
Rytířská 404/12
110 00 Praha 1
Česká republika
e-mail: milankubin27@gmail.com

Transplantace plic – komplikace v potransplantačním období

P. Jakubec, M. Žurková, L. Hajdová, A. Křenková, V. Kolek

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN a LF UP Olomouc

SUMMARY

The complications after lung transplantation

Lung transplantation (LTx) is an essential treatment for a selected group of patients in the terminal stage of a number of lung diseases. With advances in transplant surgery, patients are currently limiting for perioperative periods, but rather for months to years after LTx. The post-transplant period is very complicated for LTx patients due to a special treatment regimen and the possibility of many complications, whether early or late or acute or chronic. These complications can be divided into rejections, infections, tumors, non-infectious pulmonary complications and extrapulmonary complications. This is a very wide range of diverse states and to cope with them, it is necessary, apart from patient co-operation, to team together with specialists in many fields of medicine.

Keywords: lung transplantation, rejection, infection, tumours

SOUHRN

Transplantace plic (LTx) je zásadním léčebným postupem pro vybranou skupinu pacientů v terminálním stadiu řady plicních onemocnění. S pokroky transplantační chirurgie je dnes pro přežití pacientů limitující nikoliv perioperační období, ale spíše fáze měsíců až let po LTx. Potransplantační období je pro pacienty po LTx velmi složité kvůli speciálnímu léčebnému režimu a možnosti výskytu mnoha komplikací, ať už časných nebo pozdních, či akutních nebo chronických. Tyto komplikace můžeme dělit na rejekce, infekce, nádory, neinfekční plicní komplikace a mimoplicní komplikace. Jde o velmi široké spektrum různorodých stavů a k jejich řešení je nutná mimo spolupráci pacientů hlavně týmová kooperace specialistů mnoha medicínských oborů.

Klíčová slova: transplantace plic, rejekce, infekce, nádory

ÚVOD

Transplantace plic (LTx) je významným léčebným postupem pro vybranou skupinu pacientů v terminálním stadiu řady plicních onemocnění, který jim může přinášet výrazné zlepšení kvality života a dlouhodobé přežití. Medián přežití dospělých po LTx dosáhl 5,7 roku v roce 2014, ještě lepší přežití je v případě oboustranných plicních transplantací, kde dosahuje 7 let oproti jednostranným transplantacím s mediánem přežití 4,5 roku [1]. S rozvojem chirurgických a transplantačních technik jsou dnes pro přežití pacientů limitující z velké části nikoliv časné perioperační komplikace, ale spíše komplikace objevující se

v pozdější době od LTx, ke kterým patří rejekční stavy, infekční komplikace, nádory, neinfekční plicní komplikace a mimoplicní komplikace.

Rejekce

Přes pokroky v imunosupresivní terapii zůstávají rejekce zásadním problémem transplantací. Může se jednat o hyperakutní, akutní (humorální, celulózní) nebo chronickou rejekci.

Hyperakutní rejekce

Hyperakutní rejekce se rozvíjí během minut až hodin po LTx a je způsobená HLA donor-specific-

kými protilátkami příjemce a projevuje se edémem plic s hypoxemií. Nyní se jedná o vzácný stav kvůli zavedení předtransplantačního screeningu HLA protilátek u příjemce.

Akutní rejekce + akutní humorální rejekce

Akutní rejekce se objevují v prvním roce po LTx u více než 1/3 příjemců [2]. Akutní humorální rejekce je způsobena donor-specifickými protilátkami příjemce, přítomnými před transplantací nebo objevivšími se až po transplantaci. Klinické příznaky jsou nespecifické, v týdnech až měsících po LTx se náhle objevují dušnost, kašel, horečky, hemoptýza, hypoxemie a respirační selhání, někdy vyžadující mechanickou ventilaci [3]. Na skiagramu hrudníku jsou difuzní opacity, funkčně dochází k poklesu FEV₁ a FVC a průběh bývá fulminantní. Léčba je zaměřena na redukci protilátek a bývá většinou kombinovaná. Používají se intravenózní imunoglobuliny, plazmaferéza, rituximab, bortezomib, vysoké dávky kortikoidů.

Akutní celulární rejekce

Akutní celulární rejekce (ACR) je nejčastějším typem akutní rejekce a je mediována T lymfocyty. K rizikovým faktorům této rejekce patří nesoulad v antigenech HLA systému dárce a příjemce, typ imunosuprese (nejvyšší riziko je u cyklosporinu, nejnižší u tacrolimu), mladší věk, deficit vitamínu D [2,4,5,6]. Nejčastěji se objevují v prvních šesti měsících po transplantaci. Průběh může být asymptomatický, případně jsou přítomny nespecifické příznaky – zvýšené teploty, dušnost, suchý nebo produktivní kašel, v nejtěžších případech probíhá rejekce až pod obrazem ARDS. V současnosti neexistuje žádný specifický laboratorní marker akutní celulární rejekce. Spirometricky je typickým nálezem pokles FEV₁, méně často současný pokles FEV₁ a FVC. Skiagram hrudníku je často negativní nebo jsou přítomny perihilózní opacity, intersticiální edém s/bez pleurálního výpotku, na HRCT plic pak opacity mléčného skla, septální ztlustění, ztráta objemu parenchymu a pleurální výpotek [7]. V bronchoalveolární tekutině (BALt) bývá přítomna lymfocytární alveolitida (10–60 % lymfocytů) s poklesem imunoregulačního indexu. Největší význam má histologické vyšetření biopsie plicní tkáně, ať už standardní klišťková transbronchiální biopsie nebo kryobiopsie. Podle něho se určuje tíže rejekce. Hodnotí se vaskulární komponenta (A) s perivaskulárními mononukleárními infiltráty, které mohou invadovat do subendotelia, u těžkých rejekcí až do stěny alveolů. Postižení se dle nálezu dělí do pěti stadií (A0–A4). Druhou komponentou je hodnocení dýchacích cest, kdy může být přítomna submukózní lymfocytární bronchiolitida, v těžkých případech lymfocyty invadují přes bazální membránu. Dle tíže se dělí do stadií B0–B2R, Bx je nejasný nález

[8]. V léčbě se používají kortikoidy (včetně pulzů), azitromycin, montelukast, optimalizace hladiny udržovací imunosuprese, změna složení imunosupresiv, thymoglobulin (rATG), plazmaferéza, imunoglobuliny, rituximab, výjimečně retransplantace plic. Zkouší se i inhalační cyklosporin a selektivní blokátor T lymfocytů belatacept [9].

Chronická rejekce

Chronická rejekce je zásadním zdrojem morbidity a mortality, zvláště po prvním roce od LTx, kdy je nečastější příčinou smrti a způsobuje přes 40 % úmrtí [1]. Recentně vznikla nová klasifikace chronické rejekce, která je označována souborně jako chronic lung allograft dysfunction – CLAD [10]. Dochází při ní k trvalému poklesu FEV₁ a/nebo FVC nejméně o 20 % v porovnání s výchozí pooperační hodnotou. Dominují v ní dva fenotypy: bronchiolitis obliterans syndrom (BOS) a restrictive allograft syndrome (RAS). BOS postihuje 48 % příjemců po pěti letech a 76 % po deseti letech od transplantace [11]. Jde o obstrukční plicní postižení s částečnou nebo úplnou obliterací bronchiolů denzní fibrózní jizevnatou tkání. Méně častá je chronická vaskulární rejekce s aterosklerózou pulmonální vaskulatury. K rizikovým faktorům vzniku BOS patří akutní rejekce, včetně mírné, vznik HLA donor-specifických protilátek, virové infekce – jak cytomegalovirové, tak běžné komunitní, bakteriální (*Pseudomonas aeruginosa*) a mykotické (*Aspergillus fumigatus*) kolonizace nebo infekce, primární dysfunkce štěpu, gastroezofageální reflux, typ transplantace, autoimunitní a alloimunitní stavy. Klinické příznaky jsou nespecifické, mohou imitovat infekce horních cest dýchacích, dále bývá ponámahová až klidová dušnost, suchý nebo produktivní kašel. Prozatím nebyl nalezen žádný diagnostický marker pro BOS. Typická je obstrukční ventilační porucha. Na HRCT plic bývá popisován air-trapping a bronchiectázie. V BALt bývá neutrofilní alveolitida, z transbronchiální biopsie nebo kryobiopsie bývá histologický nález bronchiolitis obliterans (BO), který se dle tíže dělí do pěti stupňů. V případě perzistující bronchiální obstrukce bez histologické verifikace a po vyloučení jiných příčin mluvíme o BOS.

RAS je charakterizován restriktivní ventilační poruchou a periferní plicní fibrózou, dominantně v horních plicních lalocích, mohou být přítomny plicní infiltráty, dále bývají fibrózně postižena alveolární septa a viscerální pleura [12]. Často dochází k akutním exacerbacím s nálezem opacit mléčného skla na HRCT a histologickým obrazem difuzního alveolárního poškození.

V léčbě BOS je používán azitromycin, montelukast, kortikoidy, optimalizace hladiny udržovací imunosuprese, změna složení imunosupresiv včetně nasazení mTOR inhibitorů (sirolimus, everolimus), extrakorporální psoralenová fotoferéza, antilymfocytární a antithymocytární globuliny, anti-CD3 mono-

klonální protilátka muromonab. Je možná i retransplantace plic, ale tito pacienti mají zvýšené riziko recidivy BOS [13]. BOS je obvykle progredující, medián přežití je 3–5 let [14]. Horší prognózu má RAS, přežití je 6–18 měsíců. V rámci léčby RAS se používají azitromycin, kortikoidy (včetně pulzní léčby), optimalizace hladiny udržovací imunosuprese, změna složení imunosupresiv včetně nasazení mTOR inhibitorů (sirolimus, everolimus), thymoglobulin, plazmaferéza, zkouší se pirfenidon a monoklonální protilátka alemtuzumab proti antigenu CD52, což je protein na povrchu zralých lymfocytů. Zvláštní nerejektivní formou CLAD je tzv. azithromycin responsive allograft dysfunction (ARAD), který dobře reaguje na 3–6 měsíční léčbu azitromycinem se vzestupem FEV₁ ≥ 10 %. Bohužel část těchto nemocných přechází časem do obrazu BOS.

Infekce

Mimo rejekce jsou infekce nejčastější komplikací potransplantačního období. Mohou se objevit kdykoliv po LTx. Vedou k 35 % úmrtí v prvním roce po LTx a celkem ke 20 % úmrtí [15].

Virové infekce

Virové infekce komunitní či oportunní jsou častou komplikací potransplantačního období. Způsobují nejen zvýšenou morbiditu, ale jsou také spojeny se zvýšeným rizikem chronické rejekce.

