

ISSN 1213-810X
ČÍSLO 5

STUDIA

ŘÍJEN 2020
ROČNÍK 80

PNEUMOLOGICA
ET PHTHISEOLOGICA

Redakční rada

Šéfredaktor: Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.

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

Členové:

Prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.
Doc. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.
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.
MUDr. Milan Sova, Ph.D.
Doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.
Prof. MUDr. Ružena Tkáčová, DrSc.
Prof. 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 00 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

V. Bartoš: Intersticiální plicní procesy (IPP) – kam směřují?	183
J. Kufa, O. Fischer, P. Jakubec: Diagnostika lymfomů z pohledu pneumologa	185
L. Fila, A. Grandcourtová, A. Bílková, T. Doušová, P. Dřevínek: Ivacaftor u dospělých s cystickou fibrózou: plicní funkce a stav výživy během desetiletého sledování	193
M. Sova, S. Genzor, E. Sovova, A. Ghazal Asswad, S. Nadjarpour: Hladina adiponektinu a množství epikardiálního tuku u pacientů s obstrukční spánkovou apnoí	197
M. Džingozovová, K. Brat, J. Skříčková, Z. Merta, V. Dostálová, P. Dostál, V. Bartoš: Plicní alveolární proteinóza	203
I. Solovič, J. Švecová: Tuberkulóza je aj v čase covid-19 problémom, aktuálna situácia za rok 2019 v Európe a na Slovensku	213

Contents

V. Bartoš: Interstitial lung disease (ILD) – what next?	183
J. Kufa, O. Fischer, P. Jakubec: Diagnosing lymphoma: a pulmonologist's view	185
L. Fila, A. Grandcourtová, A. Bílková, T. Doušová, P. Dřevínek: Ivacaftor in adults with cystic fibrosis: a ten-year follow-up of lung function and nutritional status	193
M. Sova, S. Genzor, E. Sovova, A. Ghazal Asswad, S. Nadjarpour: Adiponectin level and epicardial fat thickness in patients with obstructive sleep apnoea	197
M. Džingozovová, K. Brat, J. Skříčková, Z. Merta, V. Dostálová, P. Dostál, V. Bartoš: Pulmonary alveolar proteinosis	203
I. Solovič, J. Švecová: Tuberculosis remains a problem in COVID-19 times: update on situation in Europe and Slovakia in 2019	213

Intersticiální plicní procesy (IPP) – kam směřují?

V. Bartoš

Plicní klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Intersticiální plicní procesy (IPP) jsou heterogenní skupinou plicních onemocnění, která v minulosti stávala v pozadí zájmu pneumologů. Tato situace se začala měnit zejména v posledních 20 letech, kdy se do rutinní každodenní lékařské praxe dostaly moderní zobrazovací vyšetřovací metody, zejména HRCT plic (high resolution computed tomography), moderní bioptické metody plic (např. videotorakoskopické operace, transbronchiální klíčkové biopsie, plicní kryobiopsie), moderní laboratorní metody (imunologické, genetické, biochemické...) a urychlila se globalizace medicíny. Tento stav umožnil bližší poznávání těchto zpravidla vzácných onemocnění. Ukázalo se, že incidence většiny těchto onemocnění v populacích je vyšší, nežli se v minulosti předpokládalo, a byl nastartován moderní výzkum, včetně provádění mezinárodních dvojité zaslepených studií u vzácných onemocnění. Výsledky z nich zpětně velmi ovlivnily pohled na řadu těchto chorob a přístup odborné veřejnosti k nim. I v oblasti IPP začala být aplikována medicína založená na důkazech. O řadě novinek v IPP právě pojednává toto číslo časopisu.

V naší republice byla diagnostika a léčba těchto chorob v minulosti soustředěna zejména na pneumologických klinikách a krajských pneumologických pracovištích, kde se této problematice věnovalo poměrně malé množství lékařů, zpravidla nadšenců do problematiky IPP. Vzhledem k potřebě změnit celkový pohled na IPP pneumology, potřebě rychlé aplikace přibývajících nových poznatků o IPP do praxe, umožnit přístup pacientům s IPP k moderní léčbě, ale i potřebě lepšího vzájemného vzdělávání, tito lidé, pod vedením paní profesorky Vašákové, v dubnu 2011 založili sekci pro intersticiální plicní procesy ČPFS (sekce pro IPP). Tato sekce se stala velmi aktivní sekci ČPFS, vypracovala velmi časně po svém založení národní standardy diagnostiky a léčby nejčastějších a nejzávažnějších IPP, které pravidelně aktualizuje na základě moderních poznatků výzkumu a mezinárodních doporučení. Velmi záhy byla ustanovena i centra pro diagnostiku a léčbu IPP v ČR. V těchto centrech jsou dostupné moderní diagnostické i terapeutické metody. Centra musí splňovat nejenom podmínky vybavení (jednotky intenzivní péče, standardní lůžka, ambulantní části, bronchologie,

funkční plicní diagnostika), ale zejména personální vybavení, včetně možnosti spolupráce s jinými odbornostmi a pořádání mezioborových seminářů. Tato centra byla akceptována i plátcí zdravotní péče, což umožnilo našim pacientům časný přístup i k moderní farmakoterapii, včetně antifibrotické léčby (často dříve, než daná léčba byla běžně dostupná i v západních evropských zemích). Bohužel ale i dnes nejsou tato centra v ČR rovnoměrně rozprostřena po celé republice a pacienti v některých oblastech ČR jsou odkázáni na delší cestování za touto péčí. Též se vždy nedaří časný záchyt IPP u pacientů, kdy jsou terapeutické možnosti pro pacienta nejlepší a kdy lze prognózu pacienta nejvíce ovlivnit. Sekce pro IPP se proto snaží popularizovat problematiku IPP, pořádá odborná setkání a přednášky na tato témata a snaží se upozorňovat i vzdělávat všechny pneumology v této problematice, protože problematika IPP by se měla v současnosti stát součástí každodenní diferenciální diagnostiky každého pneumologa. S narůstající incidencí a prevalencí jednotlivých IPP je velmi žádoucí, aby každý pneumolog měl dostatek znalostí a informací o této problematice a aby zejména věděl, které pacienty odesílat do center pro IPP.

Intersticiální plicní procesy (IPP), jak již bylo psáno, jsou heterogenní skupinou cca 200 chorob, které postihují plicní intersticiu/parenchym. Jejich klasifikace není jednoduchá a v čase se vyvíjí. Dochází též k zpřesňování definic jednotlivých chorob, a tím i k překlasifikování jednotlivých onemocnění u konkrétních pacientů. V současnosti je většinou akceptován mezinárodní konsenzus Americké hrudní společnosti (ATS) a Evropské respirační společnosti (ERS) z roku 2013, ve kterém proběhly některé změny oproti předchozím klasifikacím, např. v klasifikaci idiopatických intersticiálních pneumonií přibýly nové diagnózy, přesto lze v tomto systému nalézt řadu nedostatků a revize v průběhu doby budou nutné. Tento systém se snaží jednotlivé choroby rozdělit podle určitých klíčů, definic. Na druhou stranu probíhá v odborném světě diskuze o klinickém dělení, které by hledalo společné jmenovatele u různých skupin IPP, jež předurčují prognózu nemocných s IPP, a umožňovalo by optimálně jednoduchou a cílenou léčbu podle těchto markerů, nezávisle na klasifi-

kační diagnóze (např. fibrotizující/nefibrotizující IPP, zánětlivé/nezánětlivé IPP apod.)

Podobně, jak se vyvíjí názory na klasifikaci chorob, se vyvíjí názory na diagnostiku IPP. Je třeba si uvědomit, že diagnostické metody mají svá rizika a mohou pacienta nejenom poškodit, ale někdy i usmrtit. Rizikové metody, kam patří zejména bi-optické metody, by proto měl indikovat lékař specialista na IPP, optimálně po konsenzu s jinými odborníky na meziklinických seminářích. Navíc ne u každého pacienta je nutná přesná diagnostika IPP. Rozsah diagnostiky je vždy závislý na celkovém stavu pacienta, jeho funkčních limitacích, preferencích, ale i věku a očekávání pacienta i lékaře od léčby IPP, ale i možnostech, který typ léčby by byl pacient schopen absolvovat. V diagnostice IPP se do popředí dostávají sice moderní zobrazovací metody (HRCT plic, PET/CT, MRI apod.), bioptické metody, metody imunologické, genetické apod., nicméně základem v diagnostice stále zůstává velmi podrobná anamnéza, s cílem odhalit rizikové faktory pro vznik a průběh IPP, a stejně tak fyzikální vyšetření pacienta.

Léčba pacientů s IPP se též vyvíjí. Většina lékařů již nepochybuje o tom, že cílem k úspěchu je komplexní léčba pacienta s IPP, která zahrnuje jak farmakologické, tak nefarmakologické léčebné modality. Z nefarmakologických metod léčby má velký význam komplexní rehabilitační péče, včetně lázeňské péče, řádná péče o výživu pacientů, preventivní opatření v předcházení infekčních komplikací, včetně vakcinace, ale i indikace oxygenoterapie, pokud již pacient má rozvinou chronickou respirační insuficienci. U mladších pacientů s již pokročilými ireverzibilními formami IPP pak transplantace plic. O benefitu těchto metod pro pacienty s IPP hovoří řada odborných prací a klinických zkušeností, ale na rozsáhlé randomizované studie u pacientů s IPP stále čekáme. Naopak farmakologické metody jsou již zpravidla dobře opřeny o výsledky z mezinárodních studií. Základem farmakologické

léčby zánětlivých a granulomatózních IPP i dnes zůstává kortikoterapie, která se u pacientů s nedostatečným efektem této léčby velmi často kombinuje s ostatními immunosupresivními léky (např. s metotrexátem, azathioprimem, cyklofosfamidem, ale stále častěji i s mykofenolátem). U rezistentních forem, zejména u sarkoidózy, se využívá pozitivního efektu biologické léčby preparáty ze skupiny antiTNF alfa či rituximabu. U primárně fibrotizujících IPP se využívá léčba antifibrotiky, u nás dostupné preparáty obsahující pirfenidon a nintedanib. Tyto preparáty byly primárně schváleny a užívány k léčbě pacientů s nepokročilou formou idiopatické plicní fibrózy (IPF) (v naší republice používané v léčbě již od roku 2011). U pacientů s IPF tyto preparáty prokázaly pozitivní efekt na omezení poklesu plicních funkcí a zlepšení přžívání nemocných. V čase postupně dochází k úpravě indikačních kritérií, ale i kritérií při samotné léčbě těmito preparáty na základě narůstajících poznatků o této léčbě. Nově byl prokázán efekt těchto léků i u ostatních fibrotizujících IPP (např. chronické fibrotizující hypersenzitivní pneumonitidy, IPP při systémových onemocněních pojiva, NSIP...), kde selhala terapie standardními immunosupresivními léky (např. studie Inbuild, Senscis). A i u těchto pacientů tato léčba již může být v ČR podávána (zatím po souhlasu revizního lékaře na paragraf 16). Léčba těmito moderními antifibrotickými preparáty je vázána na centra IPP.

Moderní diagnostické, ale i terapeutické možnosti u IPP vedly a budou vést k vyššímu zachytu těchto onemocnění (někdy i sekundární zachyt, např. u screeningu jiných plicních chorob, např. karcinomu plic) a incidence a prevalence (i díky efektivní léčbě) těchto chorob bude stoupat. Prognóza řady pacientů s IPP je velmi závislá na časném stanovení diagnózy a časném odeslání pacienta do centra pro IPP, k čemuž je nutná dobrá spolupráce mezi lékaři a dobré znalosti lékařů o této problematice.

Diagnostika lymfomů z pohledu pneumologa

J. Kufa, O. Fischer, P. Jakubec

Klinika plicních nemocí a TBC, FN a LF UP, Olomouc

SUMMARY

Diagnosing lymphoma: a pulmonologist's view

The review describes the role of pulmonologists in diagnosing lymphoma. In common clinical practice, pulmonologists are confronted with various chest pathologies and their clinical manifestations. Some of these pathologies and manifestations may have something in common, namely lymphoma or another lymphoproliferative disorder. The right diagnosis requires multidisciplinary cooperation with radiologists, hemato-oncologists, pathologists and, in some cases, even with surgeons. Early and accurate diagnosis is absolutely crucial, particularly in case of hemato-oncological diseases. Subsequent tailored cancer treatment is the full responsibility of hemato-oncologists. Also presented is a group 18 patients diagnosed with lymphoma at our department in 2019.

Keywords: lymphoma, lymphoproliferative disorder, diagnosis, pulmonologist

SOUHRN

Následující přehledové sdělení popisuje roli pneumologa v diagnostice lymfomu. V běžné klinické praxi je plicní lékař konfrontován s rozličnými patologickými hrudními procesy a jejich klinickými projevy, některé z těchto procesů a příznaků mohou mít společného jmenovatele, a to je lymfom či jiné lymfoproliferativní onemocnění. Ke správné diagnóze je nezbytná mezioborová spolupráce s radiologem, hematookologem, patologem a v některých případech i s chirurgem. Zcela zásadní je časná a přesná diagnóza, která je v případě hematookologických onemocnění rozhodující. Následná cílená protinádorová terapie spadá plně do rukou hematookologa. Dále je prezentován soubor osmnácti pacientů, u nichž byl diagnostikován lymfom na naší klinice v průběhu roku 2019.

Klíčová slova: lymfom, lymfoproliferativní onemocnění, diagnostika, pneumolog

ÚVOD

Lymfoproliferativní nemoci zahrnují lymfatickou leukémii (chronickou, akutní), lymfomy, nomenklaturně klinicky velmi odlišný myelom a některé další vzácné nozologické jednotky. Klasifikace lymfomů je složitá, dříve se užívala klasifikace REAL (revidovaná evropsko-americká lymfomová klasifikace), v dnešní době se používá klasifikace WHO, která vychází z dřívější klasifikace, navíc zohledňuje genetické aspekty těchto nádorů. Základním dělením lymfomů je dělení na Hodgkinův lymfom (HL) a non-Hodgkinův lymfom (NHL). Podle původu dělíme tyto nádory na B a T-lymfomy, podle zralosti na prekursorové a zralé nádory, podle předpokládané léčebné odpovědi na indolentní a agresivní formy [1].

Incidence lymfomů je v počtu všech malignit poměrně významná, v posledních letech dochází ke zvyšování incidence a prevalence těchto onemocnění. Současně díky novým modalitám léčby do-

chází k poklesu úmrtnosti. Zvýšená incidence je dáвана do souvislosti se stárnoucí populací a také se zvyšujícím se množstvím imunosuprimovaných jedinců. Prevalence lymfomů v ČR je dle dat ÚZIS kolem 11 000 lidí, roční incidence představuje kolem 2 500 nových případů. Incidence Hodgkinova lymfomu (HL) je 2,7/100 000 obyvatel, pro non-Hodgkinův lymfom (NHL) je incidence 13,9 na 100 000 obyvatel, pro mnohočetný myelom (MM) to je 5,8 na 100 000 obyvatel [2]. Podrobněji viz tab. 1.

Lymfomem mediastina a nitrohruďních lymfatických uzlin bylo dle dat NOR (ÚZIS) postiženo za období 2005–2015 celkem 1 036 pacientů, což odpovídá přibližně 100 nově diagnostikovaným případům za rok. Incidence odpovídá přibližně 1 na 100 000 obyvatel, úmrtnost kolem 0,3 na 100 000 obyvatel. Lymfomy mediastina se podílejí z 30 % na počtu všech nádorů mediastina. Mezi další nádory mediastina patří novotvary srdce, nádory pojivové tkáně (sarkomy), nádory periferních nervů, brzlíku a germinální nádory [3].