Cytomegalovirus (CMV)

Je druhou nejčastější infekcí po LTx hned po bakteriální pneumonii [16]. Největší riziko hrozí

Obrázek 1: CT hrudníku: pneumonie vlevo



v případě CMV pozitivního dárce a CMV negativního příjemce. Rozlišujeme CMV infekci a CMV chorobu. CMV infekce je nález viru nebo jeho antigenu v tělních tekutinách nebo tkáních u asymptomatických pacientů. Naproti tomu u CMV choroby jsou mimo nález viru přítomny různé klinické příznaky. Může se jednat o tzv. CMV syndrom s horečkou, únavou, slabostí, myalgiami, artralgiemi, leukopenií, neutropenií, atypickou lymfocytózou, trombocytopenií a elevací transamináz. U invazivní orgánové CMV choroby jsou pak přítomny specifické symptomy z postižení daného orgánu. Nejčastější je CMV pneumonitida. Bývají zvýšené teploty, dušnost, suchý kašel, pokles spirometrických funkcí. Na RTG či CT hrudníku bývají nejčastěji bilaterální, symetrické, peribronchovaskulární, alveolární infiltráty charakteru mléčného skla, predilekčně postihující dolní laloky, mnohočetné nodulace, méně často retikulace, obraz tree-in-bud nebo pleurální výpotek. Z dalších invazivních forem se může méně často objevit CMV kolitida, gastroenteritida, hepatitida či postižení jiných orgánů. Diagnostika CMV infekce je založena na kvalitativní RT-PCR metodě v krvi, zjišťující nálož viru. Touto metodou lze vyšetřovat i další tělní tekutiny a tkáně. Problémem této metody je chybějící celosvětová standardizace a hodnocení. Další metodou je detekce CMV pp65 antigenu v leukocytech pomocí imunofluorescence. Méně často se používají i další speciální metody. V dnešní době je vyšetřována u příjemců i CMV-specifická T-lymfocytární imunita, která určuje, zda pacient bude vyžadovat antivirovou léčbu. Používá se metoda analogická IGRA testům u tuberkulózy – Quantiferon CMV assay [17]. Léčba CMV infekce je založena na specifické antivirové terapii, a pokud je to možné, také na úpravě imunosupresivní terapie na co nejnižší dávku, aby byla zlepšena CMV-specifická imunita [18]. Vždy se léčí CMV choroba, u mnoha pacientů je ale léčena i CMV infekce, zde záleží na velikosti nálože CMV a stavu CMV-specifické imunity. K léčbě CMV infekce nebo CMV syndromu můžeme použít perorální valgancyklovir. U pacientů s invazivní CMV chorobou je lékem první volby intravenózní gancyklovir. Tato léčba může být doplněna podáním CMV-specifického imunoglobulinu. Problémem mohou být mutované kmeny CMV s rezistencí na antivirotika. U mutace UL 97 je nutno podávat zvýšenou dávku gancykloviru, u mutace UL 54 pak foskarnet, event. kombinovanou léčbu gancyklovir + foskarnet a/nebo cidofovir. Mimo samotné onemocnění je CMV infekce spojena se zvýšeným rizikem jiných, zvláště oportunních infekcí, s akutní celulární rejekcí, BOS, malignitou a zvýšenou mortalitou [19].

Epstein-Barrové virus (EBV)

U EBV-negativních příjemců po transplantaci od EBV-pozitivního dárce může proběhnout infekce

s horečkou, malátností, bolestí hlavy a bolestmi v krku. Závažnější je ale vznik potransplantačních lymfoproliferací – post-transplant lymphoproliferative disorders, PTLD (viz níže). K diagnostice se používá vyšetření RT-PCR EBV v krvi.

Ostatní herpesviry

Herpes simplex virus 1 a 2 byly dříve obávanými původci těžké pneumonie s vysokou mortalitou. Časté byly komplikace, ke kterým patří bakteriální superinfekce, bronchiolitida, plicní fibróza, organizující se pneumonie, respirační selhání, ARDS. Léčba spočívá v podávání acykloviru. Nyní je ale díky účinné antivirové profylaxi herpetická pneumonie vzácnou komplikací.

Dalšími herpesviry jsou humánní herpesviry 6, 7 a 8 (HHV6, HHV7, HHV8) a Varicella-zoster virus (VZV). HHV6 a HHV7 jsou spojeny se zvýšeným rizikem CMV koinfekce, chronické rejekce (BOS) a útlumu kostní dřeně [20]. HHV6 infekce je možným původcem kožního rashe, pneumonie, hepatitidy a encefalitidy. HHV8 je příčinou Kaposiho sarkomu. VZV je příčinou pásového oparu a vzácně i těžké pneumonie.

Komunitní respirační viry (Community-acquired respiratory viruses, CARV)

Do této široké skupiny patogenů patří orthomyxoviry (influenza A, B), paramyxoviry (respiratory syncytial virus-RSV, parainfluenza-PIV, human metapneumovirus, HMPV), picornaviry (rhinovirus, enterovirus), coronaviry (coronavirus), adenoviry (adenovirus) a humánní bocavirus. Jsou původci 28–43 % všech infekcí dolních cest dýchacích a plic u pacientů po LTx [21]. Onemocnění může probíhat asymptomaticky, přes lehký průběh až po těžkou pneumonii. Jsou také spojeny se zvýšeným rizikem akutní i chronické rejekce, zvláště BOS [22]. V léčbě RSV infekce se používá ribavirin (perorální nebo inhalační forma), imunoglobuliny nebo palivizumab (RSV-monoklonální protilátka). U chřipky je podáván oseltamivir. Většinou jsou doporučována i širokospektrá antibiotika z důvodu časté bakteriální superinfekce. V případě těžkých infekcí jsou používány systémové kortikoidy.

Bakteriální infekce

Bakteriální infekce se mohou vyskytnout kdykoliv po LTx, ale nejvíce v časném období po LTx, kdy jsou nejčastější příčinou úmrtí [23]. Mimo nejčastější pneumonie se může vyskytnout empyém, bakteriémie, infekce nitrohruďní, kožní nebo měkkých tkání. Bakteriální pneumonie v časném období po LTx jsou většinou způsobeny typicky nozokomiálními multirezistentními (MDR) kmeny, jako je *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobaktery, *Staphylococcus aureus* (včetně MRSA) atd. V pozdějším

Obrázek 2: RTG hrudníku: kryptogenní organizující se pneumonie



období, zvláště po 6 měsících od LTx, se mimo těchto MDR patogenů uplatňují i běžné komunitní bakterie, včetně atypických nebo oportunní patogeny jako *Nocardia* sp. Klinický obraz může být typický s teplotami, kašlem, dušností, infiltráty na skiagramu hrudníku, ale může být i zastřen imunosupresivní léčbou. Při jakémkoliv podezření na infekci je nutné po ní intenzivně pátrat pomocí všech dostupných vyšetřovacích metod, často se v detekci patogenů uplatňuje BAL. Základem léčby je kombinovaná antibiotická (ATB) terapie, zaměřená na gramnegativní bakterie, *Staphylococcus aureus* (včetně MRSA) a atypické patogeny. Délka léčby je většinou 14 dnů. Kolonizace nebo infekce *Pseudomonas aeruginosa* je problémem zvláště pacientů s cystickou fibrózou (CF). V pozdějším období po LTx je přítomnost *Pseudomonas aeruginosa* spojena se zvýšeným rizikem BOS [24]. Dalším problematickým patogenem u pacientů s CF je *Burkholderia cepacia* komplex, zvláště genomvar III – *Burkholderia cenocepacia*, která vede k *cepacia* syndromu (akutnímu respiračnímu selhání a těžké sepsi) s vysokou mortalitou. Nokardiová infekce se objeví u 1,9–3,5 % pacientů po LTx, obvykle po více než 6 měsících od LTx a většinou probíhá jako subakutní pneumonie. Lékem první volby je cotrimoxazol, alternativy jsou amikacin, imipenem, meropenem, cefalosporiny III. generace, respirační fluorochinolony, linezolid, tigecyclin, dapson.

Tuberkulóza (TBC) plic může vzniknout nejčastěji reaktivací latentní infekce, případně přenosem při LTx či jako nozokomiální infekce. Pacienti před LTx bývají vyšetřováni stran latentní TBC a při pozitivě léčeni. TBC se většinou objeví v období po 6 měsících od LTx. Diagnostika a léčba atypických mykobakterií (NTM) vychází u transplantovaných pacientů se stejných principů jako u ostatní populace. Riziková jsou zvláště pacienti s cystickou fibrózou. Nalézány bývají hlavně *M. avium* komplex, *M. abscessus*, *M. goodii* a *M. fortuitum*.

Empyém se objeví u 3–5 % příjemců, téměř vždy v prvních 3 měsících po LTx s mortalitou až 40 % [25]. Bakteriémie se vyskytuje u 11,5 % recipientů v prvních 5 letech od LTx [26]. Je spojena se zvýšenou mortalitou. Ranné infekce bývají způsobeny stejnými nozokomiálními patogeny jako časné pneumonie. Terapie empyému, bakteriémie a ranných infekcí se neliší od léčby těchto onemocnění u běžné populace.

Mykotické infekce

Mykotické infekce jsou častou infekční komplikací po LTx s jednoletou kumulativní incidencí 8,6 % [27]. Nejčastějším mykotickým patogenem je *Aspergillus* sp. (převážně *Aspergillus fumigatus*), který společně s *Candida* sp. tvoří více než 80 % těchto infekcí.

Aspergilóza

Kolonizace dýchacích cest aspergily postihuje 25–30 % recipientů a je nejenom rizikovým fakto-

rem infekce, ale i BOS [28,29]. Aspergilová infekce může probíhat jako infekce anastomózy, tracheobronchitida, semi-invazivní plicní forma (chronická nekrotizující a chronická kavitární plicní aspergilóza – CNPA), invazivní plicní aspergilóza (angioinvazivní nebo vzácnější bronchoinvazivní typ) nebo diseminovaná infekce. Nejčastější je tracheobronchitida, která se typicky objevuje v prvních 3 měsících od LTx. Může být asymptomatická, nebo jsou přítomny teploty, kašel, pískoty a hemoptýza. Plicní forma se projevuje teplotami, suchým kašlem, dušností, případně hemoptýzou. Mimo plíce mohou být postiženy paranazální dutiny, orbity, centrální nervový systém (CNS), obratle, ploténky, pleura, perikard a vzácně i jiná místa. Na skiagramu hrudníku bývají různorodé nálezy, typické je znamení vzdušného půlměsíce („air crescent sign“) se srpkem plynu uvnitř uzlu či konsolidace. Na HRCT plic bývají centrilobulární uzly s rozpadem, kavitace, centrální hypodenzity v oblasti nodulu nebo konsolidace („hypodense sign“), „air crescent sign“, „znamení haló“ (hallo sign) – jemné okrsky mléčného skla v okolí nodulů (prokrvácení a edém intersticia). Diagnostika je založena na klinickém a radiologickém podezření, které by mělo být verifikováno dalšími metodami, k nimž patří 1. mikrobiologická vyšetření biologických materiálů – mikroskopické vyšetření, mykologická kultivace, PCR metoda, 2. laboratorní metody – vyšetření galaktomannanu a 1,3 Beta-D-glukanu, 3. vyšetření biopsované tkáně – histologické vyšetření, imunohistochemické vyšetření anti-aspergilovými protilátkami, PCR metoda. V léčbě aspergilové tracheobronchitidy se používá perorální vorikonazol + inhalační amphotericin B + endoskopické ošetření dýchacích cest. Léčbou první volby u plicní formy je vorikonazol, případně je možno podat v monoterapii lipofilní amphotericin B, při selhání úvodní léčby je možno podat vorikonazol + caspofungin nebo lipofilní amphotericin B + caspofungin. Profylakticky se po LTx podává inhalační amphotericin B po dobu jednoho až tří měsíců.

Kandidóza

Běžně se manifestuje jako kandidémie během prvního měsíce po LTx. Může také způsobit infekci pleury, mediastina, anastomózy nebo diseminovanou infekci. Kandidová pneumonie je velmi vzácná. Diagnostika se opírá o vyšetření hemokultur, detekci složek buněčné stěny kandid (mannan, β -(1,3)-D-glukan), protilátek (anti-mannan) v krvi, PCR vyšetření. Definitivní diagnózou kandidové pneumonie je histologický průkaz kandid v plicní tkáni. U kandidového empyému je diagnostický nálezy kandid v pohrudniční tekutině. Léčba závisí na druhu kandid a jejich citlivosti, *Candida albicans* je citlivá na flukonazol, *non-albicans Candida* je nutno léčit jinými antimykotiky (amphotericin B, azolová antimykotika, flucytosin, echinokandiny).

Obrázek 3: RTG hrudníku: oboustranné pleurální výpotky



Kryptokokóza

Je způsobena kvasinkami *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*. Je to třetí nejčastější mykotická infekce, která postihuje okolo 2 % příjemců. Klinicky se projevuje jako plicní forma, která probíhá většinou pod obrazem lobární pneumonie, nebo jako diseminovaná infekce postihující CNS, kůži, měkké tkáně, kosti a klouby. Diagnostika je založena na mikroskopickém a kultivačním vyšetření nebo detekci antigenů v biologických materiálech, případně histopatologickém průkazu. Léčba mírné nebo středně těžké plicní formy spočívá v podávání flukonazolu, diseminovaná forma se léčí kombinací amphotericinu B a flucytosinu. Mortalita diseminované formy dosahuje 42 % [30].

Zygomykózy (Mukormykózy)

Jde o infekce způsobené plísněmi řádu *Mucorales* (*Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor* a další). Tyto patogeny mají vysokou afinitu k cévní stěně s pronikáním do cévního lumen a hematogenní diseminací. Onemocnění rychle progreduje a má tendenci šířit se i do okolních struktur. V diagnostice jsou prvním indikátorem široké neseptované hyfy ve sputu nebo BALt, potvrzením je identifikace patogenu histopatologicky s konfirmací kultivací nebo PCR metoda z histologického vzorku. V léčbě se uplatňuje amphotericin B, případně posakonazol.

Další mykózy

Scedosporium sp. mohou kolonizovat dýchací cesty a způsobovat bronchitidy nebo pneumonie, při těžké imunopresi vedou k diseminované infekci s vysokou mortalitou.

Z endemických mykóz se mohou u transplantovaných vyskytnout histoplazmóza (houba *Histoplasma capsulatum*), kokcidioidomykóza (houba *Coccidioides immitis*) a blastomykóza (houba *Blastomyces dermatitidis*). Vedou k těžkým pneumoniím, často s rozpadovými ložisky, v horším případě k diseminovaným infekcím s vysokou mortalitou. V léčbě se používají amphotericin B, triazoly, echinokandiny.

Pneumocystová pneumonie (PCP)

Jde o typickou oportunní infekci, původcem je zcela atypický houbový mikroorganismus *Pneumocystis jirovecii*. Nejčastějším klinickým projevem infekce je pneumonie, ale mohou být postiženy i játra, kostní dřeň, slezina, tenké střevo, ledviny a lymfatické uzliny. U pacientů po LTx se dříve incidence PCP pohybovala mezi 10–40 % [31]. Častá je koincidence s infekcí CMV nebo jinými respiračními viry.

Z klinických příznaků jsou u PCP nejčastěji přítomny teploty (častěji jen subfebrilie), kašel, v na-

prosté většině případů neproduktivní, progredující dušnost a pocit tíhy na hrudníku. Poslechově bývají slyšitelné oboustranně difúzně přízvučné chrůpky, ale velmi často bývá auskultační nález normální. U 90 % nemocných s PCP bývá zvýšena sérová hladina laktátdehydrogenázy, naproti tomu hodnota leukocytů bývá často v normálním rozmezí. Hypoxemie doprovází těžší průběh onemocnění. Na skiagramu hrudníku jsou typickým nálezem difúzní oboustranné infiltráty, které se šíří od hilů do periferie a většinou bývají symetrické. Méně často se může jednat o infiltráty postihující jeden lalok, solitární nebo mnohočetná sytá ložiska, miliární rozsev, hilovou lymfadenopatii, rozpady, kavítace, pleurální výpotek či pneumotorax. U pacientů v časně fázi nemoci s lehkým průběhem může být skiagram hrudníku dokonce negativní. V těchto případech je možno použít HRCT vyšetření plic, kde jsou klasickým nálezem neostře ohraničené opacity typu mléčného skla se ztlustěním interlobulárních sept.

Diagnóza PCP může být stanovena jedině na základě průkazu mikroorganismu v plicním sekretu nebo přímo v plicní tkáni. Výtěžnost rutinního sputa je všeobecně nízká, lepší je vyšetření indukovaného sputa [32]. Úspěšnější jsou invazivní techniky (BAL). Získaný materiál je pak zpracováván speciálními barvicími metodami. Výtěžnější jsou ale nepřímá imunofluorescence s využitím monoklonálních protilátek nebo PCR metoda detekce antigenů [33].

Lékem první volby je cotrimoxazol (sulfamethoxazol/ trimethoprim) v dávce 100 mg sulfamethoxazolu a 20 mg trimethoprimu/kg t. hm. a den, rozděleně do 4 dávek po 6 hodinách. Alternativním lékem je pentamidin. Dalšími, ale již méně účinnými léky jsou dapson, atovaquon, primaquin, klinedamycin, trimethrexat, pyrimetamin, makrolidy, caspofungin. U pacientů s hypoxemií jsou indikovány systémové kortikoidy. U transplantovaných pacientů je indikována profylaxe infekce *Pneumocystis jirovecii*, u nás v režimu 2× denně 480 mg cotrimoxazolu perorálně po 3 dny v týdnu.

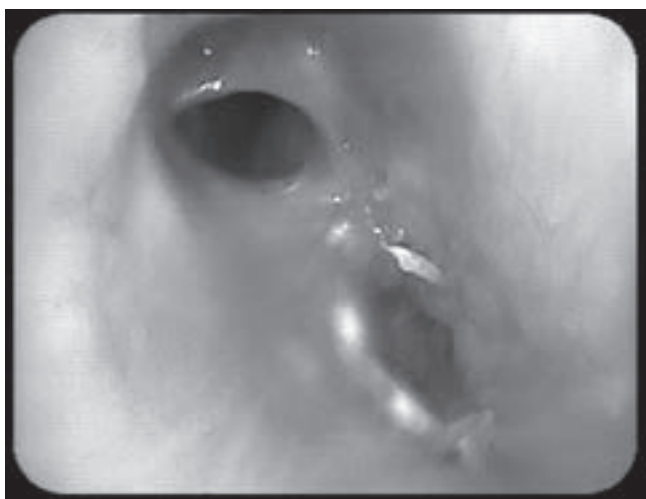
PARAZITÁRNÍ INFEKCE

Toxoplazmóza

Jde o oportunní infekci způsobenou prvokem *Toxoplasma gondii*. Obvykle se objeví v prvních třech měsících po LTx. Tíže nemoci přímo koreluje s úrovní imunoprese [34]. Klinicky má infekce velmi různorodé projevy, nejčastější je encefalitida, může být meningitida, myokarditida, chorioretinitida. Prognosticky nejhorší formou je diseminovaná infekce se septickým šokem, kde je uváděna mortalita přes 80 %. Toxoplazmová pneumonie je poměrně vzácná. Z příznaků dominují teplota, dušnost a kašel. Na RTG hrudníku bývají oboustranné retikulonodulární infiltráty. Diagnostika je založena na mikroskopickém průkazu tachyzoit-

tů pomocí Giemsova barvení v biologických materiálech, molekulárně genetickém vyšetření (RT-PCR metoda), sérologickém vyšetření. Léčba trvá nejméně 6 týdnů. První volbou je kombinace pyrimethamin + sulfadiazin (+ kyselina listová), alternativní režimy jsou clindamycin + pyrimethamin (+ kyselina listová), trimethoprim-sulfamethoxazol (TMP-SMX), pyrimethamin + atovaquon, pyrimethamin + dapson, pyrimethamin + makrolidy, atovaquon (v monoterapii). U transplantovaných pacientů je indikována profylaxe infekce *Toxoplasma gondii*, v režimu 2x denně 480 mg cotrimoxazolu perorálně po 3 dny v týdnu.

Obrázek 4: Bronchoskopie: stenóza středního bronchu



Obrázek 5: Bronchoskopie: stenóza linguly



Strongyloidóza

Příčinou onemocnění, které se vzácně vyskytuje v mírném pásmu, je malý červ *Strongyloides stercoralis* (Hádě střevní). Plicní postižení může být způsobeno transpulmonální migrací červů, pak jsou přítomny suchý kašel, dušnost, pískoty, hemoptýza, bolesti v krku, Loefflerův syndrom. Druhou formou je chronické plicní postižení s opakovanými epizodami teplot, pneumonitidou, může dojít k přechodu do asthmatu bronchiale či restriktivního plicního postižení, vzácně se objeví plicní embolizace nebo akutní respirační selhání. Při postižení gastrointestinálního systému se objevují bolesti břicha, průjemy a krvácení. Nejvážnější je tzv. hyperinfekční syndrom při masivním uvolnění larev z GITu do krevního oběhu a následnému postižení plic, jater, srdce, CNS, endokrinních žláz až s obrazem septického šoku a multiorgánového selhání. V léčbě se používá ivermektin, albendazol nebo jejich kombinace.