V plicním lékařství se můžeme setkat s různými patomorfologickými obrazy, které jsou reakcí na různé podněty, jejich etiologie nemusí být zcela jasná a mohou doprovázet jiné patologické jednotky. Uvedme např. plicní lymfoidní hyperplazii, lymfocytární intersticiální pneumonii (LIP), folikulární bronchiolitidu, Castelmanovu chorobu (hyperplazii cév a folikulů lymfatických uzlin). Mediastinum a plíce mohou být postiženy různými typy lymfomů, do jednotky primárně plicních lymfomů patří zejména plicní MALT (mucose-associated lymphoid tissue) lymfom, do skupiny primárních mediastinálních lymfomů pak primární mediastinální (velkobuněčný) B-lymfom (PMBL) a mediastinální gray-zone lymfom (MGZL) [4].

Nemocní s dosud nediodagnostikovaným lymfoproliferativním procesem přicházejí do kontaktu s plicním lékařem pro respirační symptomy, radiologický nálezn nebo pro kombinaci obou. K vyšetření bývají odesíláni praktickým lékařem, nezřídka i jinými specialisty (např. internistou, neurologem apod.).

Příznaky bývají nespecifické, nejčastěji se jedná o zvýšené teploty, pocení, nechutenství, váhový úbytek, únavu i nevykonnost. Termín B-symptomy zahrnuje profuzní pocení zejména v nočních hodinách, horečky neinfekčního původu a/nebo váhový úbytek o více jak 10 % hmotnosti za dobu 6 měsíců. Jejich přítomnost či nepřítomnost je jedním z prognostických ukazatelů [5]. Ze specifických hrudních příznaků uvedme kašel, dušnost, bolest na hrudi, hemoptýzu, mediastinální syndromy. Přední mediastinální syndrom bývá často provázený syndromem horní duté žíly, projevuje se otokem obličeje a krku, rozšířením žil, bolestmi hlavy a někdy i epistaxií. Střední mediastinální syndrom se projevuje respiračními potížemi (dušnost, kašel, chrapt, stridor) při postižení velkých dýchacích cest. Zadní mediastinální syndrom se projevuje neurologickou symptomatikou při postižení páteře, míchy a nervových struktur vycházejících z páteře. Difuzní mediastinální syndrom představuje sdružené projevy při difuzním postižení mediastina [6].

V České republice je péče o nemocné s lymfomem uskutečňována v hematologických centrech. Pravidelně vychází aktualizovaný soubor Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy (poslední X. vydání, srpen 2018), ve kterých se skupina autorů zabývá stagingem, diagnostickými postupy, prognostickými skórovacími systémy a terapeutickými modalitami u nemocných s různými typy lymfomů [7]. V publikaci jsou dále uvedeny možnosti sledování nemocných po léčbě, komplikace léčby, možnosti paliativní terapie. V publikaci jsou mimo jiné uvedeny kontaktní údaje na centra intenzivní hematologické péče pro dospělé (CIHP) (VFN Praha, FNKV Praha, FN Hradec Králové, FN Plzeň, FN Brno, FN Olomouc), referenční pracoviště patologie (FN Motol, FN Plzeň, FN Hradec Králové, VFN Praha, FN Olomouc, FN Brno, FNKV Praha) a centra poskytující komplexní péči, včetně transplantací, dětem a dospívajícím (FN Motol, FN Brno). V roce 2005 vznikla svépomocná patientská skupina LYMFOM HELP, z. s., která sdružuje, radí a pomáhá nemocným a jejich blízkým [8].

DIAGNOSTICKÉ MOŽNOSTI Z POHLEDU PNEUMOLOGA

Anamnéza

Léty prověřené dogma, že správně odebraná anamnéza a fyzikální vyšetření se podílí až ze 70 % na stanovení správné diagnózy, platí i v dnešní moderní době širokospektrálních laboratorních a přístrojových možností. Ptáme se na příznaky typické pro respirační onemocnění (dušnost, kašel, bolesti na hrudi), nezapomínáme ani na symptomy mimoplicní. Cílené dotazy směřují na teploty, noční pocení, únavu a váhový úbytek. Snažíme se pokládat dotazy formou otevřených otázek, nevkládáme do úst nemocného slova, která chceme slyšet sami. Důležité je nezapomínat na další onemocnění, proběhlé operace, rodinnou zátěž, farmakologickou, sociální, pracovní anamnézu, volnočasové

Tabulka 1: Statistická data lymfomů v ČR v roce 2016 (zdroj dat: NOR ČR)

Dg.	Muži				Ženy			
	Počet případů	Incidence (počet případů na 100 000 mužů)	Počet úmrtí	Mortalita (počet případů na 100 000 mužů)	Počet případů	Incidence (počet případů na 100 000 žen)	Počet úmrtí	Mortalita (počet případů na 100 000 žen)
HL	152	2,9	22	0,4	132	2,5	24	0,4
NHL	779	15,0	305	5,9	733	13,6	260	4,8
MM	312	6,0	204	3,9	305	5,7	183	3,4
Celkem	1 243		531		1 170		467	

aktivity a eventuální nadužívání škodlivých látek. Kvalitní anamnéza nám dává dobrý obraz o nemoci a také základní přehled o člověku samém, který vyhledal naši péči kvůli potížím. Při prvním kontaktu s nemocným působíme na nemocného efektem dobrého prvního dojmu, budujeme vztah důvěry pacient – lékař raději ve formě partnerské než paternalistické. Během rozhovoru a pozorování nemocného určujeme výkonnostní status (performance status) podle ECOG nebo podle Karnofského [9].

Fyzikální vyšetření

Fyzikálně vyšetřujeme nemocného zvykle prope-
deuticky „a capite ad pedes“ pravidlem 5P (pohled, poslech, pohmat, poklep, v některých případech i vyšetření per rectum). Zvláštní zřetel v případě suspekce na lymfomové onemocnění klademe na vyšetření uzlin krku, podpaží, třísel, dále nezapomínáme na vyšetření jater a sleziny [10,11]. Pečlivé vyšetření hrudníku a krku je samozřejmostí, včetně sledování eventuálních příznaků syndromu horní duté žíly.

Laboratorní metody

a) Hematologické vyšetřovací metody

Nezákladnější metodou v hematologii je vyšetření krevního obrazu, včetně diferenciálního rozpočtu bílých krvinek, v případě podezření na hematologické onemocnění je metodou volby manuální zhodnocení diferenciálu před vyšetřením průtokovou cytometrií. V krevním obraze si všímáme abnormalit bílé, červené a destičkové řady [12]. Z dalších hematologických testů je vyšetření sedimentace krve, kterou odečítáme po jedné a po dvou hodinách. Tato levná vyšetřovací metoda je dobrým senzitivním, ale málo specifickým markerem zánětlivých a nádorových onemocnění. Sedimentace se dnes prakticky nevyšetřuje.

b) Biochemické vyšetřovací metody

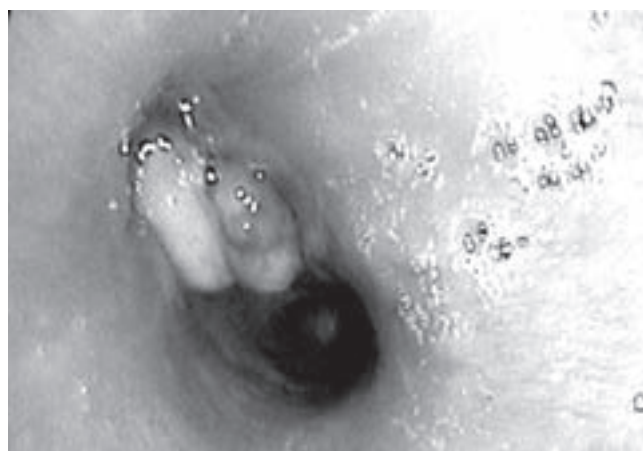
K základním biochemickým metodám patří stanovení koncentrace základních iontů, osmolality, dále vyšetření acidobazické rovnováhy, glykemie. Také vyšetřujeme funkci ledvin (urea, kreatinin, clearance kreatininu) a funkci jater (AST, ALT, ALP, GGT, bilirubin). Dále vyšetřujeme známky zánětu, nejčastěji pomocí CRP (C-reaktivní protein) – jedná se o protein akutní fáze, bývá zvýšen u bakteriálních infekcí, koreluje s tíží infekce, nicméně jeho zvýšení může doprovázet nádorová či jiná systémová onemocnění. Biochemicky vyšetřujeme koncentraci celkové bílkoviny, k bližšímu vyšetření bílkovin používáme elektroforézu, včetně imunofixačního vyšetření, dále můžeme vyšetřovat tzv. lehké řetězce imunoglobulinů (lambda a kappa), včetně stanovení jejich poměru. V případě nitrohrudních patologií suspektních z malignity provádíme odběr onkomarkerů, zejména proGRP, NSE, Ca 125, CYFRA 21-1, SCCA, CEA. Při podezření na

lymfoproliferaci vyšetřujeme navíc thymidinkinázu, beta-2-mikroglobulin, paraprotein. Mezi další patří LDH (laktát dehydrogenáza), jehož hladina u některých typů lymfomů odráží aktivitu nemoci. V rámci diferenciální diagnostiky pomýšlíme i na možnost sarkoidózy, z vyšetřovacích metod používáme vyšetření tzv. seromarkerů sarkoidózy (SACE,

Obrázek 1: Endobronchiální nález. Granulace a povrchové nekrózy obturující ascendentní větev levého horního bronchu.

Dg.: HL – nodulární skleróza

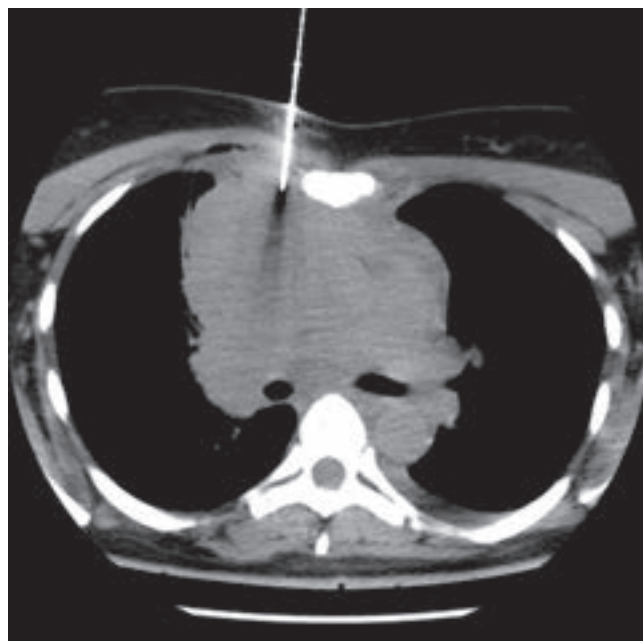
Zdroj: Bronchoskopické pracoviště plicní kliniky FN OL



Obrázek 2: Transparietální punkce pod CT patologické mediastinální masy.

Dg: NHL – primární mediastinální velkobuněčný lymfom

Zdroj: Bronchoskopické pracoviště plicní kliniky a radiologická klinika FN OL



neopterin, solubilní receptor interleukinu 2), vyšetření koncentrace vápníku v periferní krvi a vyšetření kalciurie z 24 h. sběru moči [13].

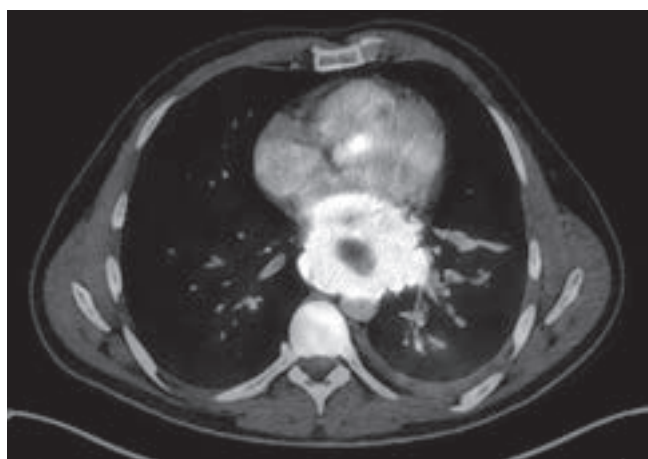
c) Imunologické vyšetřovací metody

Z imunologických metod je možné imunofenotypizační vyšetření s využitím tzv. CD znaků. Při podezření na hematologickou malignitu v pneumologii používáme imunofenotypizační vyšetření pleurálních výpotků nebo bronchoalveolární lavážní tekutiny (BALt). Při podezření na TBC je vhodný IGRA test a kožní tuberkulinový test Mantoux. V případě širší diagnostiky pátráme po abnormalitách v humorální a buněčné imunitě. Při suspekci na sarkoidózu vyšetřujeme BALt, pro sarkoidózu je patognomické zvýšení počtu lymfocytů

Obrázek 3: PET/CT hrudníku

Dg: NHL – anaplastický velkobuněčný T-lymfom (T-ALCL)

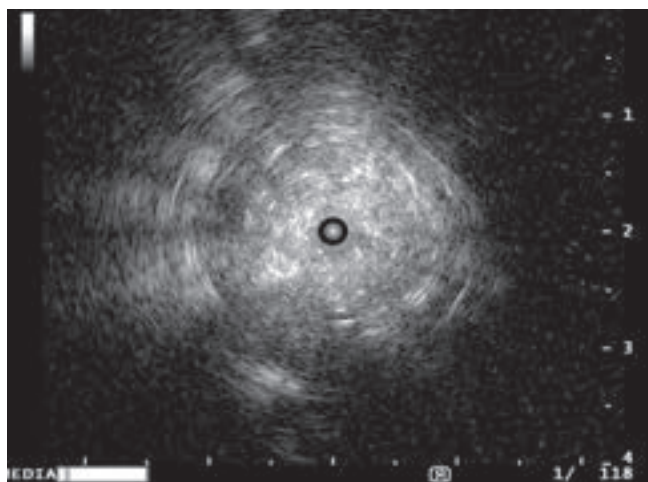
Zdroj: Klinika nukleární medicíny FN OL



Obrázek 4: Bronchoskopická biopsie pomocí REBUS

Dg: MALT lymfom

Zdroj: Bronchoskopické pracoviště plicní kliniky FN OL



z celkového počtu buněk (tzv. lymfocytární alveolitida) a vysoký imunoregulační index (tzv. IRI – poměr CD4/CD8 lymfocytů) [13].