Nádory

Hlavní, ale ne jedinou příčinou zvýšeného rizika maligního onemocnění u pacientů po LTx je chronická imunopresivní léčba [35]. Negativní vliv mají hlavně kalcineurinové inhibitory, zvláště cyklosporin, naopak inhibitory mTOR kinázy a mykofenolát snad riziko malignity dokonce snižují. Dalším příčinným faktorem jsou virové infekce. Nejvýznamnější je EBV infekce, vedoucí k lymfoproliferativním onemocněním. Humánní herpesvirus 8 (HHV 8) má souvislost s Kaposiho sarkomem a humánní papilomavirus (HPV) se spinocelulárním karcinomem kůže. Ve srovnání s celkovou populací je obecně u transplantovaných zvýšený výskyt hlavně Kaposiho sarkomu, nádorů kůže, melanomu, nádorů anogenitální oblasti, jater, plic, ledvin, střev a pankreatu. Jednoznačně nejčastější jsou ale tzv. posttransplantační lymfoproliferativní onemocnění (post-transplant lymfoproliferative disease, PTLD). U většiny pacientů jsou způsobena proliferací B lymfocytů, indukovanou EBV infekcí při chronické imunopresivní léčbě se snížením T-lymfocytární imunity. PTLD se dělí na časné léze (benígní polyklonální lymfoproliferace B-lymfocytů), které mohou probíhat pod obraz akutní EBV-like infekce, dále to jsou polymorfní PTLD, které mají známky maligní transformace, ale nesplňují kritéria B nebo T lymfomů, a poslední jsou monomorfní PTLD, která již splňují kritéria B nebo T lymfomů. Klinicky se PTLD může projevovat příznaky EBV-like infekce, nespecifickými B-příznaky, lymfadenopatií, extranodálními masami, které mohou způsobit útlakové příznaky nebo dysfunkci orgánů. Postiženy mohou být žaludek, střevo, plíce, játra, kůže, CNS. Někdy může PTLD probíhat jako multisystémové onemocnění. Pomocí PCR metody je zjišťována vysoká nálož EBV v krvi. Z dalších laboratorních známek můžou být přítomny anémie, trombocytopenie, leukopenie, ele-

vace laktátdehydrogenázy, hyperkalcemie, hyperurikemie, monoklonální protein v krvi nebo v moči. V diagnostice se uplatňuje PET/CT vyšetření a biopsie tkáně s podrobným imunohistochemickým vyšetřením a dalšími speciálními diagnostickými metodami. Léčba PTLD přesahuje rámec tohoto textu.

Jiné komplikace respiračního systému

Postižení dýchacích cest po LTx jsou častá, predilekční místa jsou anastomózy, ale mohou být postižena i jiná místa. Komplikace bronchiálních anastomóz se vyskytují u 2–33 % LTx. K časným komplikacím v prvním měsíci po LTx náleží infekce, nekróza, dehiscence, ostatní, níže uvedené komplikace se objevují později. Hlavním důvodem tohoto typu postižení je pooperační ztráta krevního zásobení. Nejčastější je bronchiální stenóza, která je často následkem infekce, nekrózy nebo dehiscence. Někdy je asymptomatická, nebo jsou přítomny dušnost, pískoty, stridor, pokles ventilačních funkcí, postobstrukční pneumonie. Diagnostická je bronchoskopie, případně virtuální CT bronchoskopie. Stenóza spojitěho bronchu je označována jako „vanishing bronchus intermedius syndrome“ [36]. Příčinou je většinou ischemie, někdy ACR. Asymptomatická stenóza je možno jen sledovat, u větších, symptomatických případů je preferovanou metodou volby balónková dilatace. V případě refrakterních stenóz jsou dalšími možnostmi laser, kryoterapie, stenting, sleeve resekce stenózy, lobektomie nebo retransplantace. Infekce anastomózy způsobují bakterie (nejčastěji *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*) nebo mykotické patogeny. Průběh může být asymptomatický, případně bývají horečky, kašel, pískoty, hemoptýza. Léčba je založena na kombinaci lokálního bronchoskopického ošetření a podání ATB. Granulace v anastomóze se obvykle objeví v prvních měsících po LTx. Někdy jsou asymptomatické, ale mohou se projevit dušností, kašlem, postobstrukční pneumonií. Léčba je endoskopická pomocí kleští, kryoterapie nebo laseru. Bronchiální nekróza nebo dehiscence mohou být asymptomatické, těžší postižení vede k dušnosti, perzistujícímu air-leaku, pneumomediastinu a podkožnímu emfyzému. Léčba bronchiálních nekrotéz a dehiscencí závisí na tíži postižení a přidružených komplikacích. U nekrotéz nepostihujících celou bronchiální stěnu a bez air-leaku je doporučena konzervativní terapie s podáním ATB. U větších nekrotéz někteří autoři doporučují implantaci nekrytého samoroztažitelného kovového stentu, který stimuluje neopitelizaci [37]. Při částečné dehiscenci je doporučována aplikace tkáňového lepidla s následnou implantací nekrytého kovového stentu. Při selhání této léčby nebo kompletní dehiscenci je nutné operační řešení – reanastomóza, pneumonektomie nebo retransplantace. Další komplikací způsobenou ischemií nebo infekcí je tracheobronchomalacie.

Projevuje se kašlem, dušností, pískoty, stridorem a recidivujícími respiračními infekty. Diagnostickou metodou je bronchoskopie. Asymptomatické nebo lehké formy se pouze sledují. U těžších forem se používá noční neinvazivní ventilační podpora, stenting, vzácně operační řešení (tracheobronchoplastika). Vzácnou, ale velmi nebezpečnou komplikací jsou píštěle. Bronchopleurální píštěle způsobují pneumotorax, podkožní emfyzém, dechovou tíseň a hypotenzi. Léčba spočívá v hrudní drenáži, podání ATB, aplikaci tkáňového lepidla u malých píštělí, u velkých píštělí implantací krytého kovového stentu nebo chirurgickým řešením. Bronchomediastinální píštěl vede k mediastinitidě. Léčí se ATB, drenáží mediastinálních tekutinových kolekcí, případně debridementem mediastina. Bronchovaskulární píštěle ústí do plicní tepny či žíly, aorty nebo levé srdeční síně. Jsou přítomny hemoptýza, známky sepse nebo vzduchové embolie. Léčba je komplexní, definitivním řešením je operace – lobektomie, pneumonektomie.

Potransplantační pleurální komplikace jsou také časté. Příčinou je poškození pleurální dutiny při operačním výkonu, rejekce nebo imunosupresivní léčba. Pleurální výpotek se může objevit časně po LTx, kdy je způsoben zvýšenou kapilární permeabilitou, zapříčiněnou ischemií, denervací a následnou reperfuzí štěpu a/nebo poškozením lymfatických cév. Je většinou malého až středního rozsahu, hemoragický, neutrofilní a exsudát. Pozdní pleurální výpotek je spojen s ACR, předchozím zánětem pleury nebo malignitou (primární nebo sekundární). Je ale neobvyklým projevem PTLD [38]. Hemotorax se objevuje v pooperačním období. Pneumotorax může být způsobem malou dárcovskou plicí, air-leakem z anastomózy, infekcí nebo iatrogeně. Chylotorax se vyskytuje u méně než 1 % pacientů po LTx. Většinou jde o poškození ductus thoracicus, u pacientů s LAM může jít o přesun chylózního ascitu skrz bránici či masivní únik lymfy z hrudních lymfatických cév [39]. Pozdní komplikací po LTx může být pleuroparenchymatózní fibroelastóza jako projev CLAD [40].

Další jsou komplikace cévních anastomóz. Může jít o stenózu a. pulmonalis s dušností či známkami plicní hypertenze a cor pulmonale. Používá se dilatace balónkem nebo stenting, v případě neúspěchu pak chirurgická rekonstrukce tepny. Útlak a. pulmonalis má obdobné příznaky jako stenóza a řeší se zavedením stentu. Trombóza plicních žil ohrožuje pacienta embolizací do systémového oběhu, zvláště embolizačními ikty. Při úplné obstrukci žil dochází k těžkému plicnímu edému refrakternímu na léčbu. Používá se antikoagulační léčba nebo trombolýza, u nejtěžších případů je indikována chirurgická trombektomie.

Poškození nervus phrenicus s obrnou bránice se dle literárních údajů objevuje u 3–9 % pacientů po LTx, projevuje se dušností, hypoxemií, hypoventilací, atelektázami [41]. Pacienti po LTx mají zvýšené riziko tromboembolické nemoci. Žilní trombózy

Tabulka 1: Rekurence primární plicní choroby u dárcovské plíce

- Sarkoidóza
- Lymfangioleiomyomatóza
- Difuzní panbronchiolitida
- Alveolární proteinóza
- Deskvamativní intersticiální pneumonie
- Histiocytóza X (Granulomatóza z Langerhansových buněk)
- Bronchioloalveolární karcinom (Lepidický adenokarcinom)
- Idiopatická plicní hemosideróza
- Obrovskobuněčná intersticiální pneumonitida
- Deficit alfa-1 antitrypsinu
- Plicní veno-okluzivní choroba
- Intersticiální plicní proces asociovaný s polymyositidou

se vyskytnou u 20–45 % pacientů, plicní embolie pak u 5–15 % pacientů.

Rekurence primárního plicního onemocnění v dárcovské plíci není zcela neobvyklá a objevuje se u řady různých nemocí (tab. 1). Reakce štěpu proti hostiteli (graft-versus-host disease, GVHD) se projevuje postižením kůže, jater, GIT, kostní dřeně, typická je neutropenie. Je to vzácná komplikace po LTx, ale s vysokou mortalitou [42]. Polékové postižení plic je popisováno u inhibitorů mTOR kinázy [43].

Mimoplicní komplikace

Těchto komplikací je poměrně mnoho, postihují řadu různých orgánů a můžou se objevit časně po LTx, nebo se vyvíjí v pozdějších časových obdobích.

Z kardiálních komplikací jsou časté supraventrikulární arytmie, nejčastěji fibrilace síní. Dlouhodobě po LTx je zvýšené riziko ischemické choroby srdeční díky vysoké prevalenci rizikových faktorů. Po šesti měsících po LTx se může objevit konstriktivní perikarditida. Diabetes mellitus se objeví téměř u poloviny pacientů do dvou let od LTx [44]. Chronické renální selhání postihuje velkou část pacientů po LTx, k rizikovým faktorům patří nefrotoxické léky, hypertenze, diabetes mellitus, věk a předchozí postižení ledvin. Neurologické komplikace jsou časté, v časném období po LTx je nejběžnější encefalopatie. K dalším častým komplikacím patří osteoporóza, obezita, gastroezofageální reflux, gastroparéza, hyperlipidemie, myopatie respiračních a končetinových svalů. Můžou se objevit také

cholecystitida, divertikulitida, pankreatitida, perforace GIT nebo distální intestinální obstrukční syndrom u pacientů s CF.

ZÁVĚR

Transplantace plic jsou velkým pokrokem v léčbě terminální fáze mnoha respiračních nemocí. Každoročně stoupají počty výkonů, a tím i transplantovaných osob. Potransplantační období je pro pacienty po LTx velmi složité kvůli speciálnímu léčebnému režimu, medikaci mnoha léků, zvláště imunosupresiv a možnosti výskytu mnoha komplikací, ať už časných, nebo pozdních či akutních, nebo chronických. Spektrum komplikací je velmi široké a k jejich zvládnutí je nutná mimo dobré spolupráce pacientů hlavně týmová spolupráce specialistů mnoha medicínských oborů. Odměnou je ale spokojenost, dobrá kvalita života a dlouhodobé přežití pacientů po LTx.

LITERATURA

1. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report – 2015, Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1264–1277.
2. Martinu T, Pavlisko EN, Chen DF et al. Acute allograft rejection: cellular and humoral processes. *Clin Chest Med* 2011; 32:295–310.
3. Witt CA, Gaut JP, Yusen RD et al. Acute antipody-mediation rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32:1034–1040.
4. Girnita DM, Webber SA, Zeevi A. Clinical impact of cytokine and growth factor genetic polymorphisms in thoracic organ transplantation. *Clin Lab Med* 2008; 28:423–440.
5. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report – 2011. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30:1104–1122.
6. Lowery EM, Bemiss B, Cascino T et al. Low vitamin D levels are associated with increased rejection and infections after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31:700–707.
7. Martinu T, Chen DF, Palmer SM. Acute rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6:54–65.
8. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:1229–1242.
9. Timofte I, Terrin M, Barr E et al. Belatacept for renal rescue in lung transplant patients. *Transpl Int* 2016; 29: 453–463.
10. Verleden GM, Raghu G, Meyer KC et al. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33:127–133.
11. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31:1073–1086.

12. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30:735-742.
13. Kawut SM, Lederer DJ, Keshavjee S et al. Outcomes after lung retransplantation in the modern era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:114-120.
14. Finlen-Copeland CA, Snyder LD, Zaas DW et al. Survival after bronchiolitis obliterans syndrome among bilateral lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:784-789.
15. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:956-967.
16. Zamora MR. Cytomegalovirus and lung transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4:1219-1226.
17. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013; 96:333-360.
18. Beam E, Razonable RR. Cytomegalovirus in solid organ transplantation: epidemiology, prevention, and treatment. *Curr Infect Dis Rep* 2012; 14:633-641.
19. Snyderman DR, Limaye AP, Potena L et al. Update and review: state-of-the-art management of cytomegalovirus infection and disease following thoracic organ transplantation. *Transplant Proc* 2011; 43(3 Suppl): S1-S17.
20. Jenkins FJ, Rowe DT, Rinaldo CR. Herpesvirus infections in organ transplant recipients. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10:1-7.
21. Shah PD, McDyer JF. Viral infections in lung transplant recipients. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31:243-254.
22. Remund KF, Best M, Egan JJ. Infections Relevant to Lung Transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6:94-100.
23. Zaas AK, Alexander BD. New developments in the diagnosis and treatment of infections in lung transplant recipients. *Respir Care Clin N Am* 2004; 10:531-547.
24. Botha P, Archer L, Anderson RL et al. *Pseudomonas aeruginosa* colonisation of the allograft after lung transplantation and the risk of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation* 2008; 85:771-774.
25. Nunley DR, Grgurich WF, Keenan RJ, Dauber JH. Empyema complicating successful lung transplantation. *Chest* 1999; 115:1312-1315.
26. Husain S, Chan KM, Palmer SM et al. Bacteremia in lung transplant recipients in the current era. *Am J Transplant* 2006; 6:3000-3007.
27. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 2010; 50:1101-1111.
28. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:44-69.
29. Weigt SS, Copeland CA, Derhovanessian A et al. Colonization with small conidia Aspergillus species is associated with bronchiolitis obliterans syndrome: a two-center validation study. *Am J Transplant* 2013; 13:919-927.
30. Singh N, Dromer F, Perfect JR et al. Cryptococcosis in solid organ transplant recipients: current state of the science. *Clin Infect Dis* 2008; 47:1321-1327.
31. Fishman JA. Prevention of infection due to *Pneumocystis carinii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:995-1004.
32. Cruciani M, Marcati P, Malena M et al. Meta-analysis of diagnostic procedures for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients. *Eur Respir J* 2002; 20: 982-989.
33. Thomas CF, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. *NEJM* 2004; 350:2487-2498.
34. Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25:264-296.
35. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005; 80:S254-264.
36. Hasegawa T, Iacono AT, Orons PD, Yousem SA. Segmental nonanastomotic bronchial stenosis after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1020-1024.
37. Kapoor BS, May B, Panu N et al. Endobronchial stent placement for the management of airway complications after lung transplantation. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 629-632.
38. Diez Martinez P, Pakkal M, Prenovault J et al. Postoperative imaging after lung transplantation. *Clin Imaging* 2013; 37:617-623.
39. Ryu JH, Doerr CH, Fisher SD et al. Chylothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 2003; 123:623-627.
40. Ofek E, Sato M, Saito T et al. Restrictive allograft syndrome post lung transplantation is characterized by pleuroparenchymal fibroelastosis. *Mod Pathol* 2013; 26:350-356.
41. Berk Y, van der Bij W, Erasmus ME, Wijkstra PJ. Non-invasive ventilation in phrenic nerve dysfunction after lung transplantation: an attractive option. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:1483-1485.
42. Luckraz H, Zagolin M, McNeil K, Wallwork J. Graft-versus-host disease in lung transplantation: 4 case reports and literature review. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 691-697.
43. Wang WL, Yu LX. Acute respiratory distress attributed to sirolimus in solid organ transplant recipients. *Am J Emerg Med* 2015;33(1):124.e1-4.
44. Hackman KL, Snell GI, Bach LA. Prevalence and predictors of diabetes after lung transplantation: a prospective, longitudinal study. *Diabetes Care* 2014; 37:2919-2925.

Došlo: 13. 12. 2017

Adresa:

MUDr. Petr Jakubec, Ph.D.
 Klinika plicních nemocí
 a tuberkulózy FN a LF UP Olomouc
 I. P. Pavlova 6
 775 20 Olomouc
 Česká republika
 e-mail: jakubecp@fnol.cz

Diagnostika karcinomu plic v pneumologických centrech

V. Kolek¹, M. Marel², D. Rakita², J. Skříčková³, M. Šatánková³, Z. Tóthová⁴,
M. Černovská⁴, L. Havel⁴, M. Pešek⁵, M. Svatoň⁵, M. Hrnčiarik⁶, M. Jiroušek⁶,
S. Losse¹, O. Fišer¹, P. Jakubec¹, J. Kultán¹, M. Sova¹, M. Kolek, J. Duba⁷

¹Klinika plicních nemocí a tbc, FN Olomouc; ²Plicní klinika, FN Praha Motol;

³Klinika nemocí plicních a tbc, FN Brno Bohunice;

⁴Pneumologická klinika, 1. LF UK, Thomayerova nemocnice Praha;

⁵Klinika plicních nemocí, FN Plzeň; ⁶Pneumologická klinika, FN Hradec Králové;

⁷OAKS Consulting, Praha

SUMMARY

Diagnosing lung cancer in pulmonology centers

A correct diagnosis of lung cancer is a prerequisite for effective therapy and its quality needs to be confirmed in clinical practice. Therefore, a retrospective study was conducted in 7 pulmonology centers of Czech university hospitals. It determined the incidence of lung cancer with respect to patients' gender, age and smoking status, investigated how and how fast diagnoses were made, and assessed the characteristics of identified tumors including genetic tests. The study comprised 730 lung cancer patients consecutively examined from 1 January to 30 June 2016. In 707 (96.8 %) patients, cancer was identified by micromorphological examination; this comprised cytology tests (12.0 %), histology tests (47.7 %) and both cytology and histology tests (37.1 %). The diagnosis was made using bronchoscopy in 447 (61.2 %) patients, a transthoracic approach in 104 (14.2 %) patients, surgery in 107 (14.7 %) and other tissue sampling in 50 (6.8 %) patients. The types of cancer were NSCLC in 585 (80.2 %) patients, SCLC in 105 (14.4 %) and others in 20 (2.7 %) patients. Among the NSCLC cases, 318 (43.6 %) had adenocarcinoma, 234 (32.1 %) had squamous cell carcinoma, 6 (0.8 %) had large-cell carcinoma and 27 (3.7 %) had NOS types. In 14.6 % of all EGFR tests, EGFR mutations were identified; ALK positivity was found in 5.3 % of the tested cancer cases. The median times to results were 14 days and 12 days for EGFR and ALK, respectively.

Keywords: lung cancer, diagnosis, histology, molecular genetics

SOUHRN

Správná diagnostika karcinomu plic je základním předpokladem účinné léčby a je potřebné ověřovat její kvalitu v klinické praxi. S tímto zaměřením byla provedena retrospektivní studie na 7 fakultních pneumologických pracovištích v České republice. Byl zjišťován výskyt karcinomu plic vzhledem k pohlaví, věku a kuřáctví pacientů, byl sledován způsob a rychlost diagnostiky a dále byly hodnoceny charakteristiky nalezených nádorů včetně genetického vyšetření. Studie vyhodnotila 730 nemocných s karcinomem plic konsektivně vyšetřených od 1. 1. do 30. 6. 2016. Nádor byl mikromorfologicky určen u 707 (96,8 %) nemocných. Pouze cytologicky to bylo u 12 %, histologicky i cytologicky u 37,1 %, histologicky u 47,7 %. Diagnóza byla stanovena pomocí bronchoskopie u 447 (61,2 %), transtorakálně u 104 (14,2 %), operací u 107 (14,7 %) a odběrem jiné tkáně u 50 (6,8 %) nemocných. Karcinom byl určen jako nemalobuněčný (NSCLC) u 585 (80,2 %), malobuněčný u 105 (14,4 %) a jiný u 20 (2,7 %). Mezi NSCLC byl adenokarcinom u 318 (43,6 %), skvamózní u 234 (32,1 %), velkobuněčný u 6 (0,8 %) a blíže nspecifikovaný karcinom (NOS) u 27 (3,7 %) nemocných. EGFR mutace byla prokázána u 14,6 % všech vyšetření EGFR, ALK pozitivita byla zjištěna u 5,3 % testovaných nádorů. Medián doby stanovení výsledku EGFR činil 14 dní, u ALK 12 dní.

Klíčová slova: karcinom plic, diagnostika, histologie, molekulární genetika

ÚVOD

Karcinom plic je a v příštích letech nadále bude nádorem s nejvyšší mortalitou [1,2]. Jeho diagno-

stika se stále více posouvá do oblasti molekulární genetiky, je přesnější, ale zároveň náročnější. Diagnostika karcinomu plic je základním předpokladem optimální léčby a měla by být rychlá a spolehlivá.