d) Zobrazovací vyšetřovací metody

Radiologické metody představují neodmyslitelnou složku diagnostického algoritmu. Jejich role je pomocně diagnostická – zúžení diagnostického okruhu a staging u maligních jednotek. Základní zobrazovací metodou plicního lékařství je skiografické vyšetření hrudníku [14]. Radiologicky popisujeme zastínění (kondenzace, atelektáza, difuzní procesy, solitární/vícečetné uzly a masy), dále popisujeme vzhled mediastina, plicních hilů, pleury, bránice a hrudní stěny [14]. Z dalších běžně dostupných metod používáme ultrasonografii [15], která slouží nejen k přehledové diagnostice patologických procesů hrudníku, ale také k navigované diagnostice (pleurální punkce, cílená biopsie pod sonografickou kontrolou, EBUS, REBUS). Významná je role zejména CT/HRCT a PET/CT [16,17]. Primárně plicní MALT lymfom má zpravidla obraz opacit či konsolidace v peribronchovaskulární distribuci, může a nemusí být přítomna hilová a mediastinální lymfadenopatie [17,18]. Méně než 10 % MALT lymfomů vytváří retikulonodulární obraz. Významným rysem, který může nasměrovat radiologickou diagnózu lymfoproliferativním směrem při jinak klasickém obrazu plicního tumoru, je zachování air bronchogramu – až 50 % případů [16]. Léze bývají až v 77 % případů vícečetné či oboustranné [15]. Obraz MALT lymfomu může imitovat vzácná nodulární lymfoidní hyperplazie, kterou na CT skenech nacházíme nejčastěji jako 2–4 cm velké solitární, méně často vícečetné noduly, vzácně s kavitací nebo doprovázející lymfadenopatií [19]. Nápomocné může být v tomto PET/CT, kdy nodulární hyperplazie zpravidla nevykazuje žádnou či jen mírně zvýšenou akumulaci 18F-glukózy, oproti některým jiným typům lymfomů [18]. Mediastinální lymfomy jsou charakteristické obrazem patologicky zvětšených lymfatických uzlin (více než 15 mm v krátké ose), často splývajících do paketů. U lymfomů mediastina se relativně méně často, oproti karcinomům, vyskytuje klasický syndrom horní duté žíly. Obraz retikulonodulací a lymfadenopatie se vyskytuje při vzácné multicentrické Castlemannově chorobě [20]. Opacity mléčného skla, zvláště v malém rozsahu, jsou málo specifické, hojněji se vyskytují při lymfocytární intersticiální pneumonitidě spolu s rozšířením intersticiálního sept v perilymfatické distribuci, nebo drobné noduly pod 10 mm šířky a peribronchovaskulární ztlustění [21]. Málo specifický je též menší pleurální výpotek. Primární efuzní lymfom pleury, manifestující se jen jako pleurální výpotek, je pak raritní jednotka a může postihnout i jiné serózní blány [22]. Vzácná lymfomatoidní granulomatóza se pak manifestuje jako bilaterální noduly až masy s predominancí v bazálních partiích plic a peribronchovaskulární distribucí [22]. Léze mohou migrovat či

kavitovat. Z nemaligních jednotek zmiňme alespoň folikulární bronchiolitidu s obrazem air-trappingu při postižení malých dýchacích cest, obrazem tree-in-bud a drobnými noduly do 3 mm v průměru [23].

e) Mikromorfologická diagnostika

Z diagnostických metod volíme nejméně zatěžující metodu pro pacienta, nutný je odběr dostatečného množství materiálu. Punkční metody, při kterých provádíme pouze odběr na cytologické vyšetření (např. FNAB), jsou při podezření na lymfom zcela nevhodné. V první řadě pátráme po zvětšených periferních uzlinách (v axile, v tříselech, na krku), v případě hmatné a přístupné zvětšené uzliny je nejvhodnější její exstirpace s následným mikromorfologickým vyšetřením, včetně využití imunohistochemie. V případě nepřítomnosti periferní lymfadenopatie a přítomnosti mediastinální masy využíváme metody navigovaných biopsií přes hrudní stěnu (transparietální punkce pod USG nebo CT kontrolou), odběr provádí pneumolog nebo radiolog znalý v dané diagnostické technice. Mimo tyto transparietální bioptické metody používáme k diagnostice nitrohručních patologií celou řadu vyšetřovacích modalit diagnostické bronchoskopie, zejména v případě infiltrace plicní tkáně, dále v případě přítomnosti nádorové masy sousedící, event. infiltrující tracheobronchiální strom. Jedná se o metody pod kontrolou USG (lineární endobronchiální USG, tzv. EBUS, nebo radiální endobronchiální USG, tzv. REBUS), transbronchiální punkce (TBNA – transbronchialní jehlová aspirace) [24]. Při infiltrativních postiženích plic můžeme využít zejména metod vyšetření bronchoalveolární tekutiny (BALt), získané bronchoalveolární laváží (BAL) s event. imunofenotypizačním vyšetřením. Tkáňovou biopsii provádíme pomocí klíškových (forceps) metod, a to formou excize nebo transbronchiální biopsie pod skiaskopickou kontrolou (C rameno). V poslední době je využívána metoda transbronchiální biopsie mrazící sondou, tzv. kryobiopsie [24]. V případech obtížně přístupné patologické formace nebo při neúspěšné méně invazivní diagnostice přistupujeme k diagnostice chirurgické, a to metodou mediastinoskopie nebo VATS (videoasistované torakoskopie).

VÝSLEDKY

Na naší plicní klinice bylo v roce 2019 celkem diagnostikováno 18 pacientů s maligním onemocněním lymfatické tkáně (podrobněji viz tab. 2). K diagnóze jsme nejčastěji dospěli transparietální punkcí pod CT nebo USG (7×), dále exstirpační periferní lymfatické uzliny (4×), bronchoskopicky s histologickou verifikací (4×), chirurgickými metodami (mediastinoskopie 1×, parasternální mediastinotomie 1×). U jednoho nemocného jsme stanovili recidivu lymfomu pomocí imunofenotypizace pleurálního výpotku. U jednoho pacienta byla diagnóza

stanovená post mortem patologicko-anatomickou pitvou, jednalo se o nemocného s hypereozinofilním paraneoplastickým syndromem, jehož průběh byl natolik fulminantní, že diagnostika intra vitam nebyla možná. U některých pacientů jsme použili kombinaci více diagnostických metod, a to zejména v případě nedostatečného množství získaného materiálu, nebo pochybností o diagnóze (např. kombinace bronchoskopie a exstirpace uzliny apod.). Z maligních procesů se jednalo nejčastěji o B-lymfomy. V souboru nemocných byl přítomen Hodgkinův lymfom 6×, difuzní velkobuněčný B-lymfom 4×, primární mediastinální velkobuněčný B-lymfom 2×, MALT lymfom 1×, lymfom z plášťových buněk 1×, mnohočetný myelom 1×. Ve třech případech byl diagnostikován agresivní T-lymfom (anaplastický velkobuněčný T-lymfom 2×, T-lymfoblastický lymfom mediastina 1×). Mimo maligní procesy jsme diagnostikovali i jeden vzácný případ EBV mukokutánního vředu u imunosuprimované pacientky se sarkoidózou. Věk nemocných v době diagnózy HL a NHL odpovídal všeobecným populačním číslům incidence. Pacienti k nám byli odesláni k diagnostice pro nově zachycené radiologické nebo klinické projevy, nejčastěji od ambulantních odborníků (praktický lékař, internista, pneumolog) nebo cestou urgentního příjmu. Mezi nejčastější plicní projevy patřil kašel, dušnost, bolesti na hrudi, hemoptýza. Z mimoplicních příznaků se jednalo nejčastěji o rozličné paraneoplastické projevy (B-symptomy, paraneoplastické exantémy, hyper-eosinofilie a další). U dvou pacientů jsme museli dočasně zavést stent do trachey pro riziko sufokace při útlaku velkých dýchacích cest. Po stanovení definitivní diagnózy byli nemocní referováni hematologickému pracovišti naší fakultní nemocnice. Léčba pacientů byla takzvaně personalizovaná dle histologických nálezů, rizikových faktorů a pokročilosti onemocnění. Nejčastěji se jednalo o různé chemoterapeutické či imuno-chemoterapeutické režimy. Radioterapie byla taktéž jednou z modalit léčby, ať už se záměrem paliativním nebo radikálním v rámci konsolidace terapie. U třech pacientů byla provedena konsolidační autologní transplantace kmenových buněk (ASCT). U některých pacientů léčba stále probíhá.

DISKUZE

Pneumolog se setkává s nemocným na **počátku onemocnění**, tedy v rámci diagnostiky mediastinálních, pleurálních a plicních procesů. Diferenciálně diagnosticky musíme odlišit celou řadu patologických procesů, mimo lymfoproliferativní onemocnění nejčastěji plicní karcinom, sarkoidózu, TBC, mykobakteriózu nebo pneumonii. V široké diagnostice nesmíme opomenout méně častá onemocnění, jako je Castelmanova nemoc, lymfadenopatie v rámci HIV apod. V případě plicní infiltrace nebo výpotků pomýšlíme i na nepřilíši častou, ale možnou **nádo-**

rovou infiltraci lymfomem/leukémií, k diagnostice využíváme možnosti imunofenotypizačního vyšetření BALt nebo pleurálního výpotku pomocí průtokové cytometrie [25]. Plicní lékař se dále setkává s nemocnými s již diagnostikovaným a/nebo léčeným lymfoproliferativním onemocněním, kteří mají de novo pneumologické klinické a/nebo radiologické příznaky. Setkáváme se s **pneumotoxicitou léků**, způsobujících tzv. cytostatickou plíci (např. bleomycin, metothrexát, cyklofosamid) [26]. K diagnostice využíváme funkční vyšetření (vyšetření statických, dynamických plicních parametrů a plicní difuze) a HRCT plic, v případě diagnostických rozpaků můžeme provést histomorfologickou diagnostiku pomocí biopsie plicní tkáně a vyšetření BALt. Polékové postižení plic je diagnó-

za per exclusionem, po vyloučení všech jiných možných příčin. Nemocní s lymfomem patří do skupiny immunosuprimovaných pacientů, kteří mají podlomenu imunitu na podkladě samotného onemocnění a/nebo probíhající léčby (chemoterapie, biologická léčba, radioterapie apod.). Tito pacienti mívají sklon k **infekčním onemocněním**, která se mohou projevit pneumoniemi. Klinické a radiologické obrazy mohou být pestré a proměnlivé. Mimo klasické patogeny musíme pomýšlet na možnost infekcí oportunními patogeny. Z virů jmenujme např. herpesviry (HSV, VZV, CMV), z bakterií např. nokardie, mykobakterie, z parazitárních onemocnění např. *Toxoplasma gondii*, z mykotických agens vzmomejme *Pneumocystis jiroveci*, *Candida* spp., *Aspergillus* spp., zygomycety apod. [27]. Léčba těch-

Tabulka 2: Soubor pacientů

Věk	Diagnostická metoda	Histomorfologická diagnóza	Hematoonkologická terapie
38	exstirpace periferní uzliny	HL – smíšená buněčnost	chemoterapie
26	TPP pod CT	HL – nodulární skleróza	chemoterapie, protonová konsolidační RT
78	TPP pod CT, trepanobiopsie	Solitární plazmocytom, mnohočetný myelom	bortezomib + dexamethazon, paliativní RT
33	TPP pod CT	NHL – primární mediastinální velkobuněčný B-lymfom	imunochemoterapie, protonová konsolidační RT
40	BSK, exstirpace periferní uzliny	NHL – anaplastický velkobuněčný T-lymfom (T-ALCL)	imunochemoterapie, autologní transplantace (ASCT)
85	BSK	NHL – difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)	imunochemoterapie
78	imunofenotypizace výpotku	NHL – difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)	symptomatická léčba
41	exstirpace uzliny	HL – nodulární skleróza	imunochemoterapie, konsolidační radioterapie
32	exstirpace periferní uzliny, BSK	HL – nodulární skleróza	chemoterapie
44	BSK, TPP pod CT	NHL – primární mediastinální velkobuněčný B-lymfom	imunochemoterapie
29	TPP pod USG	NHL – difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)	imunochemoterapie, autologní transplantace (ASCT)
76	BSK	NHL – extranodální lymfom z marginální zóny slizniční lymfoidní tkáně (MALT)	imunochemoterapie
70	patologicko-anatomická pitva	NHL – anaplastický velkobuněčný T-lymfom (T-ALCL)	
73	TPP pod CT	NHL – T-lymfoblastický lymfom s postižením mediastina (T-LBL)	chemoterapie, konsolidační RT
26	TPP pod CT	HL – nodulární skleróza	chemoterapie
30	mediastinoskopie	HL – smíšená buněčnost	chemoterapie
68	parasternální mediastinotomie	NHL – difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)	imunochemoterapie
55	BSK, trepanobiopsie	NHL – lymfom z plášťových buněk (MCL)	imunochemoterapie, autologní transplantace (ASCT)

to pacientů je diametrálně odlišná od léčby, kterou používáme u běžné populace. V případě **útlaku hlavních dýchacích cest** s rozvíjející se a/nebo hrozící respirační insuficiencí jsou indikovány metody intervenční bronchologie, nejčastěji zavedení tracheálního, eventuálně tracheobronchiálního stentu. Při cílené protinádorové léčbě dochází ke zmenšování nádorové masy, v tomto případě může docházet k malpozici a migraci stentu v dýchacích cestách, v těchto případech plánujeme extrakci stentu.

Jsou popisovány i případy koincidence lymfomu a sarkoidózy. Tzv. sarkoidóza-lymfom syndrom byl poprvé popsán v 90. letech Brinckerem, etiopatogenetické vztahy tohoto syndromu však nejsou zcela jasné. Sarkoidóza může v některých případech lymfomu předcházet, nebo se může projevit de novo po léčbě lymfomu. Mikromorfologicky rozlišujeme granulomy sarkoidového typu a granulomy jiné morfologie, např. granulomy kolem cizích těles, infekční granulomy – při TBC, toxoplazmóze apod. [28]. V případě extenzivní granulomatózní reakce může dojít až k patomorfologickému zastínění nádorového procesu a možnosti záměny granulomatóza/lymfom [29]. Záměna lymfomu za sarkoidózu eventuálně jinou diagnózu může být pro nemocného zcela fatální.

Terapie lymfomů přesahuje rámec tohoto sdělení. Léčba je protokolární, všeobecně se odvíjí od histologického typu nádoru, rozsahu onemocnění, rizikosti choroby a celkového výkonnostního stavu nemocného. Základem léčby je immuno-chemoterapie, radioterapie bývá využívána za účelem paliativním nebo konsolidačním po podané systémové terapii. U některých typů nádorů bývá indikována autologní transplantace kmenových buněk, v některých případech i alogenní transplantace. V onkologii je jednoznačným trendem léčba individualizovaná na molekulárně-genetické znaky nádoru (tzv. precizní onkologie) a dále zaměřená na samotného nemocného (personalizovaná onkologie) [30]. V preklinickém výzkumu a klinické praxi dochází k implementaci nových postupů a ke zdokonalování stávajících postupů. Uvedme např. monoklonální protilátky (rituximab, tafasimab, ublituximab), konjugované monoklonální protilátky (brentuximab vedotin), bispecifické protilátky (blinatumab), inhibitory tyrozinkinázy (irbutinib), checkpoint inhibitory (nivolumab, pembrolizumab, avelumab) [31]. Novinkou léčby některých lymfomů je tzv. terapie CAR-T lymfocyty. Jedná se o léčbu pomocí T-lymfocytů modifikovaných chimérickým antigenním receptorem s využitím metod genového inženýrství [32].

ZÁVĚR

Zdá se, že incidence lymfoproliferativních onemocnění po předchozí stoupající tendenci dosáhla kulminace. Známe rizikové faktory – stárnoucí po-

pulace, přibývající množství imunosuprimovaných, viry (EBV, CMV), vlivy záření a některých chemických látek. Některé typy maligních lymfomů se vyskytují častěji u mladší populace (např. HL) a některé u starší populace (NHL). Klinické i zobrazovací nálezy mohou být rozmanité s nutností široké diferenciální diagnostické rozvahy. Diagnostiku bychom neměli zbytečně oddalovat, metody cytologické jsou v diagnostice maligních lymfomů zcela nevhodné. Na prvním místě je chirurgická exstirpace zvětšené periferní lymfatické uzliny, pakliže není přítomna periferní lymfadenopatie, přistupujeme k jiným diagnostickým modalitám – např. transparietální punkce s využitím zobrazovacích metod (CT, USG), bronchoskopické vyšetření apod. V případě diagnostického nezdaru je nutno přistoupit k chirurgické diagnostice (VATS, VTS, mediastinoskopie, parasternální mediastinotomie apod.). Samozřejmostí je stále dostupnější PET/CT, pomocí kterého posuzujeme pokročilost onemocnění. Následná cílená protinádorová terapie je plně v rukou hematooonkologa.