Provádí se především v lůžkových pneumologických pracovištích s dostatečným bronchologickým a radiologickým přístrojovým vybavením [3]. Nepodkročitelnou podmínkou je napojení na kvalitní laboratorní zázemí, které umožní doplnit morfologii nádoru imunohistochemickým a v indikovaných případech i molekulárně genetickým vyšetřením [4,5]. Histologické vyšetření poskytuje více informací než vyšetření cytologické, bez kterého se ale někdy nemůžeme obejít [6,7]. V současné době je poměrně málo známo o způsobu a výsledcích vyšetřování karcinomu plic v klinické praxi, a proto jsme provedli retrospektivní multicentrickou studii, zaměřenou na způsob a rychlost diagnostiky v předních českých pneumologických centrech.

METODIKA

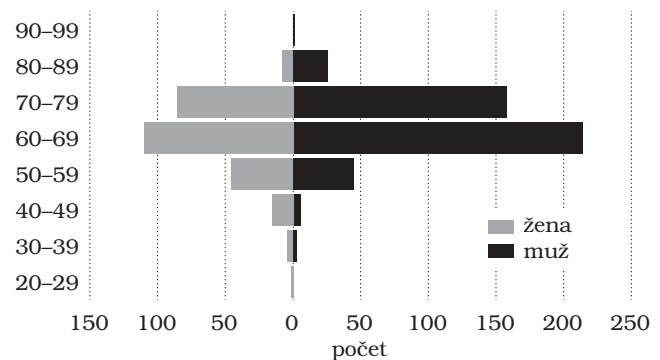
Do studie bylo zapojeno 7 pracovišť fakultního typu. Účastnila se tato pracoviště: Klinika nemocí plicních a tbc, FN Brno Bohunice; Pneumologická klinika, FN Hradec Králové; Plicní klinika, FN Praha Motol; Klinika plicních nemocí a tbc, FN Olomouc; Pneumologická klinika 1. LF UK, Thomayerova nemocnice Praha a Klinika plicních nemocí, FN Plzeň. Retrospektivně byly vyhodnoceny případy nově diagnostikovaných karcinomů plic v první polovině roku 2016. Byl zjišťován výskyt nemoci vzhledem k pohlaví, věku a kuřáctví pacientů, byl sledován způsob a rychlost diagnostiky. Dále byly hodnoceny parametry nádorů: rozsah dle 7. TNM klasifikace, jejich morfologické a genetické charakteristiky. Jako ukazatel kvality diagnostiky byla zjišťována morfologická ověřenost nádorů, jejich histologizace s použitím imunohistochemie. Rovněž bylo vyhodnoceno vyšetřování molekulárních charakteristik nádorů, tj. způsob vyšetřování aktivačních mutací EGFR a translokace ALK.

VÝSLEDKY

Ve sledovaném období od 1. 1. do 30. 6. 2016 bylo zachyceno 730 konsekutivních nemocných s karcinomem plic. Výsledky z jednotlivých pracovišť ukazuje tabulka 1. Nádor byl zjištěn u 460 (63 %) mužů a 270 (37 %) žen, průměrný věk byl u mužů 67,9 let a u žen 65,5 let (podrobněji viz graf 1). Aktivních kuřáků bylo 307 (42,1 %), bývalých kuřáků 304 (41,6 %) a nekuřáků 84 (11,5 %), údaje o kouření nebyly k dispozici u 35 (4,8 %). Nádor byl uložen v horních lalocích u 332 (45,5 %) pacientů, v dolních lalocích u 184 (25,2 %) pacientů, ve středním laloku u 25 (3,4 %) pacientů, v přesněji nespecifikovaných lokalizacích u 189 (25,9 %). Stav výkonnosti (PS) v době diagnózy byl PS 0 u 147 (20,1 %) pacientů, PS 1 u 399 (54,7 %), PS 2 u 94 (12,9 %), PS 3 u 45 (6,2 %), PS 4 u 22 (3,0 %) pacientů, PS nebyl k dispozici u 23 (3,2 %) pacientů (graf 2). Nádor byl mikromorfologicky určen u 707 (96,8 %) nemocných. Pouze cytologicky to bylo u 12 %, histologicky i cytologicky u 37,1 %, histologicky u 47,7 %, mikromorfologii se nepoda-

řilo zajistit u 3,2 % (tabulka 2). Diagnóza byla určena pomocí bronchoskopie u 447 (63,2 %), trans-torakálně u 98 (14,2 %), operací u 107 (14,7 %), odběrem jiné tkáně u 50 (6,8 %) nemocných. Bronchoskopií bylo histologicky i cytologicky vyšetřeno 255 (57,1 %) vzorků, jen histologicky 110 (24,6 %) a pouze cytologicky 82 (18,3 %) vzorků. Při trans-parietálním přístupu bylo 16 (15,4 %) vzorků vyšetřeno histologicky i cytologicky, 76 (73,1 %) histologicky a 6 (5,8 %) jen cytologicky (tabulka 2). Karcinom byl určen jako nemalobuněčný (NSCLC) u 585 (80,1 %), malobuněčný u 105 (14,4 %), jiný 17 (2,3 %), bližší údaj chybí u 23 (3,2 %). Mezi NSCLC byl adenokarcinom u 318 (43,6 %), skvamózní u 234 (32,1 %), velkobuněčný u 6 (0,8 %) a blíže nespecifikovaný karcinom (NOS) u 27 (3,7 %). Podle klasifikace TNM bylo přítomno stadium I u 92 (12,6 %), stadium II u 55 (7,5 %), z toho II B u 26 (3,6 %) a II A u 28 (3,8 %), stadium III u 194 (26,5 %), z toho III B u 128 (17,5 %) a III A u 66 (9,0 %), stadium IV u 351 (48,1 %), údaj není k dispozici u 38 (5,2 %) (graf 3). Vyšetření EGFR mutací a ALK translokace bylo velkou většinou prováděno u adenokarcinomů a NOS ve stadiu IIIB a IV. EGFR vyšetření bylo provedeno u 293 nemocných (z toho 281 adenokarcinom a NOS), ALK u 214 (z toho 207 adenokarcinom a NOS). Testování positivity mutace EGFR bylo provedeno u 40 %, testování na ALK u 29 % všech pacientů.

Graf 1: Věkové kategorie podle pohlaví



Tabulka 1: Pracoviště zapojená do studie

Pracoviště	Počet pacientů
FN Brno	148
FN HK	129
FN Motol	76
FN Olomouc	128
FN Plzeň	115
Thomayerova nemocnice	134
Celkem	730

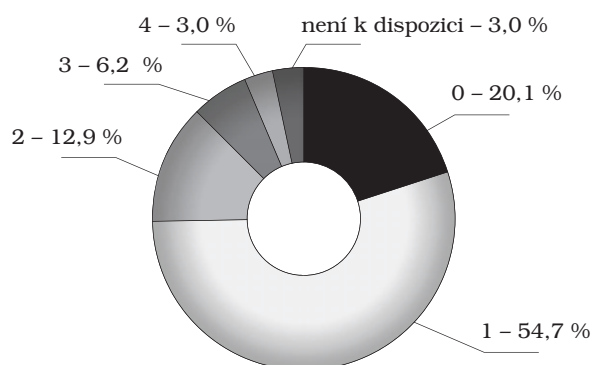
U pacientů s adenokarcinomem nebo NOS bylo testování pozitivita EGFR provedeno v 81 %, testování na ALK v 60 %. Testování EGFR i ALK bylo provedeno zároveň u 196 pacientů s adenokarcinomem nebo NOS (57 % z této skupiny). EGFR mutace byla prokázána u 14,6 % všech vyšetření EGFR, ALK pozitivita byla zjištěna u 5,3 % testovaných pacientů na ALK. EGFR se nepodařilo vyšetřit u 11 vzorků a ALK u 17 vzorků z technických důvodů (většinou malý vzorek s nedostatečným množstvím DNA). Pozitiva vyšetření neměla jasný vztah ke stadiu nemoci. Více EGFR pozitivních bylo v časnějších stadiích (18,1 % vs. 14,8 %), více pozitivních ALK vyšetření bylo v pozdějších stadiích (7,1 % vs. 3,1 %) (tabulka 3). Průměrný počet dnů potřebných od odběru tkáně klinickým lékařem do dodání výsledku morfologického vyšetření byl 9,1 dne. Průměrný počet dnů potřebných od odběru tkáně do dodání výsledku EGFR byl 24,9 dne, u ALK 27,1 dne. Medián doby dodání výsledku EGFR činil 14 dní, u ALK 12 dní.

DISKUZE

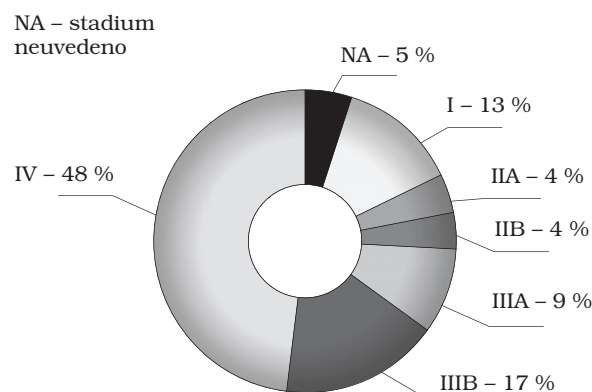
Přestože je publikováno velké množství multicentrických klinických studií o laboratorní diagnostice a nových léčebných možnostech karcinomu plic, studií z reálné praxe není mnoho [8]. Tyto práce jsou ale potřebné, protože se diskutuje o tom, že výběr pro multicentrické studie může zkreslovat skutečné rozložení nemocných, kteří v reálném životě trpí řadou přidružených nemocí, limitujících diagnostiku i léčbu. Uvedená studie se zabývá rutinní praxí a zařadila všechny konsektivní pacienty, kteří byli ve sledovaném období vyšetřováni. Nicméně omezení je dáno tím, že se týká terciárních center a neukazuje situaci na menších pracovištích, která by měla nemocné do center referovat. Diagnostika v zapojených centrech byla velmi spolehlivá a nádor byl mikromorfologicky potvrzen v 97 % případů. V 85 % případů bylo ově-