POUŽITÉ ZKRATKY

AST	– aspartátaminotransferáza
ALT	– alaninaminotransferáza
ASCT	– autologní transplantace kmenových buněk
BAL	– bronchoalveolární laváž
BALT	– bronchoalveolární lavážní tekutina
Ca 125	– carbohydrate antigen 125
CAR-T lymfocyty	– chimérický antigenní receptor T-lymfocytů
CD	– cluster of differentiations
CEA	– karcinoembryonální antigen
CIHP	– centra intenzivní hematologické péče pro dospělé
CMV	– cytomegalovirus
CYFRA 21-1	– fragmenty cytokeratinu 19
DLBCL	– difuzní velkobuněčný B-lymfom
EBUS	– endoskopická bronchiální ultrasonografie
EBV	– Epstein-Barrové virus
FNAB	– fine needle aspiration biopsy, tenkojehlová biopsie
GGT	– gamaglutamyltransferáza
HIV	– human imunodeficiency virus
HL	– Hodgkinův lymfom
HRCT	– high resolution computer tomografie
HSV	– herpes simplex virus
IGRA	– interferon gama release assays
LDH	– laktátdehydrogenáza
MALTOM	– extranodální lymfom z marginální zóny slizniční lymfoidní tkáně

MCL	– lymfom z pláštových buněk
MM	– mnohočetný myelom
NHL	– non-Hodgkinův lymfom
NOR	– národní onkologický registr
NSE	– neurospecifická enoláza
PET/CT	– pozitronová emisní tomografie/počítačová tomografie
proGRP	– pro-gastrin releasing protein
REBUS	– radiální endoskopická bronchiální ultrasonografie
SACE	– sérový angiotensin konvertující enzym
SCCA	– squamous cell carcinoma antigen
T-ALCL	– anaplastický velkobuněčný T-lymfom
T-LBL	– T-lymfoblastický lymfom s postižením mediastina
TPP	– transparietální punkce
USG	– ultrasonografie
ÚZIS	– Ústav zdravotnických informací a statistiky
VATS	– video asistovaná torakoskopie
VTS	– video torakoskopie
VZV	– varicella zoster virus
WHO	– Světová zdravotnická organizace

LITERATURA

- Sverdlow SH et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127(20):2375–2390.
- Ústav zdravotnické informatiky a statistiky. Novotvary ČR. 2016; s. 102–105.
- Dušek L, Mužík J, Skříčková J. Epidemiologie zhoubných nádorů mediastina v ČR. In: *Základy moderní pneumoonkologie 2*. Maxdorf, Praha 2017; s. 423–430.
- Janíková M, Doubková M, Doubek M. Hematologické malignity postihující mediastinum a plicí. In: Skříčková J, Kolek V et al. *Základy moderní pneumoonkologie 2*. Maxdorf, Praha 2017; s. 464–470.
- Belada D, Trněný M et al. Kooperativní lymfomové skupiny. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy, X. vydání. 2018; s. 19.
- Skříčková J. Mediastinální symptomy a syndromy. In: Skříčková J, Kolek V et al. *Základy moderní pneumoonkologie 2*. Maxdorf, Praha 2017; s. 431–432.
- Belada D, Trněný M et al. Kooperativní lymfomové skupiny. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy, X. vydání. 2018.
- www.lymfomhelp.cz
- Ehrmann J. Vyšetření nemocného, odběr anamnézy. In: Tábořský M et al. *Interní propedeutika, druhé přepracované a doplněné vydání*. Mladá fronta, Praha 2017; s. 39–52.
- Ehrmann J. Fyzikální vyšetření. In: Tábořský M et al. *Interní propedeutika, druhé přepracované a doplněné vydání*. Mladá fronta, Praha 2017; s. 74–76.
- Indrák K. Fyzikální vyšetření v hematologii. In: Tábořský M et al. *Interní propedeutika, druhé přepracované a doplněné vydání*. Mladá fronta, Praha 2017; s. 345–350.
- Indrák K. Laboratorní vyšetření v hematologii. In: Tábořský M et al. *Interní propedeutika, druhé přepracované a doplněné vydání*. Mladá fronta, Praha 2017; s. 351–353.
- Zatloukal J et al. Laboratorní vyšetření v pneumologii. In: Tábořský M et al. *Interní propedeutika, druhé přepracované a doplněné vydání*. Mladá fronta, Praha 2017; s. 236–241.
- Bragg DG et al. Lymphoproliferative disorders of the lung: histopathology, clinical manifestations, and imaging features. *AJR. American journal of roentgenology*. 1994; 163(2): 273–281.
- Sedlák V, Vaník P et al. *Ultrazvuk hrudníku v klinické praxi*. Maxdorf, Praha 2016.
- Lee KS, Yookyung K et al. Imaging of pulmonary lymphomas. *AJR. American journal of roentgenology* 1997; 168(2): 339–345.
- Hare SS et al. The radiological spectrum of pulmonary lymphoproliferative disease. *The British journal of radiology* 2012; 85(1015):848–864.
- Albano D et al. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: 18F-FDG PET/CT and CT findings in 28 patients. *The British journal of radiology* 2017; 90:1079.
- Sirajuddin A et al. Primary pulmonary lymphoid lesions: radiologic and pathologic findings. *Radiographics* 2016; 36(1):53–70.
- Barrie JR, John CE et al. Castleman's disease of the lung: radiographic, high-resolution CT, and pathologic findings. *American journal of roentgenology* 1996; 166(5):1055–1056.
- Nicholson AG. Lymphocytic interstitial pneumonia and other lymphoproliferative disorders in the lung. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 2001; 22(4): 409–422.
- Colby TV, Charles BC. Pulmonary lymphomas simulating lymphomatoid granulomatosis. *The American journal of surgical pathology* 1982; 6(1):19–32.
- Carignan S, Catherine AS et al. Intrathoracic lymphoproliferative disorders in the immunocompromised patient: CT findings. *Radiology* 1995; 197(1):53–58.
- Vašáková M et al. Diagnostická bronchologie. In: Vašáková M et al. *Bronchologie a pneumologická cytodiagnostika*. Maxdorf, Praha 2017; s. 92–127.
- Janíková M, Doubková M, Doubek M. Hematologické malignity postihující mediastinum a plicí. In: Skříčková J, Kolek V et al. *Základy moderní pneumoonkologie 2*. Maxdorf, Praha 2017; s. 464–470.
- <https://www.pneumotox.com/drug/view/43/bleomycin>
- Jakubec P, Kolek V. Pneumonie pro klinickou praxi. Maxdorf, Praha 2018; s. 54–61.
- Kolek V, Žurková M et al. Současný výskyt lymfomu a sarkoidózy. *Stud pneumol phthiseol* 2011; 71(3):120–128.
- Mouliš M. Lymfoproliferace s extenzivní granulomatózní reakcí – skryté nebezpečí diagnostických omylů. Svatomartinský sklíčkový seminář brněnských patologických pracovišť a seminář histologických laborantů, Mikulov, 15. 11. 2017.
- Křížová L, Petruželka L. Použití molekulárně genetických metod v klinické onkologii. *Acta medicinae, onkologie a hematoonkologie* 2019; 11–12:15–18.
- Hanáčková V, Procházka V, Kořen J, Beleda D, Polgárová K, Trněný M, Klener P. *Acta medicinae, onkologie a hematoonkologie* 2019; 11–12:102–122.
- Otáhal P, Trněný M. CAR-T lymfocyty v léčbě B-buněčných lymfomů. *Acta medicinae, onkologie a hematoonkologie* 2019; 11–12:100–102.

Došlo: 25. 1. 2020

Adresa:
MUDr. Jiří Kufa
Klinika plicních nemocí a TBC
FN a LF UP Olomouc
I. P. Pavlova 6
Česká republika
e-mail: jiri.kufa@fnol.cz

Ivakaftor u dospělých s cystickou fibrózou: plicní funkce a stav výživy během desetiletého sledování

L. Fila^{1,2}, A. Grandcourtová^{1,2}, A. Bílková^{1,2,3}, T. Doušová^{2,3}, P. Dřevínek^{2,3,4}

¹Pneumologická klinika, 2. LF UK a FN Motol; ²Centrum CF, FN Motol;

³Pediatrická klinika, 2. LF UK a FN Motol; ⁴Ústav lékařské mikrobiologie, 2. LF UK a FN Motol

SUMMARY

Ivacaftor in adults with cystic fibrosis: a ten-year follow-up of lung function and nutritional status

Introduction: Causal treatment for cystic fibrosis (CF) became a clinical reality in 2012. Long-term results of ivacaftor therapy are the subject of current clinical research.

Methods: Participants in the STRIVE and PERSIST studies were included in the study. Demographic and clinical data were collected from patient records covering the entire period of ivacaftor treatment of 9–10 years. Changes in lung function were compared with the pre-treatment period.

Results: Four CF adults heterozygous for G551D mutation were included in the study. Stabilization of lung function (median decrease of the FEV₁ value 0.6 % pred./year) and nutritional status (median increase of the BMI value 0.01 kg/m²/year) were observed. When compared with the pre-treatment period, the change in FEV₁ decline (pre-treatment 4.6 % pred./year) tended to be statistically significant (p = 0.068).

Conclusions: Ivacaftor treatment led to stabilization of lung function and nutritional status over the 10-year period.

Keywords: cystic fibrosis, ivacaftor, lung function, nutritional status

SOUHRN

Úvod: Kauzální terapie cystické fibrózy (CF) se stala klinickou realitou v roce 2012. Dlouhodobé výsledky léčby ivakaftorem jsou předmětem současného klinického výzkumu.

Metody: Do studie byli zahrnuti účastníci studií STRIVE a PERSIST. Demografické a klinické údaje byly získány ze zdravotnické dokumentace, pokrývající celé období léčby ivakaftorem v trvání 9–10 let. Změny funkce plic byly porovnány s obdobím před léčbou.

Výsledky: Do studie byli zahrnuti čtyři dospělí s CF heterozygotní pro mutaci G551D. Byla pozorována stabilizace plicních funkcí (medián poklesu hodnoty FEV₁ 0,6 % nál. hodn./rok) a nutričního stavu (medián zvýšení hodnoty BMI 0,01 kg/m²/rok). Ve srovnání s obdobím před léčbou měla změna poklesu FEV₁ (před léčbou 4,6 % nál. hodn./rok) tendenci ke statistické významnosti (p = 0,068).

Závěr: Léčba ivakaftorem vedla ke stabilizaci plicních funkcí a nutričního stavu po dobu deseti let.

Klíčová slova: cystická fibróza, ivakaftor, funkce plic, stav výživy

ÚVOD

Cystická fibróza (CF) je nejčastější, vrozené, život zkracující onemocnění bělošských (kavkazských) populací. Příčinou této nemoci jsou patogenní mutace genu *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), které vedou k dysfunkci CFTR proteinu. CFTR protein je membránový aniontový kanál, jehož dysfunkce vede k tvorbě vazkých sekretů v exokrinních žlázách a k vysoké koncentraci chloridů v potu [1].

Donedávna byly veškeré léčebné možnosti CF pouze symptomatické a spočívaly především v mu-koaktivní léčbě spolu s respirační fyzioterapií pro poruchu mukociliární clearance, agresivní anti-biotické léčbě bronchopulmonální infekce a ve vysokokalorické stravě, společně se suplementací pankreatických enzymů pro zevněsekretorickou insuficienci slinivky břišní [2].

Od objevu genu *CFTR* muselo uplynout dlouhých 23 let, než se nemocní s CF v roce 2012 dočkali prvního kauzálního léku – ivakaftoru. Ten byl

následován dalšími preparáty patřícími do skupiny modulátorů CFTR proteinu, takže v současnosti je kauzální léčba možná u homozygotů i heterozygotů mutace F508del a rovněž u nosičů mutace G551D a dalších tzv. gating mutací, což v našich podmínkách představuje více než 90 % pacientů s CF [3]. Přestože genová léčba CF zatím není dostupná, znamenají modulátory CFTR proteinu zásadní posun od léčby symptomatické k léčbě kauzální, cílené na konkrétní typ dysfunkce CFTR proteinu.

METODIKA

Do této práce byli zahrnuti dospělí pacienti s CF, nosiči mutace genu *CFTR* G551D v péči Pneumologické kliniky 2. LF UK a FN Motol, kteří byli v letech 2009–2010 subjekty studie VX08-770-102 „STRIVE“ (NCT00909532 dle ClinicalTrials.gov) [4] a po jejím skončení pokračovali ve studii VX08-770-105 „PERSIST“ (NCT01117012 dle ClinicalTrials.gov) [5]. Ze zdravotní dokumentace byla u nemocných zaznamenána demografická, klinická a laboratorní data v době zahájení studie (pohlaví, věk, genotyp, pankreatický status, hodnoty FEV₁ a BMI a stav kolonizace dýchacích cest) a dále v jednoročních intervalech hodnoty plicních funkcí a stavu výživy (hodnoty FEV₁ a BMI). U hodnot FEV₁ a BMI byla kalkulována jednoroční změna a u hodnoty FEV₁ byla srovnána s hodnotami před nasazením ivakaftoru (publikovány v předchozím sdělení [6]). Statistické vyhodnocení bylo provedeno pomocí statistického software Statistica 13 (Dell Inc., USA). Za signifikantní byla považována hodnota $p < 0,05$.

VÝSLEDKY

Vstupní demografická, klinická a laboratorní data účastníků studie jsou uvedena v tabulce 1.

Délka terapie ivakaftorem činila 10 let u subjektů 1, 3 a 4, zatímco subjekt 2 byl ve studii STRIVE

v placebové skupině a doba léčby tak u něj činila 9 let. Ve studii PERSIST (2010–2014) byli již všichni pacienti na aktivním léku. Po skončení studie PERSIST byl ivakaftor dostupný v režimu programu časného přístupu nebo v režimu § 16 a od dubna 2018 v režimu vysoce inovativního léčivého přípravku s dočasnou úhradou ze zdravotního pojištění.

Vývoje hodnot FEV₁ a BMI jsou znázorněny na obrázcích 1 a 2.

Medián jednoroční změny hodnoty FEV₁ během šestiletého sledování [6] před nasazením ivakaftoru činil –4,6 % nál. hod. (rozpětí –0,6 až –7,4 % nál. hodn.), kdežto po nasazení ivakaftoru –0,6 % nál. hodn. (rozpětí –1,0 až +0,6 % nál. hodn.). Zjištěné snížení mediánu poklesu hodnoty FEV₁ však vzhledem k malému počtu subjektů nedosáhlo statistické významnosti ($p = 0,068$; Wilcoxonův párový test). Medián jednoroční změny hodnoty BMI činil +0,01 kg/m² (rozpětí –0,12 až +0,26 kg/m²).

DISKUZE

Účinnost a bezpečnost ivakaftoru byly prokázány ve studiích „STRIVE“ a „PERSIST“, které trvaly jeden, resp. čtyři roky. Výsledků dlouhodobého podávání tohoto modulátoru CFTR proteinu však zatím v literatuře není mnoho.