ření provedeno histologicky. Jedním z aspektů je poměrně dobrý celkový stav většiny nemocných, když u 65 % z nich byl PS 0 nebo 1, což diagnostiku prakticky neomezuje a umožňuje i kombinaci více metod. Zásadním vyšetřením zůstává bronchoskopie, pomocí které byl nádor prokázán v 61 % případů, pomocí transparietálního přístupu to bylo jen u 14 % [9,10]. Potvrdilo se, že nádor je detekován v pokročilých stadiích, nejčastěji ve stadiu IV (48 %). Dále se potvrdil trend narůstání výskytu adenokarcinomu (44 %) na vrub relativně ustupujícího skvamózního typu (32 %). Molekulárně genetické vyšetření nádoru se podle českého průběžně inovovaného konsenzu provádí jen u neskvamózních NSCLC [11]. U pacientů s adenokarcinomem nebo NOS bylo testování EGFR provedeno v 81 %, ALK v 60 %, přičemž pozitivita EGFR byla zjištěna u 15 % a ALK u 5 %, což je podobný výsledek jako v jiné české studii [12]. Systém ale nebyl jednotný. ALK se vyšetřovalo v některých centrech reflexně zároveň s EGFR, jindy až při zjištění negativita EGFR. V některých centrech byly testy vyšetřovány v jedné laboratoři a jinde v laboratořích různých. Ukázala se rezerva ve vyšetřování v tom smyslu, že u 52 (21,7 %) EGFR negativních nádorů nebylo vyšetření ALK provedeno. Důvodem mohlo být i to, že se z malého vzorku nepodařilo získat dostatečné množství DNA, nebo že vyšetření nebylo klinicky relevantní (u nemocných ve zhoršeném stavu nebo u časných operabilních stadií nemoci). Doby do stanovení mutací EGFR a ALK měly velký rozptyl a často se pohybovaly kolem 3 týdnů. Zpracovávání a odesílání vzorků mezi jednotlivými laboratořemi a zasilání výsledků lékařům nebylo možné detailněji zpracovat. Optimální je však přímé napojení genetických laboratoří do informačního systému nemocnic a zasilání všech výsledků online, což nebylo ve všech centrech reálné. V budoucnu lze očekávat větší uplatnění tekuté biopsie jako neinvazivní detekce mutací EGFR z cirkulující DNA a predikce účinku cílené léčby [13]. Jistě se prosadí i větší používání techniky

Graf 2: Stav výkonnosti nemocných při stanovení diagnózy



Graf 3: Stadia onemocnění



Tabulka 2: Způsob zjišťování mikromorfologie nádoru

Způsob	Celkem	Cytologicky i histologicky	Histologicky	Cytologicky
bronchoskopie	447	255	110	82
transtorakálně	98	16	76	6
operace	107		107	
jiný orgán	50		50	

Tabulka 3: Molekulárně genetické vyšetření

Adenokarcinom NOS	Počet pac.	Vyšetřeno EGFR	EGFR pozitivní	Vyšetřeno ALK	ALK pozitivní
Celkem	345	281 (100 %)	41 (14,6 %)	207 (100 %)	11 (5,3 %)
Stadium IIIB a IV	223	189 (100 %)	28 (14,8 %)	155 (100 %)	11 (7,1 %)
Stadium I a IIIA	107	72 (100 %)	13 (18,1 %)	52 (100 %)	2 (3,8 %)

hlubokého paralelního sekvenování (next generation sequencing) a vzhledem k nastupující onkologické imunoterapii se budou stále více používat další prediktory, především PD-L1 [14].

ZÁVĚR

Výsledky studie ukázaly, že v zúčastněných centrech je diagnostika karcinomu plic na dobré úrovni, třebaže k ní dochází až v pozdních stádiích onemocnění. Je pravděpodobné, že vyšetřování mikromorfologie a molekulární genetiky nádorů bude možné zkrátit zlepšením komunikace a organizace práce, nicméně při vzrůstajícím počtu biomarkerů s prediktivním významem bude tato činnost stále velmi náročná.

LITERATURA

- Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F et al. European cancer mortality predictions for the year 2012. *Ann Oncol* 2012; 23(4):1044–1052.
- Siegel R, Ward E, Brawley O et al. Cancer Statistics, 2011: the impact on eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(4):212–236.
- Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the Diagnosis of Lung Cancer. *Diagnosis and Management of Lung Cancer*, 3rd ed., American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest Suppl* 2013; 143(5):162S–165S.
- Travis W. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6(2):244–285.
- Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2014; 25(9):1681–1690.
- Jones AM, Hanson IM, Armstrong GR et al. Value and accuracy of cytology in addition to histology in the diagnosis of lung cancer at flexible bronchoscopy. *Respir Med* 2001; 95(5):374–378.
- Gaber KA, Goldman JM, Farrell DJ. Cytological examination of the whole endobronchial brush in bronchoscopic diagnosis of lung cancer. *Respir Med* 2002; 96(4):259–261.
- Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris DJ. Methodology for development of guidelines for lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5 Suppl):41S–50S.
- Chaudhary BA, Yoneda K, Burki NK. Fiberoptic bronchoscopy. Comparison of procedures used in the diagnosis of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76(1):33–37.
- Vansteenkiste J, Lacquet LM, Demedts M et al. Transcatheter needle aspiration biopsy in the staging of lung cancer. *Eur Respir J* 1994; 7(2):265–268.
- Ryška A, Petruželka L, Skříčková J, Kolek V, Hajdúch M, Matěj R, Uvírová M, Pešek M, Dvořáčková J, Hornychová H. Interdisciplinární konsenzus pro prediktivní vyšetřování u nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) – aktualizace 2012. *Stud Pneumol Phthiseol* 2012; 72(3):168.
- Fiala O, Šatánková M, Kultán J et al. Výskyt mutací genu EGFR u pacientů s NSCLC v České republice. *Onkologie* 2014; 8(4):156–159.
- Pi C, Zhang MF, Peng XX et al. Liquid biopsy in non-small cell lung cancer: a key role in the future of personalized medicine? *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2017; 17(12):1089–1096.
- Soo RA, Lim SM, Syn LN et al. Immune checkpoint inhibitors in epidermal growth factor receptor mutant non-small cell lung cancer: Current controversies and future directions. *Lung Cancer* 2018; 115:12–20.

Došlo: 13. 12. 2017

Adresa:

Prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.
Klinika plicních nemocí a tbc
LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
779 00 Olomouc
Česká republika
e-mail: kolekv@fnol.cz

Vzpomínka na prof. MUDr. Karla Křepelu, CSc.

Dne 13. ledna 2018 ve věku 88 let nás opustil význačný představitel dětské pneumologie, profesor MUDr. Karel Křepela, CSc. Narodil se 15. 7. 1929 v Praze ve středostavovské rodině. Jeho tatínek byl povoláním bankovní úředník. Maminka, jak to bylo v dobách první republiky v obdobných rodinách obvyklé, byla v domácnosti. Jeho manželka Olga byla vystudovaná magistra farmacie a původně pracovala v lékárně, ale následně po mnoho let ve Fyzikálním ústavu ČSAV.

Profesor Křepela navštěvoval základní školu a reformní reálné gymnázium v Praze 6, kde ukončil studium maturitní zkouškou v roce 1948. Poté nastoupil na lékařskou fakultu UK v Praze, kterou dokončil v roce 1953. Během svých studijních let se věnoval skautingu a řadě odvětví sportu, nejvíce hokeji, košíkové a tenisu. Během studia lékařské fakulty pracoval jako medik ve funkci zdravotníka na skautských a dětských letních táborech.

Po promoci nastoupil jako sekundární lékař na dětské oddělení nemocnice v Podbořanech. V roce 1955 přešel profesor Křepela na dětské plicní oddělení Thomayerovy nemocnice v Praze-Krči (později Dětská klinika ILF, dnes Pediatrická klinika IPVZ, 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice), kde působil až do posledních chvil svého života.

V roce 1956 složil atestaci I. stupně z pediatrie, v roce 1965 atestaci II. stupně a následně v roce 1971 nástavbovou atestaci z dětské tuberkulózy a respiračních nemocí. V roce 1982 získal kandidaturu na téma „Využití funkční bronchografie u dětí a mladistvých“. Docentem byl jmenován v roce 1990 a profesorem o tři roky později.

Vedle hodností vědeckých a pedagogických prošel řadou funkcí ve zdravotnických zařízeních. V letech 1963 až 1966 byl zástupcem přednosta Dětské kliniky ILF v Thomayerově nemocnici, následně pak odborným asistentem katedry pediatrie ILF v Thomayerově nemocnici a od roku 1985 do roku 1991 zástupcem vedoucího této katedry. V letech 1991 až 1995 pak pracoval jako vedoucí katedry pedia-

trie ILF a současně přednosta dětské kliniky ILF a Fakultní Thomayerovy nemocnice. V letech 1981 až 2005 byl předsedou atestačních komisí z pediatrie I. a II. stupně. V letech 1998 až 2005 byl členem komise u státních zkoušek z pediatrie LF UK v Plzni. Prof. Křepela přes svůj pokročilý věk i nadále pracoval jako ordinář kliniky pediatrie IPVZ.

Prof. Křepela se kromě své lékařské praxe věnoval po 40 let pedagogické činnosti v rámci odborných kurzů a stáží katedry pediatrie a jiných kateder ILF (později IPVZ). Zůstává po něm rozsáhlá publikační činnost. Je např. autorem monografie „Tuberkulóza dětí a dorostu a její diferenciativní diagnostika“. Publikoval přes 113 odborných článků v tuzemských a zahraničních odborných časopisech, které se zaměřují především na problematiku tuberkulózy a BCG vakcinace, difuzních plicních procesů, bronchokinematografie, recidivujících zánětů plic na podkladě vrozených anomálií. Dále se věnoval výzkumné činnosti. Od roku 1971 do roku 1995 byl odpovědným řešitelem

výzkumných úkolů státního plánu výzkumu a výzkumných úkolů v rámci ILF.

Za mimořádné zásluhy na poli lékařské vědy byl v roce 2012 pasován Českou lékařskou komorou na rytíře českého lékařského stavu.

Odchodem pana profesora Křepely ztrácí nejen lékařská veřejnost osobnost, která se vyznačovala mimořádnou odbornou erudicí a lidským přístupem ke svým pacientům. Byl také neobyčejně vstřícný i ke svým kolegům, kterým nezištně předával své znalosti a zkušenosti. Přes své odborné znalosti byl neobyčejně skromný. Profesor Křepela bude nám všem chybět.

prim. MUDr. Pavla Nykodýmová
ambulantní plicní oddělení Říčany



In memoriam doc. MUDr. Jiřího Kanduse, CSc.



V únoru 2018 zemřel přední odborník na plicní funkční diagnostiku, dlouholetý primář Oddělení funkční diagnostiky, MN Ostrava, doc. MUDr. Jiří Kandus, CSc.

Pan docent se narodil 26. prosince 1930, absolvoval LF UP v Olomouci v roce 1955, posléze se stal jedním ze zakladatelů a průkopníků funkční diagnostiky v České republice. Byl autorem celé řady odborných studií, včetně mnoha odborných publikací v plicní medicíně. Známým se stal i jako jeden z prvních popularizátorů zdravého životního stylu v ČR, svou činností v tisku i v televizi, např. svou knihou Epištoly k smělým kuřákům. Za mimořádný vědecký přínos v oblasti lékařského výzkumu se vztahem k městu Ostrava byl jmenován čestným občanem.

Prim. MUDr. Radovan Kozel
Městská nemocnice Ostrava, p. o.