Kombinovaným hodnocením obou výše uvedených studií byla prokázána účinnost i bezpečnost po dobu tří let. Tyto výsledky publikoval Sawicki et al. [7]. Jednalo se o srovnávací studii, kde kontrolním souborem byli homozygoti F508del. Vstupní parametry plicních funkcí i stavu výživy měly obě skupiny nemocných obdobné: FEV₁ 65,7 % nál. hodn. (před léčbou ivakaftorem) vs. 67,5 % (homozygoti F508del) a z-skóre BMI –0,16 (před léčbou ivakaftorem) vs. –0,12 (homozygoti F508del). Iničiální zlepšení po nasazení ivakaftoru činilo u hodnoty FEV₁ 8,3 % nál. hodn., zatímco u hodnoty z-skóre BMI o 0,29. Během tříletého sledování vy-

Tabulka 1: Vstupní data účastníků studie

Pacient	1	2	3	4
Pohlaví	M	M	F	F
Věk (roky)	28,6	21,4	35,6	25,8
Druhá mutace	R553X	F508del	N1303K	F508del
Pankreatický stav	PI	PI	PI	PI
Infekce dýchacích cest	NK	PA	PA	PA
FEV ₁ (% NH)	85	53	44	45
BMI (kg/m ²)	24,5	20,4	21,8	19,7

M – muž, F – žena, PI – pankreaticky insuficientní, NK – bez kolonizace, PA – *Pseudomonas aeruginosa*, NH – náležitá hodnota, další viz seznam zkratk

kazovali pacienti léčení ivakaftorem významně pomalejší jednorocní pokles hodnoty FEV₁ (-0,91 vs. -1,72 % nál. hodn.), naproti tomu pokles hodnoty z-skóre BMI signifikantní nebyl (-0,016 vs. -0,024). Na konci tříletého sledování byla hodnota FEV₁ u léčených ivakaftorem vyšší o 10,7 % nál. hodn., zatímco hodnota z-skóre BMI o 0,31.

Data z našeho souboru čtyř nemocných, kteří se účastnili zmíněných studií, jsme publikovali v roce 2016 [6]. Šlo o šestileté hodnocení vývoje stavu plicních funkcí, výskytu plicních exacerbací, doby antibiotické léčby a potřeby hospitalizací. Šestileté období po nasazení ivakaftoru bylo srovnáváno s obdobně dlouhým obdobím před nasazením u stejných nemocných. Prokázali jsme signifikantní snížení poklesu hodnoty FEV₁ (-0,9 vs. -4,58 % nál. hodn.) a redukce počtu dnů na antibiotické léčbě (o 21 %) a potřeby hospitalizací (o 78,6 %). Redukce počtu plicních exacerbací (o 23,6 %) statisticky signifikantních hodnot nedosáhla.

Dlouhodobé výsledky léčby velkého počtu nemocných za reálných klinických podmínek („real-world“) byly publikovány teprve v letošním roce.

Práce Volkové et al. hodnotila progresi nemoci [8]. Šlo o data 635 nemocných z amerického registru (sledování v období 2011–2016) a 247 nemocných z britského registru (sledování v letech 2012–2016). Kontrolní soubor tvořili nemocní CF obdobného pohlaví, věku a tíže nemoci v poměru 5 : 1. Plicní funkce byly hodnoceny oproti roku „0“, tedy hodnotě FEV₁ před nasazením ivakaftoru. V americkém registru byl během pětiletého období zjištěn v léčené skupině nižší pokles oproti kontrolnímu souboru (-0,9 vs. -8,3 % nál. hodn.), v britském registru byl během čtyřletého období v léčené skupině zaznamenán dokonce vzestup (+4,9 vs. -4,3 % nál. hodn.). Podobně u hodnoty BMI byly zachyceny lepší výsledky v léčených skupinách oproti kontrolám, a to v americkém i britském registru: +2,4 vs. +1,6, resp. +1,9 vs. +0,9 kg/m². Velice významným nálezem bylo i snížení prevalence *P. aeruginosa* v respiračních sekretech nemocných v obou registrech, americkém i britském, a to o 11,4, resp. 24,3 %. Prevalence *P. aeruginosa* u kontrolních souborů se významněji neměnila.

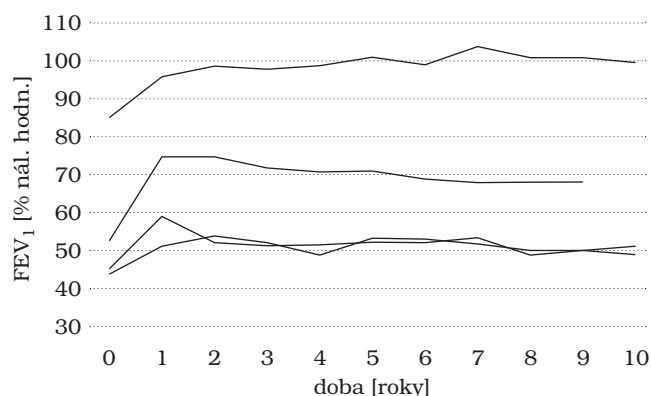
Obdobný design měla práce Higginse et al., která hodnotila riziko úmrtí, plicní transplantace, plicních exacerbací a hospitalizací spolu s bezpečností podávaného léku [9]. Do studie bylo zařazeno celkem 1 858 nemocných z amerického a 462 z britského registru. V obou registrech bylo zaznamenáno nižší riziko úmrtí, transplantace plic, hospitalizace i plicní exacerbace v léčené skupině. Nebyly rovněž zaznamenány nové nežádoucí účinky oproti studiím klinického hodnocení léčiv.

Námi prezentované výsledky, nyní již desetiletého sledování, ukazují setrvalý efekt ivakaftoru na plicní funkce i stav výživy. Jak ukazují grafy, všichni nemocní měli hodnoty FEV₁ a BMI i po deseti letech léčby lepší než před nasazením ivakaftoru.

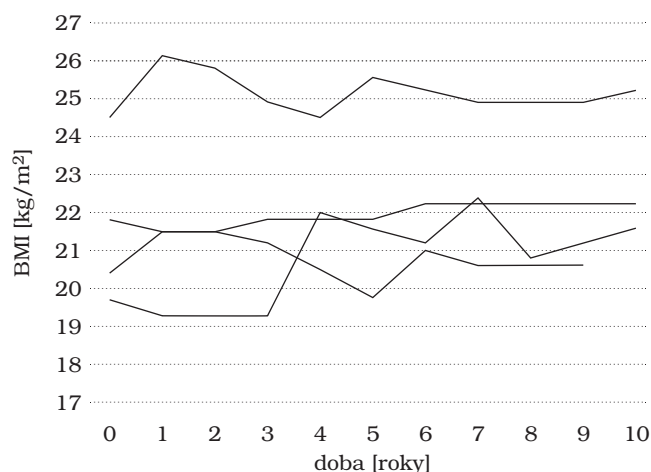
Ve výše uvedených studiích byli zahrnuti i nemocní s těžkou ventilační poruchou (FEV₁ < 40 % nál. hodn.). V práci Volkové et al. to bylo v americkém registru 6,0 % nemocných, v britském pak 10,5 % nemocných [8]. Sami jsme v naší předchozí práci prezentovali kazustiku nemocného s velmi těžkou ventilační poruchou (vstupní FEV₁ 16 % nál. hodn.), kde terapie ivakaftorem (v režimu časného přístupu, tzv. managed access program) vedla ke zlepšení a stabilizaci plicních funkcí po dobu 12 měsíců [6]. Práce týkající se této skupiny nemocných s těžkou ventilační poruchou byla publikována již v roce 2014 [10]. Prokázala příznivý efekt ve smyslu zlepšení plicních funkcí a stavu výživy i pokles počtu dnů na antibiotické léčbě a počtu hospitalizací. Obdobně příznivé výsledky byly zaznamenány i u jiných „gating“ mutací třídy III (mimo G551D), a to i o podskupiny nemocných s těžkou ventilační poruchou [11,12].

Pres tyto skutečnosti je ivakaftor v našich podmínkách dosud hrazen v režimu dočasné úhrady pouze

Obrázek 1: Vývoj hodnot FEV₁



Obrázek 2: Vývoj hodnot BMI



pro nosiče mutace G551D s FEV₁ > 40 % nál. hodn. SPC přípravku Kalydeco podobné omezení nemá [13,14]. Doufáme, že tato práce, dokumentující již desetileté zkušenosti s léčbou ivakaftorem, přispěje k pozitivnímu výsledku jednání o prodloužení úhrady i po 1. 4. 2021.

ZÁVĚR

Během desetiletého sledování byla při léčbě ivakaftorem prokázána stabilita plicních funkcí s mediánem poklesu FEV₁ 0,6 % nál. hodn./rok i stabilita stavu výživy s mediánem zvýšení hodnoty BMI o 0,01 kg/m²/rok.

SEZNAM ZKRATEK

BMI	– body mass index
CF	– cystická fibróza
CFTR	– cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
FEV ₁	– usilovně vydechnutý objem za první sekundu
FN	– fakultní nemocnice
LF	– lékařská fakulta
SPC	– summary of product characteristics
UK	– Univerzita Karlova

Práce byla podpořena projektem MZ ČR – RVO FN Motol 00064203.

LITERATURA

1. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet* 2016; 388:2519–2531.
2. Fila L. Cystická fibróza dospělých. *Acta Med* 2014; 3:60–63.
3. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front Pharmacol* 2020; 10:1662.
4. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG et al. VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011; 365:1663–1672.

5. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P et al. VX08-770-105 (PERSIST) Study Group. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med* 2014; 2:902–910.
6. Fila L, Valentova Bartakova L, Grandcourtova A et al. Ivacaftor in cystic fibrosis adults: Czech experience with six years of follow-up. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016; 160:276–279.
7. Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ et al. Sustained Benefit from Ivacaftor Demonstrated by Combining Clinical Trial and Cystic Fibrosis Patient Registry Data. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:836–842.
8. Volkova N, Moy K, Evans J et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros* 2020; 19:68–79.
9. Higgins M, Volkova N, Moy K et al. Real-World Outcomes Among Patients with Cystic Fibrosis Treated with Ivacaftor: 2012–2016 Experience. *Pulm Ther* 2020. doi: 10.1007/s41030-020-00115-8.
10. Barry PJ, Plant BJ, Nair A et al. Effects of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who carry the G551D mutation and have severe lung disease. *Chest* 2014; 146:152–158.
11. De Boeck K, Munck A, Walker S et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros* 2014; 13:674–680.
12. Salvatore D, Carnovale V, Iacotucci P et al. Effectiveness of ivacaftor in severe cystic fibrosis patients and non-G551D gating mutations. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54:1398–1403.
13. www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0185304&tab=prices, navštíveno 2. 5. 2020.
14. www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_cs.pdf, navštíveno 2. 5. 2020.

Došlo: 16. 5. 2020

Adresa:

Doc. MUDr. Libor Fila, Ph.D.
Pneumologická klinika, 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
Česká republika
e-mail: libor.fila@fnmotol.cz

Adiponectin level and epicardial fat thickness in patients with obstructive sleep apnoea

M. Sova¹, S. Genzor¹, E. Sovova², A. Ghazal Asswad³, S. Nadjarpour⁴

¹Department of Respiratory Medicine, University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc;

²Department of Sports Medicine and Cardiovascular Rehabilitation, University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc;

³Emergency Department, West Middlesex University Hospital, London, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland;

⁴Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc

SOUHRN

Hladina adiponektinu a množství epikardiálního tuku u pacientů s obstrukční spánkovou apnoí

Úvod: Obstrukční spánková apnoe (OSA) je důležitým rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění. Epikardiální tuk (ET) a adiponektin mohou být důležitým pojítkem mezi OSA a akcelerovanou aterosklerózou pozorovanou u těchto pacientů. Tento článek má za cíl zhodnotit vztah mezi ET a hladinami adiponektinu u pacientů s OSA.

Metodika: Do studie bylo zařazeno 60 mužů s průměrným věkem $55,5 \pm 9,2$ let. Všichni pacienti byli vyšetřeni ve spánkové laboratoři, byly u nich měřeny antropometrické parametry a provedeny laboratorní analýzy a echokardiografické vyšetření s měřením ET.

Výsledky: Nebyla zjištěna korelace mezi ET a hladinou adiponektinu v séru ($r = 0,194$, $p = 0,138$), ale byla nalezena pozitivní korelace mezi ET a poměrem obvodu pasu a boků ($r = 0,380$, $p = 0,003$) i obvodem pasu ($r = 0,265$, $p = 0,41$). Rovněž bylo zjištěno, že s hladinami adiponektinu koreluje několik proměnných, přičemž pozitivně koreloval věk ($r = 0,345$, $p = 0,007$) i hladiny HDL ($r = 0,394$, $p = 0,002$); slabá negativní korelace byla nalezena pro HOMA-IR index ($r = -0,306$, $p = 0,018$) a glykémii ($r = -0,260$, $p = 0,045$).

Závěr: Tato studie potvrzuje zjištění dřívějších studií, které nenalezly korelaci mezi ET a hladinami adiponektinu u pacientů s OSA.

Klíčová slova: obstrukční spánková apnoe, adiponektin, epikardiální tuk

SUMMARY

Introduction: Obstructive sleep apnoea (OSA) is an important risk factor for cardiovascular disease. Epicardial fat (EF) and adiponectin may be important links between OSA, and the accelerated atherosclerosis observed in these patients. This paper aims to evaluate the relationship between EF and adiponectin levels in patients with OSA.

Methods: 60 male patients with an average age of 55.5 ± 9.2 years were enrolled in this study. All patients underwent a sleep study, anthropometric parameters were measured, laboratory analysis and echocardiography with EF measurement were performed.

Results: There was no correlation found between EF and the level of serum adiponectin ($r = 0.194$, $p = 0.138$), but a positive correlation was identified between EF and both waist/hip ratio ($r = 0.380$, $p = 0.003$) and waist circumference ($r = 0.265$, $p = 0.41$). There were also a number of variables found to correlate with adiponectin levels, with both age ($r = 0.345$, $p = 0.007$) and HDL levels ($r = 0.394$, $p = 0.002$) correlating positively; and weak negative correlations found with the HOMA-IR index ($r = -0.306$, $p = 0.018$) and with glycaemia ($r = -0.260$, $p = 0.045$).

Conclusions: This study confirms the findings of prior studies which have not found a correlation between EF and adiponectin levels in patients with obstructive sleep apnoea.

Keywords: obstructive sleep apnoea, adiponectin, epicardial fat

INTRODUCTION

Obstructive sleep apnoea (OSA) is an important risk factor for cardiovascular diseases like atherosclerosis, arterial hypertension and myocardial infarction [1]. The precise pathophysiological mechanism connecting OSA with the advanced atherosclerosis observed in these patients is not completely clear yet, adipose tissue dysfunction may play an important role.

Epicardial fat (EF) is the visceral thoracic fat deposition located between the myocardium and the visceral pericardium. EF is highly metabolically active producing many cytokines, which, for example, play a role in the progression of atherosclerosis [2]. EF is directly perfused by the coronary arteries and thus it has a direct paracrine effect on the myocardium [3]. Functions of it include lipid storage for myocardial energy, thermoregulation and the protection of autonomic ganglia and nervous tissue [4]. There have also been discussions regarding further potential functions such as its effect on local distribution and regulation of vascular flow [5]; its function as an immune barrier in the protection of the myocardium and coronary arteries from inflammatory and pathogenic substances [6] as well as the mechanical protection of coronary arteries.

Adiponectin is secreted almost exclusively from adipose tissue and has anti-inflammatory, [7] antioxidant [8] and antiatherogenic [9] roles, thereby it could mitigate key mechanisms underlying cardiovascular disease (CVD) pathogenesis [10]. However, the potential role of adiponectin as a clinical biomarker in cardiovascular disease remains disputed. According to Laughlin et al. [11] higher adiponectin levels were associated with a favourable cardiovascular profile. On the contrary, other studies found that higher circulating adiponectin levels were associated with an increased risk of CVD and a higher overall mortality [12].

It is not clear whether EF correlates with the levels of adiponectin. Some studies have found there to be no correlation between the two [13,14] whereas others found there to be a negative correlation [15–17].

The aim of this study was to correlate EF and adiponectin level in patients with OSA as well as identify any relationships between adiponectin level and the parameters of insulin resistance and lipid metabolism.

MATERIALS AND METHODS

Study sample was recruited from patients referred to Department of Respiratory Medicine, University Hospital Olomouc because of suspicious sleep disordered breathing.

Patients were initially examined and demographic data including age, gender, smoking status, previous medical history were recorded. Anthropometric parameters together with blood pressure measurements were performed.

Sleep study was then performed (full polysomnography – Alice 5, Respiromics USA/ 16 channels or respiratory polygraphy – Miniscreen, F+G, Germany/7 channels). The sleep study was then analysed and rescored by a sleep laboratory technician according to the current AASM polysomnography scoring manual [18].

The study screening was performed the morning after the sleep study and the following inclusion/exclusion criteria were applied.

Inclusion criteria:

- Male gender
- Age 18–80
- Apnoea/hypopnoea index (AHI) > 15 or Apnoea/hypopnoea index > 10 and > 30% of sleep with < 90% oxygen saturation (SpO₂)

Exclusion criteria:

- Central sleep apnoea
- Chronic obstructive pulmonary disease
- Bronchial asthma
- Interstitial lung disease
- Craniofacial abnormalities
- Neuromuscular disease
- Chronic heart failure
- History of cancer
- Inflammatory or autoimmune diseases

Table 1: Spearman's correlation between sleep study parameters and serum adiponectin level

Parameter	Mean (±SD)	Correlation with adiponectin level	
		Coefficient	Significance (p)
Apnoea-hypopnoea index	56.5 ± 18.3	-0.166	0.205
Average night blood oxygen saturation (%)	89.9 ± 3.3	-0.044	0.739
Oxygen desaturation index	58.1 ± 22.9	-0.030	0.823
% of sleep < 90 % SpO ₂	31.6 ± 22.2	0.042	0.750
Epworth sleepiness scale	10.6 ± 4.4	-0.100	0.448

Patients fulfilling the criteria were asked about taking part in this study and if willing, informed consent was obtained.

Patients were recruited consecutively until target number (60) was achieved.

Blood was drawn immediately after screening in the morning after the sleep study (12 hours of fasting) between 7 AM and 9 AM.

Serum levels of the following markers were analysed: C-reactive protein (CRP), Insulin, Glycemia, Total cholesterol, High density lipoprotein (HDL), Low density lipoprotein (LDL), Triacyl glyceride (TGL), Apoprotein A (ApoA), Alanine aminotransferase (ALT), Aspartate aminotransferase (AST), Gamma glutamyl transferase (GMT), Lactate dehydrogenase (LDL) and uric acid. Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance index (HOMA-IR) was counted.

Adiponectin levels were measured using venous blood collected after 12 hours of overnight fasting. Plasma levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (Bio-Vendor Laboratory Medicine Inc., Brno, Czech Republic) according to the manufacturer's instructions. Laboratory analyses were blinded i.e. carried out without access to clinical data.

Echocardiography was performed during the day after the sleep study (2nd day of study protocol) using VIVID 7 GE Medical. EF was measured in the parasternal view (long and short axis) on the right ventricular free wall in diastole as a hypoechoic space under the epicardial surface, using the mean of three consecutive beats [14]. If there was a difference between the measurement in the long and short axis, then the result was taken to be the mean value of these two measurements.

Patients with > 1 mm of hypoechoic space under the epicardial surface were defined as EF positive.

% of body fat was measured after echocardiography using skinfold measurement.

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Statistical analysis

SPSS software version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) was used for the statistical analysis. Spearman's correlation analysis was carried out to evaluate the relationship between EF and adiponectin level and other baseline variables. The normality of distribution was checked by the Shapiro-Wilk test with a $P < 0.05$ being considered statistically significant.

RESULTS

According to protocol, 60 consecutive OSA patients were enrolled in this study of average age 55.5 ± 9.2 years.

Of the 60 patients; 46 (76.7 %) were being treated for arterial hypertension; 18 (30.0 %) with diabetes mellitus; 5 (8.3 %) were current smokers together with 25 (41.7 %) ex-smokers; 5 (8.3 %) have had a previous stroke; 6 (10.0 %) had coronary artery disease; 1 (1.7 %) had a prior myocardial infarction.

EF was present in 47 (78 %) of the patients and positive correlation was found between EF and both waist/hip ratio ($r = 0.380$, $p = 0.003$) and waist circumference ($r = 0.265$, $p = 0.41$).

Results of Spearman's correlation between sleep study parameters and serum adiponectin levels are presented in Table 1.

During analysis of the potential correlation between serum adiponectin levels with different parameters, a weak positive correlation between adiponectin level and both age ($r = 0.345$) and HDL ($r = 0.394$) were found. A weak negative correlation was also found with weight ($r = -0.339$) as well as the HOMA-IR index ($r = -0.306$) and glycaemia ($r = -0.260$). Results of the Spearman's correlations are shown in Table 2.

DISCUSSION

EF presence is an important risk factor of cardiovascular disorders in patients with OSA. Higher amounts of EF were found to be related to the presence of coronary syndromes and weakening of atheromatous plaques [19,20]. There is also data showing that individuals with a higher amount of EF have more severe coronary plaques, indicating that the thickness of EF plays a key role in the progression of coronary atherosclerotic disease [21]. EF thickening is thus considered a risk factor of coronary plaque formation and their vulnerability [22].

A correlation between EF and adiponectin levels were not found. As was stated in the introduction, this relationship is not very clear and there are studies that found a negative correlation though others have failed to identify any correlation. One possible explanation could be different adiponectin levels in different studies. For example, in a meta-analysis of the influence of continuous positive airway pressure on adiponectin levels, the levels were found to vary from 3.55 mg/l to 94.1 mg/l [23]. In our study, the mean adiponectin level was 8.9 mg/l.

There was no correlation found between OSA parameters and EF in this study. There is only a limited number of studies currently available. Derin et al. [24] (62 subjects) described the positive correlation between AHI and EF in non-obese subjects with OSA, which was also found by Mariani et al. [25] in a group of 115 obese subjects. However, both cohorts are different in comparison with our group. There is a need for larger studies to shed more light onto this.

Adiponectin is a key modulator of vascular homeostasis, it has potent antioxidant effects and, according to literature, are usually found at lower levels in males [10]. With this in mind it was decided that only male subjects would be enrolled into this study.

There was no correlation found between adiponectin level and OSA parameters in this study. This is in contrary with study Zeng et al. [26], where the level of adiponectin was positively associated with the prevalence of OSA. However, in this study, the average AHI was only 12.6 and adiponectin level was 18.4 mg/l, and this correlation was found only in the most obese subgroup. In other studies [27] such correlations were not found.

In our group, we also found a negative correlation between adiponectin level and body weight. This is in concordance with literature where data supports lower adiponectin levels in obese subjects [28].

Similarly, there was a moderately positive correlation between adiponectin and HDL as was previously published by Abdel-Fadeil et al. [29] and Tokuda et al. [27].

Adiponectin was also found to be positively correlated with age ($r = 0.345$), as published by Tokuda et al. [27] and Obata et al. [30] in healthy subjects.

The main insulin-sensitizing action of adiponectin results from the decrease in hepatic gluconeogenesis and the increase in muscle glucose transport and, secondly, from the enhancement of energy consumption and fatty acid oxidation in peripheral tissues with the aim of increasing adenosine triphosphate production.

Accumulating evidence from clinical, experimental, animal and genetic studies support a close association between hypo adiponectinemia and insulin resistance/type 2 diabetes [31]. In concordance, we have found a negative correlation with

Table 2: Spearman's correlation between different parameters and serum adiponectin level

Parameter	Mean (\pm SD)	Correlation with adiponectin level	
		Coefficient	Significance (p)
Age (years)	55.5 \pm 9.2	0.345	0.007
BMI	35.3 \pm 5.9	-0.143	0.274
% of body fat	34.7 \pm 5.9	-0.087	0.512
Neck circumference (cm)	45.4 \pm 3.2	-0.178	0.173
Waist circumference (cm)	118.7 \pm 12.6	-0.167	0.203
Hip circumference (cm)	115.1 \pm 7.5	-0.130	0.323
C-reactive protein (mg/l)	4.6 \pm 4.5	-0.196	0.140
Insulin (mIU/l)	17.4 \pm 13.1	-0.249	0.055
Glycaemia (mmol/l)	6.3 \pm 1.8	-0.260	0.045
HOMA-IR index	5.1 \pm 5.2	-0.306	0.018
Cholesterol (mmol/l)	5.0 \pm 1.2	-0.058	0.659
HDL (mmol/l)	1.1 \pm 0.4	0.394	0.002
LDL (mmol/l)	2.8 \pm 0.8	-0.029	0.823
TGL (mmol/l)	2.5 \pm 1.6	-0.143	0.275
ApoA (g/l)	1.3 \pm 0.2	0.172	0.211
ALT (μ kat/l)	0.7 \pm 0.5	-0.034	0.804
AST (μ kat/l)	0.5 \pm 0.3	-0.079	0.559
GMT (μ kat/l)	0.8 \pm 0.7	0.096	0.465
LDH (μ kat/l)	2.7 \pm 0.5	-0.028	0.839
Uric acid (μ mol/l)	395.3 \pm 81.0	0.203	0.119
Adiponectin (mg/l)	8.9 \pm 6.3	N/A	N/A

BMI – body mass index; HOMA-IR – Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; HDL – High density lipoprotein; LDL – Low density lipoprotein; TGL – Triglycerides; ApoA – Apolipoprotein A; ALT – Alanine aminotransferase; AST – Aspartate aminotransferase; GMT – Gamma-glutamyltransferase; LDH – lactate dehydrogenase

the HOMA-IR index ($r = -0.306$) and a weak negative correlation with glycemia ($r = -0.260$). Similar correlations were found by, for example, Han et al. [32].

This study has several limitations. The first being the use of echocardiography in EF measurement. The most discussed aspect of this method is the need to identify the pericardium as this can sometimes prove very difficult, especially in an obese individual where good quality images are not usually available. On the other hand, in large population studies where there is a need for economic, safe and fast examinations, this approach to EF measurement seems justifiable, especially when considering, that a good correlation with magnetic resonance imaging results has been shown ($r = 0.91$, $p = 0.001$) [33].

Secondly, the simultaneous use of full overnight polysomnography together with respiratory polygraphy creates a possible bias in overestimation or underestimation of OSA severity in some patients. On the other hand, this method is widely used and is considered suitable for OSA diagnosis.

CONCLUSIONS

This study confirms the findings of the prior studies that did not find a correlation between EPI and adiponectin levels in patients with obstructive sleep apnoea.

REFERENCES

- Ludka O, Stepanova R, Vyskocilova M, et al. Sleep apnea prevalence in acute myocardial infarction – the Sleep Apnea in Post-acute Myocardial Infarction Patients (SAPAMI) Study. *Int J Cardiol* 2014; 176(1):13–19.
- Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117(5):605–613.
- Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11(6):363–371.
- Wong CX, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *Eur Heart J* 2017; 38(17):1294–1302.
- Yudkin JS, Eringa E, Stehouwer CD. „Vasocrine“ signaling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. *Lancet (London, England)* 2005; 365(9473):1817–1820.
- Schaffler A, Scholmerich J. Innate immunity and adipose tissue biology. *Trends Immunol* 2010; 31(6):228–235.
- Turer AT, Scherer PE. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia* 2012; 55(9):2319–2326.
- Antonopoulos AS, Margaritis M, Coutinho P, et al. Adiponectin as a link between type 2 diabetes and vascular NADPH oxidase activity in the human arterial wall: the regulatory role of perivascular adipose tissue. *Diabetes* 2015; 64(6):2207–2219.
- Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002; 106(22):2767–2770.
- Woodward L, Akoumianakis I, Antoniadis C. Unravelling the adiponectin paradox: novel roles of adiponectin in the regulation of cardiovascular disease. *Br J Pharmacol* 2017; 174(22):4007–4020.
- Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S, et al. Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality: the Rancho Bernardo study. *Am J Epidemiol* 2007; 165(2):164–174.
- Hao G, Li W, Guo R, et al. Serum total adiponectin level and the risk of cardiovascular disease in general population: a meta-analysis of 17 prospective studies. *Atherosclerosis* 2013; 228(1):29–35.
- Harada K, Amano T, Kataoka T, et al. Impact of abdominal and epicardial fat on the association between plasma adipocytokine levels and coronary atherosclerosis in non-obese patients. *Atherosclerosis* 2014; 237(2):671–676.
- Yanez-Rivera TG, Banos-Gonzalez MA, Ble-Castillo JL, et al. Relationship between epicardial adipose tissue, coronary artery disease and adiponectin in a Mexican population. *Cardiovascular ultrasound* 2014; 12:35.
- Kaneda H, Nakajima T, Haruyama A, et al. Association of serum concentrations of irisin and the adipokines adiponectin and leptin with epicardial fat in cardiovascular surgery patients. *PLoS one* 2018; 13(8):e0201499.
- Maurovich-Horvat P, Kallianos K, Engel LC, et al. Relationship of thoracic fat depots with coronary atherosclerosis and circulating inflammatory biomarkers. *Obesity (Silver Spring, Md)* 2015; 23(6):1178–1184.
- Sato F, Maeda N, Yamada T, et al. Association of Epicardial, Visceral, and Subcutaneous Fat With Cardiometabolic Diseases. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 2018; 82(2):502–508.
- American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events 2020*.
- Ito T, Nasu K, Terashima M, et al. The impact of epicardial fat volume on coronary plaque vulnerability: insight from optical coherence tomography analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13(5):408–415.
- Yerramasu A, Dey D, Venuraju S, et al. Increased volume of epicardial fat is an independent risk factor for accelerated progression of sub-clinical coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2012; 220(1):223–230.
- Okada K, Ohshima S, Isobe S, et al. Epicardial fat volume correlates with severity of coronary artery disease in non-obese patients. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md)* 2014; 15(5):384–390.
- Demircelik MB, Yilmaz OC, Gurel OM, et al. Epicardial adipose tissue and pericoronary fat thickness measured with 64-multidetector computed tomography: potential predictors of the severity of coronary artery disease. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 2014; 69(6):388–392.
- Chen LD, Liu JN, Lin L, et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Adiponectin in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis. *PLoS one* 2015; 10(9):e0136837.
- Derin S, Altun I, Koseoglu S, et al. Association of epicardial fat thickness with clinical and polysomnographic parameters in non-obese obstructive sleep apnoea patients. *J Laryngol Otol* 2018; 132(5):439–445.
- Mariani S, Fiore D, Barbaro G, et al. Association of epicardial fat thickness with the severity of obstructive sleep apnea in obese patients. *Int J Cardiol* 2013; 167(5):2244–2249.
- Zeng F, Wang X, Hu W, et al. Association of adiponectin level and obstructive sleep apnea prevalence in obese subjects. *Medicine* 2017; 96(32):e7784.
- Tokuda F, Sando Y, Matsui H, et al. Serum levels of adipocytokines, adiponectin and leptin, in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 2008; 47(21):1843–1849.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. 1999. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 425(3):560–564.

29. Abdel-Fadeil MR, Abedelhaffez AS, Makhoulf HA, et al. Obstructive sleep apnea: Influence of hypertension on adiponectin, inflammatory markers and dyslipidemia. *Pathophysiology* 2017; 24(4):305–315.
30. Obata Y, Yamada Y, Takahi Y, et al. Relationship between serum adiponectin levels and age in healthy subjects and patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79(2):204–210.
31. Xita N, Tsatsoulis A. Adiponectin in diabetes mellitus. *Curr Med Chem* 2012; 19(32):5451–5458.
32. Han SJ, Boyko EJ, Fujimoto WY, et al. Low Plasma Adiponectin Concentrations Predict Increases in Visceral Adiposity and Insulin Resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2017; 102(12):4626–4633.
33. Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003; 88(11):5163–5168.