Obsah 77. ročníku

V. Koblížek, M. Svoboda, K. Hejduk: Chronická obstrukční plicní nemoc – co nového v roce 2017	3
R. Tkáčová: CHOCHP v svetle 2017 GOLD Report	6
J. Zatloukal: Komentář k nové strategii GOLD 2017	10
K. Neumannová: Vliv rehabilitační léčby na úroveň pohybových aktivit u nemocných s chronickou obstrukční plicní nemocí	14
J. Zatloukal: Úloha zánětlivých buněk u chronické obstrukční plicní nemoci	19
P. Pobeha, A. Hajduková, P. Joppa, I. Paraničová, I. Trojová, Z. Kuklišová, Z. Štrbová, R. Tiško, R. Tkáčová: Liečba neinvazívnou ventiláciou u pacientov s overlap CHOCHP a OSA	24
M. Švarc, V. Koblížek, M. Blažek: Eozinofilie a možnosti predikce odpovědi na inhalační kortikosteroidy (IKS) u chronické obstrukční plicní nemoci	32
P. Šafránek: Kongresy: ERS – Londýn 2016 a ATS – San Francisco 2016	37
M. Sova: Akutní stavy a krizový management pro pneumology	39
J. Homolka: Doc. MUDr. Vladimír Votava, CSc. – 85letý	40
Obsah 76. ročníku	41
Rejstřík 76. ročníku	43
I. Solovič: Smerovanie k eliminácii tuberkulózy „Unite to End TB“	47
I. Solovič, J. Švecová, R. Rams: Tuberkulóza ako jedna z ťažiskových problematik slovenského národného programu zdravia	49
M. Kubín, M. Malý, Z. Jágrová: Endemická ložiska aviárních mykobakterií v Praze	52
V. Siska, I. Solovič, L. Kober: Predikcia vývoja epidemiologickej situácie tuberkulózy na Slovensku do roku 2030	57
I. Solovič, E. Záhová: Biologická liečba a pneumoftizeológ	64
D. Havel, Š. Trhlíková, M. Pešek, M. Vachová, L. Quinn, M. Hrabětová, J. Votruba, J. Šimovič: Bronchiektázie jako následek i příčina	71
J. Šafránek, G. Krákorová, J. Kolařík, Z. Chovanec, I. Hanke, J. Schützner: Tuberkulóza na chirurgii v roce 2016	81
J. Homolka a kol.: 85 let I. kliniky tuberkulózy a respiračních nemocí, 1. LF UK a VFN (1932–2017)	86
P. Beržinec: Pokročilý karcinóm pľúc – nedocenené či precenené pokroky?	91
M. Svatoň, V. Kulda, P. Mukenšnabl, O. Topolčan, M. Pešek, P. Dvořák, O. Fiala, M. Roušarová, K. Hrdá, M. Pešta: Vliv exprese vybraných protein kódujících genů a mikroRNA na riziko relapsu plicních adenokarcinomů stadia I	93
K. Trhanová: Cirkulujúce nádorové bunky v krvi pacienta s pľúcny adenokarcinómom v štádiu IB – kazuistika	104
K. Neumannová, Z. Svoboda, J. Zatloukal, V. Sedlák, M. Plutinský, L. Bizovská, M. Janura, V. Koblížek: Poruchy rovnováhy u nemocných s chronickou obstrukční plicní nemocí	110
M. Doubková, S. Richter: Běžná intersticiální pneumonie nemusí být jen idiopatickou plicní fibrózou	115
J. Wallenfels: Epidemiologická situace TBC v České republice v roce 2016	127
R. Tkáčová: Ovplyvňuje liečba obštrukčného apnoe neinvazívnou ventiláciou kardiovaskulárne riziko?	131
G. Kuriplachová, L. Kendrová, L. Majerníková, P. Nechvátal: Pilotná štúdia režimových opatrení u adolescentov vo vzťahu k prevencii exacerbácií astmy	135
M. Zeliesková, E. Babušíková, V. Čapláková, M. Jeseňák: Periostín a jeho význam v respirológii	143
J. Blažek, V. Dubová, O. Růžičková, V. Eret, M. Pešek: Specifický tumor močového měchýře – kazuistika	151

P. Beržinec, P. Kasan, L. Plank, I. Andrašina, R. Godál, J. Mazal, A. Cipková, M. Černá, L. Denková, G. Chowaniecová, I. Kulíšková, H. Kuzmová, M. Marták, Z. Pribulová, M. Rečková, M. Veselá: Krizotinib v liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc v Slovenskej republike	155
K. Brat, I. Čundrle: Diagnostika a liečba septovaných pleurálných výpotkú	160
R. Vyšehradský: Cesta je cieľ (?)	171
R. Vyšehradský, R. Slivka: Kontroverzie diagnostiky idiopatickej pľúcnej fibrózy	173
M. Doubková, S. Richter: Význam HRCT hrudníku pro prognózu idiopatické plicní fibrózy	177
M. Žurková, V. Kolek, E. Kriegová: Sarkoidóza – nejen plicní onemocnění	184
R. Vyšehradský, R. Slivka: Kontroverzie farmakologickej liečby idiopatickej pľúcnej fibrózy	190
I. Téglašová, Š. Laššán, Z. Krištúfková, P. Krištúfek: Dopad ovplyvniteľných a neovplyvniteľných faktorov na kontrolu bronchiálnej astmy v klinickej praxi	194
M. Teřl: Za MUDr. ěvou Havlovou ...	202
M. Marel: Zpráva o výsledcích soutěže o nejlepší publikace roku 2016	203
L. Valentová Bartáková, L. Fila: Transplantace plic: problematika selekce kandidátů	207
K. Stolzová, M. Pešek, F. Brůha, P. Mukenšnabl, J. Šafránek: Dispenzarizace pacientů po operaci karcinoidu plic – tři kazuistiky recidiv onemocnění	209
G. Ondrejka, O. Májek, J. Skřičková: Bronchoskopická metoda narrow band imaging v diagnostice plicních nádorů	216
M. Svatoň, M. Pešek, J. Vodička, J. Mraček, J. Baxa, B. Šašková: Znamenají metastázy do mozku u tumoru s ALK translokací vždy selhání terapie crizotinibem?	222
M. Žurková, V. Lošťáková, V. Kolek, Z. Tüdös, E. Kriegová, J. Kuchynka, T. Paleček, A. Slováková, M. Kamínek: Postižení srdce jako primární projev sarkoidózy	227
M. Sova, M. Novotný: Zátěží indukovaná bronchokonstrikce	235
J. Homolka: Za MUDr. Ing. Janem Křepelkou	239
Ediční plán SPP 2018	240

Rejstřík 77. ročníku

adenokarcinom 3/93, 3/104	bronchoalveolární lavážní tekutina 5/173
adjuvantní chemoterapie 3/93	bronchoskopie 6/216
ALK 4/155	bula 2/71
ALK translokace 6/222	cirkulující nádorové buňky 3/104
antifibroproliferativní léčba 5/190	crizotinib 4/155, 6/222
asthma bronchiale 4/135, 4/143, 5/194	cytokeratíny 3/104
běžná intersticiální pneumonie 3/110	dendritické buňky 1/19
biologická léčba 2/57, 5/177	diagnostika IPF 5/173
biomarker 4/143	diferenciální diagnostika 3/110
biopsie 5/173	dispenzarizace 6/209
bronchiální hyperreaktivita 6/235	doping 6/235
bronchiektázie 2/71, 3/110	drenáž hrudníku 4/160

- eliminace TBC 2/47
 endobronchiální chlopně 2/71
 environmentální rezervoáry 2/52
 eozinofilie 1/32
 eozinofilní granulocyty 1/19
 epidemiologická situace TBC v ČR 3/127
 epidemiologie CHOPN 1/37
 epidemiologie TBC na Slovensku 2/57
 exacerbace 1/32, 1/37, 5/190
 exacerbace asthma bronchiale 4/135
 extracelulární matrix 4/143
 FeNO 1/32
 FEV₁ 1/24, 1/37, 3/110
 GOLD 1/6, 1/10
 GvHD 2/71
 HIOK 6/209
 HRCT hrudníku 3/110
 hrudní empyém 4/160
 chirurgická léčba TBC 2/81
 CHOPN 1/3, 1/10, 1/14, 1/19, 1/24, 1/32,
 1/37, 3/110
 chromogranin A 6/209
 idiopatická plicní fibróza 3/110, 5/171,
 5/173, 5/177, 5/190
 IGRA testy 2/57
 imunodeficit 2/71
 incidence TBC 2/57
 inhalační kortikoidy 1/32
 intersticiální plicní proces 4/151
 intrapleurální fibrinolýza 4/160
 karcinoid plic 6/209
 karcinom plic 3/91, 6/216
 kardiostimulátor 6/227
 klasifikace CHOPN 1/37
 kortikoidy 5/184
 kortikoidy šetřící léky 5/177
 KRAS 3/93
 kryobiopsie 5/173
 latentní tuberkulózní infekce 2/57
 léčba astmatu 4/135
 léčba CHOPN 1/37
 léčba IPF 5/190
 léčba NSCLC 4/155
 makrofágy 1/19
 migranti 2/57
 mimoplicní postižení 5/177
 minimální reziduální onemocnění (MRD) 3/104
 miRNA 3/93
 morfometrie 3/104
 mozkové metastázy 6/222
 mRNA 3/93
Mycobacterium avium complex 2/52, 2/81
Mycobacterium kansasii 2/52, 2/81
Mycobacterium xenopi 2/52, 2/81
 mykobakteriízy 2/52
 nádorová heterogenita 6/222
 narrow band imaging 6/216
 neinvazivní ventilace 1/24, 4/131
 nintedanib 5/190
 notifikace TBC 2/49
 NSCLC 3/91, 3/93, 3/104, 4/143, 4/155
 obstrukční spánkové apnoe 1/24, 4/131
 obvyklá intersticiální pneumonie 5/173
 octreotidový scan 6/209
 patofyziologie CHOPN 1/37
 pedometr 1/14
 periostin 1/32, 4/143
 pirfenidon 5/190
 plicní nádor 6/216
 plicní rehabilitace 1/14
 plicní tuberkulóza 4/151
 počítačová tomografie s vysokým rozlišením
 5/173, 5/177
 pohybový trénink 1/14
 postulární stabilita 3/110
 predikce výskytu TBC 2/57
 prevence astmatu 4/135
 recidiva karcinoidu plic 6/209
 registr TBC 2/52, 3/127
 rehabilitace 1/37
 rizikové faktory astmatu 5/194
 sarkoidóza 5/177
 sarkoidóza srdce 6/227
 septovaný pleurální výpotek 4/160
 sonografie hrudníku 4/160
 TBC 2/47, 2/49, 2/57, 2/81, 3/127, 4/151
 TBC u dětí 2/57
 T-lymfocyty 1/19
 transplantace plic 6/207
 transplantace srdce 6/227
 tumor močového měchýře 4/151
 urogenitální tuberkulóza 4/151
 vimentín 3/104
 výběr kandidátů na LuTX 6/207
 výskyt TBC na Slovensku 2/49
 výskyt TBC ve světě 2/49
 zánět plic 1/19
 zánětlivé buňky 1/19
 zátěží indukovaná bronchokonstrikce 6/235