Došlo: 3. 3. 2020

Adresa:
Milan Sova, MD, PhD
Department of Respiratory Medicine,
University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry,
Palacky University Olomouc
I. P. Pavlova 6
779 00 Olomouc
Czech Republic
e-mail: milan.sova@email.cz

Plicní alveolární proteinóza

M. Džingozovová, K. Brat, J. Skříčková, Z. Merta,
V. Dostálová, P. Dostál, V. Bartoš

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a FN Brno

SUMMARY

Pulmonary alveolar proteinosis

Pulmonary alveolar proteinosis is a rare lung disease characterized by alveolar accumulation of surfactant components for various reasons. About 500 cases have been reported in the literature since it was first described. Due to the low prevalence of this disease, no clear recommendations for diagnosis and treatment are available. The article gives an overview of diagnostic and treatment options.

Keywords: pulmonary alveolar proteinosis, surfactant, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, whole-lung lavage

SOUHRN

Plicní alveolární proteinóza patří mezi vzácné plicní nemoci. Dochází při ní k hromadění složek surfaktantu z různých příčin. Od doby jejího prvního popsání bylo v literatuře prezentováno kolem 500 případů. Vzhledem k malé prevalenci této nemoci neexistují žádná jednoznačná doporučení pro diagnostiku a léčbu. Článek podává přehled o možnostech diagnostiky a léčby.

Klíčová slova: plicní alveolární proteinóza, surfaktant, růstový faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů, celková laváž plic

ÚVOD

Plicní alveolární proteinóza (PAP) je vzácné onemocnění, které je charakterizováno nadměrnou akumulací složek surfaktantu v alveolech a distálních dýchacích cestách s minimální zánětlivou reakcí a fibrózou plicního intersticia [59]. Dle současně platných vědeckých poznatků je toto vzácné onemocnění pravděpodobně způsobeno chyběním růstového faktoru granulocytů a makrofágů (GM-CSF), většinou na podkladě tvorby autoprotilátek proti GM-CSF, a manifestuje se hlavně u kuřáků cigaret [73].

Jako klinickou jednotku PAP poprvé popsali v roce 1958 Rosen a kol. Ve světové lékařské literatuře bylo dosud publikováno přibližně 500 případů této nemoci, z toho zhruba 12 případů v české a slovenské literatuře [18,53]. V roce 2001 Homolka a kol. [27] a v roce 2002 Jansa a kol. [31] popsali první úspěšné provedení celkové léčebné plicní laváže (whole lung lavage – WLL) u PAP v ČR. V roce 2013 popsali Petřík a kol. případ 45leté ženy, u které byla provedena WLL s podporou mimo-

tělní membránové oxygenace (ECMO), postupovali podle doporučení American College of Chest Physicians z roku 2009 [52].

Prevalence PAP je odhadována na 0,37/10 000 obyvatel. Idiopatická PAP představuje více než 90 % všech případů. V 5–10 % případů se jedná o sekundární PAP a jen ve 2 % o vrozenou formu [15, 70]. Průběh onemocnění je variabilní. Pětileté přežití je udáváno v 75 % případů. Pacienti většinou umírají na respirační selhání nebo konkomitantní infekce [73].

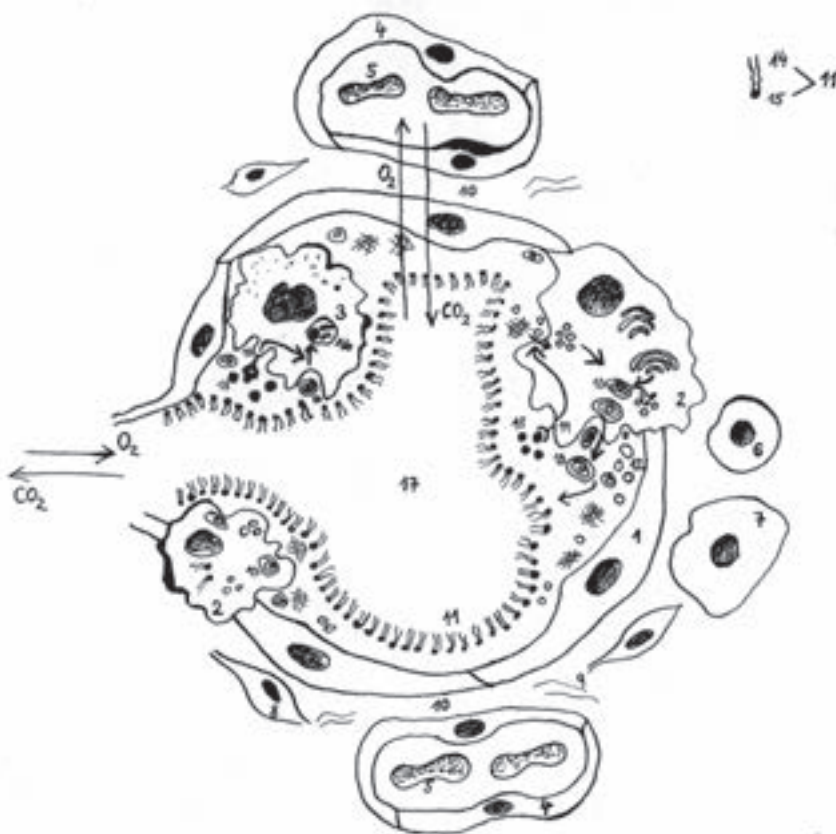
FYZIOLOGICKÁ ÚLOHA SURFAKTANTU A RŮSTOVÉHO FAKTORU STIMULUJÍCÍHO KOLONIE GRANULOCYTŮ A MAKROFÁGŮ (GM-CSF)

Vnitřní povrch plicních sklípků, které jsou díky svojí elasticitě schopny měnit svoje rozměry, je ve zdravých plicích pokryt filmem plicního surfaktantu. Surfactant snižuje povrchové napětí alveolů, čímž zabraňuje jejich kolapsu a transudaci tekutiny do alveolárního lumen. Kromě toho se účastní

obranyschopnosti a působí lokální imunomodulaci [18]. Surfactant je tvořen pneumocyty II. typu, je složen z 90 % z lipidů (převážně fosfolipidy),

10 % představují proteiny a méně než 1 % sacharidy [69,79]. Složkou surfaktantu s povrchovými vlastnostmi jsou právě hydrofobní surfaktantové proteiny (SP-B, SP-C) a hydrofilní surfaktantové proteiny (SP-A, SP-D). Oba typy struktur mají povrchově aktivní vlastnosti a díky nim vzniká jednovrstevný film fosfolipidů, pokrývající alveolární epitel [29,60]. Surfactantové proteiny mají důležitou funkci v regulaci sekrece a zpětného vychytávání surfaktantu, opsonizaci různých bakterií, virů a jiných patogenů a stimulaci obranných funkcí alveolárních makrofágů [29,60,69]. Buňky alveolu a surfaktantová homeostáza jsou schematicky znázorněny na obrázku 1.

Obrázek 1: Buňky alveolu a surfaktantová homeostáza (volně inspirováno z [16,69])



Jednovrstevnou výstelku alveolu tvoří pneumocyty I. typu (1), které umožňují přes svoji bazální membránu transport krevních plynů do plicních kapilár, a pneumocyty II. typu (2), které tvoří surfaktant. V těsné blízkosti alveolů jsou přítomny kapilární endoteliální buňky (4), v kapilárách erythrocyty (5), v plicním intersticiálním prostoru (10) fibroblasty (8) a retikulární a elastická vlákna (9). Z krevních kapilár pronikají do intersticia lymfocyty (6) a monocyty (7). Monocyty se následkem působení GM-CSF mění na alveolární makrofágy (3) a pronikají do vnitřního prostoru alveolů. Surfactant tvoří pneumocyty II. typu, součástí surfaktantu – fosfolipidy a surfaktantové proteiny B a C (12) jsou shlukovány do tzv. lamelárních tělísek (13), která jsou exocytózou uvolněna do alveolárního prostoru. Surfactantové proteiny A a D (12) jsou vylučovány vlastními vesikuly. Po exocytóze lamelárních tělísek se tyto mění na struktury zvané tubulární myelin, velké a malé agregáty. Tubulární myelin, velké agregáty a extracelulární lamelární tělíska mají povrchově aktivní vlastnosti. Fosfolipidy surfaktantu (11) formují povrchově aktivní výstelku alveolu, přičemž hydrofobní část (14) je orientována do prostoru alveolu (17) a hydrofilní (15) směrem k endoteliálním buňkám. Surfactant je inaktivován biologickými a mechanickými procesy a je konvertován na malé, povrchově neaktivní agregáty, které jsou ze 70–80 % vychytávány pneumocyty II. typu a znovu využity nebo katabolizovány. Zbytek je fagocytován a následně katabolizován ve fagolizozomech (16) alveolárních makrofágů nebo odstraněn lymfatickou cestou. Zpětné vychytávání surfaktantu, jeho katabolismus a zpětné využití závisí na dostatečném působení GM-CSF (18), který se váže na receptory (19) na povrchu pneumocytů II. typu a alveolárních makrofágů.

GM-CSF je glykoprotein, hematopoetický růstový faktor, který je produkován různými buňkami v těle, včetně alveolárních epitelálních buněk, makrofágů, lymfocytů a mezotelií [20]. GM-CSF se váže na membránové receptory řady hematopoetických buněk, včetně monocytů, makrofágů a pneumocytů II. typu. GM-CSF signalizuje přes receptor nacházející se na povrchu buněk a následně jsou aktivovány intracelulární dráhy [78]. Studiemi bylo prokázáno, že přítomnost GM-CSF v plicích je nutná pro terminální diferenciaci alveolárních makrofágů a PU.1, hlavního transkripčního faktoru makrofágů, který alveolární makrofágy aktivuje, a tím zprostředkovává většinu účinků GM-CSF v makrofázích [5,61]. Mezi tyto účinky patří buněčná adheze, katabolismus surfaktantu, exprese receptorů pro patogeny, fagocytóza patogenů, intracelulární zabíjení patogenů, sekrece cytokinů stimulované patogeny (IL-12, IL-18, TNF- α), exprese Fc receptoru, který mediuje fagocytózu opsonizovaných bakterií, a cytoskeletární tvorba filopodií [69].

ETIOPATOGENEZE

PAP patří mezi plicní onemocnění spojená s poruchou surfaktantu. Dochází při ní k narušení

Tabulka 1: Etiologie vzniku plicní alveolární proteinózy (volně podle [30,60,66,68,69,73])

Poruchy tvorby surfaktantu	Mutace genů pro SP-B, SP-C, ABCA3 (membránový transportní protein) zabrání aktivaci receptorů pro GM-CSF Geneticky podložený defekt sekrece GM-CSF		
Poruchy v odstraňování surfaktantu	Primární poruchy způsobené poruchou signalizace GM-CSF	neutralizující autoprotilátky (anti GM-CSF)	
		mutace genů pro α či řetězec β receptoru pro GM-CSF	
		defektní exprese GM-CSF neschopného se navázat na receptor pro GM-CSF	
	Sekundární poruchy způsobené jinou nemocí	primární imunodeficity	
		sekundární imunodeficity	navozené léčbou (imunosupresiva, chemoterapie, jiné léky)
			hematologické malignity, solidní nádory, infekce
Poruchy navozené vlivem vnějšího prostředí	expozice anorganickým prachům		
	expozice plynům		

homeostázy surfaktantu a následkem je pak hromadění složek surfaktantu v intraalveolárních prostorech. Ústřední úlohu v patogenezi hraje přítomnost a dostatečné působení GM-CSF, který se váže na povrchové receptory pneumocytů II. typu a alveolárních makrofágů [69]. Na zvířecích modelech s experimentálně vyřazeným genem pro GM-CSF bylo prokázáno, že akumulace surfaktantu u PAP je spíše následkem poruchy degradace a snížené clearance surfaktantu z alveolárních prostor než nadměrné syntézy složek surfaktantu [9,29,67,69] (viz obr. 1).

PAP patří do heterogenní skupiny chorob, které je možno dělit na choroby způsobené poruchou tvorby surfaktantu, nebo choroby způsobené poruchou jeho odstraňování (tabulka 1). U PAP byla kromě snížené schopnosti degradace surfaktantu alveolárními makrofágy prokázána i porucha jejich chemotaxe, fagocytózy, fúze fagolysosomů a snížená schopnost zabít pohlcené mikroorganismy. Defekty jsou příčinou zvýšeného rizika infekcí u pacientů s PAP [29,60,69].

KLASIFIKACE

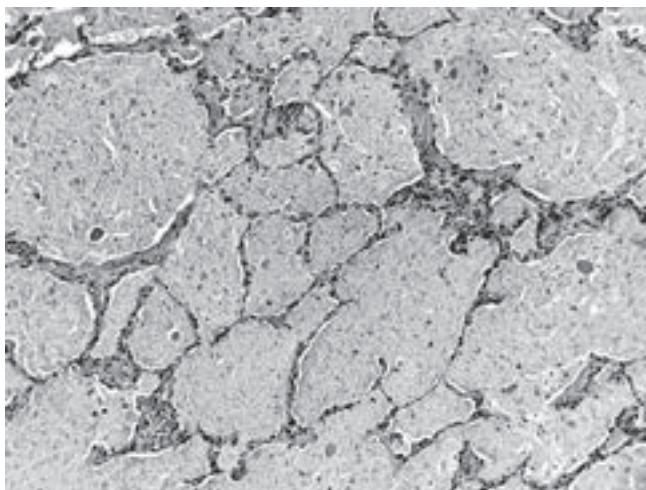
PAP je v současnosti považována spíše za klinický syndrom než za nozologickou jednotku [31,59]. Jsou rozlišovány dvě klinické formy PAP – vrozená (kongenitální) a získaná [73].

Vrozená PAP je vzácnou formou, vyskytuje se u novorozenců, u kterých může být příčinou neonatálního syndromu respirační tísně hned po narození [1,36,78].

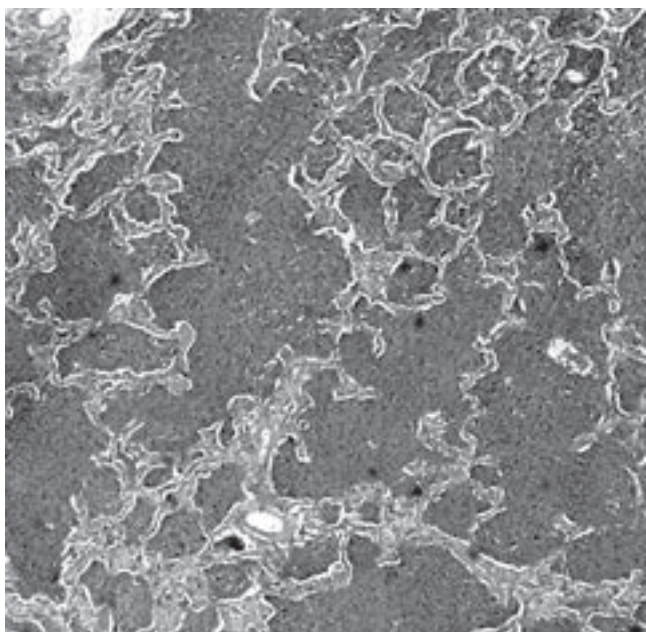
Získaná PAP se ještě dělí na idiopatickou (primární) a sekundární. Idiopatická PAP (primární) je nemocí s neznámou etiologií, familiární výskyt nebyl zatím popsán. Ze všech forem PAP bývá nejméně zastoupena. V současnosti se považuje primární PAP za autoimunitní onemocnění způsobené neutralizujícími autoprotilátkami proti GM-CSF [16,29,59,73]. Sekundární PAP je vzácnou formou, vyskytuje se u stavů, u kterých dochází ke snížení funkcí a/nebo počtu alveolárních makrofágů [58,69]. Vyskytuje se u primárních nebo sekundárních imunodeficitů (navozené jinou chorobou či léčbou). Ze sekundárních imunodeficitů navozených jinou chorobou především u hematologických malignit [59]. Může být asociovaná i se solidními nádory [59,60]. Poléková PAP byla popsána při imunosupresivní terapii (např. sirolimus, leflunomid, imanitin), chemoterapii, při terapii jinými léky (např. amiodaron) [19,50,59,60,63,76,77]. Na vzniku sekundární PAP se mohou podílet i faktory vnějšího prostředí, jako jsou anorganické prachy a plyny (sloučeniny křemíku, titanu, hliníku, tantalu, kobaltu, nitroaromatická barviva, cementový prach, vlákna buničiny) [57,59]. Akutní silikoproteinózou je označována vzácná forma silikózy, která vzniká po krátkodobé expozici vysokým koncentracím respirabilní frakce křemičitého prachu [57]. Výskyt PAP po expozici vysokým dávkám inhalovaných minerálních prachů a chemikálií se vysvětluje denaturací surfaktantových proteinů, která způsobuje poruchu jejich funkce při řízení homeostázy surfaktantu [42]. Jsou popisovány případy sekundární formy PAP asociované s hereditární lysinurií, renální tubulární acidózou, Fanconioho

anémií, glioblastoma multiforme, IgA imunodeficiem (imunoglobulin typu A) [29,42,44,57,59,62].

Obrázek 2: Plicní alveolární proteinóza. V obraze dominuje rozšíření a vyplnění alveolů jemně granulovanou bezbuněčnou eozinofilní hmotou (původní zvětšení 200×). Použito se svolením autora obrázku prof. MUDr. Radoslava Matěje, Ph.D. a šéfredaktora vydavatelství Maxdorf MUDr. Jana Huga [73].



Obrázek 3: Plicní alveolární proteinóza. Jemně granulovaná bezbuněčná eozinofilní hmota vyplňující alveoly je pozitivní v histochemické reakci PAS (původní zvětšení 200×). Použito se svolením autora obrázku prof. MUDr. Radoslava Matěje, Ph. D. a šéfredaktora vydavatelství Maxdorf MUDr. Jana Huga [73].



KLINICKÝ OBRAZ

Typickým znakem nemoci je postupně progredující námahová dušnost (80 %) a kašel, většinou suchý (60 %) [16,73]. Méně častými příznaky jsou teploty, úbytek na váze, únava, bolesti na hrudi a hemoptýza, které souvisí s komplikujícími sekundárními infekcemi. Často mohou být prvním projevem nemoci [56,73]. U menší části pacientů se můžeme setkat i s asymptomatickým průběhem [56]. PAP může progredovat v intersticiální plicní fibrózu a s tím souvisejícím krepitem, paličkovitými prsty, cyanózou a projevy cor pulmonale [73].

Doba od prvních příznaků do stanovení správné diagnózy je často zpožděna o několik měsíců, vzhledem k nespecifickým klinickým příznakům a radiologickým nálezům u PAP. Užitečné pravidlo, které nám může pomoci v diagnostice, je, že radiologické nálezy bývají horší v porovnání s klinickými symptomy [66]. U nemocných s PAP mohou na základě získané poruchy imunity vzniknout sekundární infekce. U PAP převažují oportunní infekce, jako je nokardióza, kryptokokóza, mukormykóza, histoplazmóza, aspergilóza, mykobakteriální, cytomegalovirové, herpetické infekce, infekce vyvolané *Pneumocystis jirovecii*. Mohou se vyskytnout i v diseminované formě, která nešetří ani centrální nervový systém [16,29,59,69]. Terapeutická plicní laváž snížila jejich výskyt [14,16,29,40,59,68].

HISTOPATOLOGIE

U všech forem nacházíme stejné histopatologické nálezy [59]. Mikroskopicky jsou alveolární prostory a terminální bronchioly vyplněny eozinofilním nebuněčným, jemně granulárním materiálem, který je PAS – pozitivní při barvení hematoxylin – eozinem [16,29]. V alveolech jsou často patrné i různé početné morfologicky abnormální pěnovité makrofágy s PAS – pozitivními intracelulárními inkluzemi a buněčný debris. Architektura alveolů je dobře zachována, avšak v případě, že dojde k zásadnímu poškození surfaktantových proteinů, může proces progredovat až do obrazu intersticiální pneumonie a fibrotizace. Většinou postačí obraz ze světelného mikroskopu [29,59,73] (obr. 2, 3).

VYŠETŘOVACÍ METODY

Na skiagramu hrudníku bývají změny přítomny především v okolí plicních hilů. Můžeme vidět bilaterální zastínění typu mléčného skla nebo difuzní symetrické alveolární infiltrativní zastínění s vyznačeným vzdušným bronchogramem, někdy připomínající netopýří křídla. Kostofrenické úhly bývají ušetřeny. RTG obraz může být podobný jako při edému plic. Méně často vidáme unilaterální infiltrativní zastínění nebo retikulonodulární stíny. Distribuce změn je variabilní, rentgenové změ-

ny mohou vymizet i progredovat [2,16,29,40,60,73] (obr. 4).

Díky akumulaci lipoproteinových látek v alveolárních prostorech vznikají na HRCT plic (výpočetní tomografie s vysokou rozlišovací schopností) mapovitá zastínění typu mléčného skla (GGO) a kondenzace ostře ohraničené od oblastí nepostižené plice. Lipoproteinový materiál se shromažďuje i v intersticiu, což podmiňuje hladké zluštění interlobulárníh sept. Častým nálezem bývá crazy paving (mozaiková dlažba – zastínění typu GGO se síťovanou polygonální kresbou), který byl poprvé popsán u alveolární proteinózy, není pro ni však patognomický. Objem plic se nemění [16,29,73] (obr. 5).

Ve většině případů je přítomna pouze lehká restrikční ventilační porucha, ale těžká porucha difuze. Je patrný nepoměr mezi tíží restrikce a difuze (DLCO). Dochází k nepoměru ventilace a perfuze, zvýšení zkratové frakce a zvýšení alveoloarteriálního gradientu (P (A-a) O₂), který se ještě zvyšuje při námaze. Dochází k otoku alveolokapilární membrány a někdy i k jejímu ztluštění následkem fibrotizace. Bývá přítomna hypoxemie různé tíže [16,29,73].

Z laboratorních nálezů mají diagnostický význam pouze autoprotilátky proti GM-CSF, jak v séru, tak i v BALT, které bývají zvýšené u idiopatické PAP [16,28,29,69,73]. Stanovují se metodou ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay), která dosahuje 100% senzitivity i specificity ke stanovení diagnózy idiopatické PAP. Ve světě byla již tato metoda zavedena do běžné praxe [37,66,72].

Vyšetření BAL je cennou diagnostickou pomůckou, v 75 % případů je diagnostická a v korelaci s klinickým a HRCT obrazem umožní vyhnout se nutnosti provedení transbronchiální biopsie, kryobiopsie či otevřené plicní biopsie [6,13,29,59,73]. Makroskopicky je BALT výrazně mléčně zbarvena, je viskózní, opaleskuje, po centrifugaci nebo sedimentaci vzniká hustý sediment [38]. Biochemicky v ní zjistíme zvýšení celkového počtu fosfolipidů i koncentrace surfaktantových proteinů A, B, C, D [12,16,28,56]. Po buněčné stránce BALT obsahuje pěnové makrofágy a zvýšeno bývá i zastoupení lymfocytů. Pěnové makrofágy jsou typickým znakem pro PAP a objevují se díky neschopnosti makrofágů odstraňovat efektivně surfaktant. Ve světelném mikroskopu dále můžeme vidět acelulární eozinofilní tělíčka, která se barví na PAS, a velké množství buněčného debrisu [29,73] (obr. 6).

TERAPIE

Rozhodnutí, jakým způsobem léčit PAP, závisí na klinické formě onemocnění, etiologických faktorech a závažnosti stavu. U všech pacientů je důležitá vyluka kouření, která často sama od sebe zlepšuje stav pacienta [73]. U sekundární formy léčíme vyvolávající příčinu a ve většině případů potom

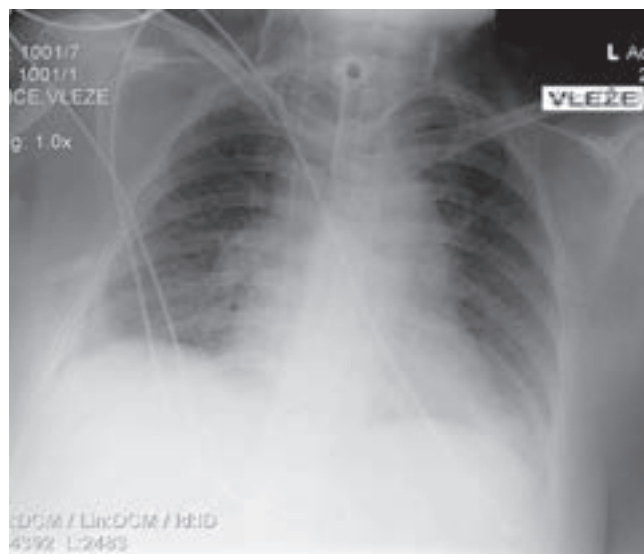
dochází k remisi onemocnění [69,73]. Terapeutickou možností pro pacienty se vznikem intersticiální plicní fibrózy je transplantace plic, ačkoliv byla popsána recidiva onemocnění v transplantované plíci [49].

CELKOVÁ LAVÁŽ PLIC (WLL)

Celková laváž plic v úplné anestezii byla dlouhou dobu standardní léčbou první linie pro symptomatické pacienty s PAP a také jedinou léčebnou metodou s prokázaným efektem [6,43]. První léčebnou WLL provedl Ramirez – Rivera v roce 1965 [54]. Techniky se v různých medicínských centrech liší a doposud nebyly provedeny srovnávací studie a optimalizována a standardizována metoda plicní laváže ani její indikace [68].

Obecně je indikací k provedení léčebné celkové plicní laváže symptomatické onemocnění závažně limitující denní aktivitu pacienta a snížení plicních funkcí. Konkrétně snížení PaO₂ pod 8 kPa a zvýšení alveoloarteriálního gradientu (P (A-a)O₂) [3,16,27,29]. Je považována za standardní a účinnou metodu, která u pacientů zlepšuje klinické, radiologické i funkční parametry. Dochází po ní ke zlepšení migrace a fagocytózy alveolárních makrofágů [26]. Přesný mechanismus účinku laváže není znám, ke zlepšení nejspíše dochází díky mechanickému odstranění lipoproteinových hmot z alveolů a mož-

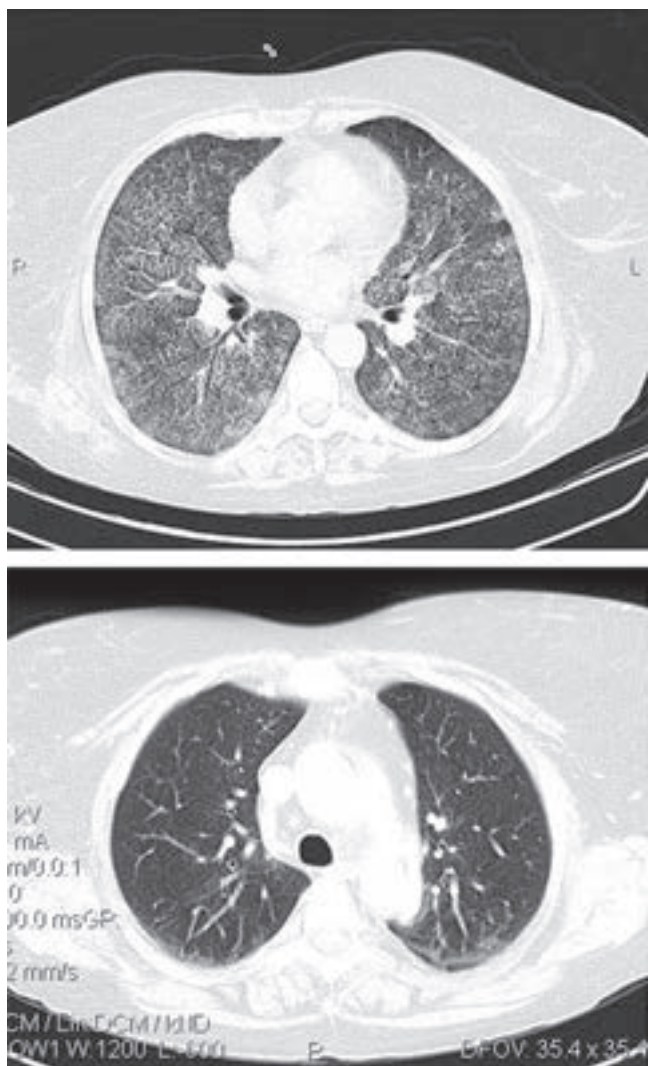
Obrázek 4: Prostý snímek hrudníku u pacienta s PAP. Obrázek byl použit v prezentaci pacienta s PAP, u kterého byla provedena WLL s využitím veno – venózní extrakorporální membránové oxygenace. Použito se svolením autora prezentace doc. MUDr. Pavla Dostála, Ph. D., MBA. Pacient byl léčen ve FN Hradec Králové, případ nebyl publikován v odborné lékařské literatuře.



ný podíl má i snížení množství anti GM-CSF proteinů v plicích a další možné imunologické mechanismy [29,35].

Nejdříve se provádí laváž více postižené plic, laváž druhé plic může být provedena s odstupem 3–7 dní. Závažnost postižení stanovujeme pomocí HRCT vyšetření plic nebo ventilačně perfuzního scanu [47]. WLL se provádí v celkové anestezii na operačním sále nebo jednotce intenzivní péče za monitorace vitálních funkcí. Kontinuálně se sleduje tepová frekvence, krevní tlak, centrální žilní tlak, EKG, saturace krve kyslíkem, obsah CO₂ ve

Obrázek 5: CT vyšetření hrudníku v době diagnózy PAP a 5 měsíců po provedení WLL. Obrázek byl použit v prezentaci pacienta s PAP, u kterého byla provedena WLL s využitím veno – venózní extrakorporální membránové oxygenace. Použito se svolením autora prezentace doc. MUDr. Pavla Dostála, Ph. D., MBA. Pacient byl léčen ve FN Hradec Králové, případ nebyl publikován v odborné lékařské literatuře.



vydechovaném vzduchu, každých 20 minut se vyšetřují hodnoty acidobazické rovnováhy a vnitřního prostředí (natremie, kalemie, kalcemie) [27,45].

Pacient se selektivně intubuje dvoucestným endotracheálním katétre (např. Carlensův katetr), za přítomnosti zkušeného anesteziologa [30,47,48]. Po 15 minutách ventilace obou plic 100% kyslíkem se za ventilace kontralaterální plic vyplachuje jedna plic sterilním fyziologickým roztokem zahřátým na teplotu 37 stupňů Celsia. Pacient se uloží na bok a následně se provádí laváž plic, která je výše uložena [27]. Jednorázově se používá k vymývání 500 až 2 000 ml (mililitrů) roztoku, pacient je uveden do polohy hlavou výše, sklon 20 stupňů. Následně se pak tekutina vypouští samospádem do sběrné nádoby, pacienta skloníme do Trendelenburgovy polohy (hlavou níže) [27,29,47,52,75]. Při prvním cyklu dojde v plicích k zadržení objemu tekutiny odpovídající funkční reziduální kapacitě. Při dalších cyklech by množství tekutiny, která vytéká z plic díky gravitačnímu spádu, mělo odpovídat aplikovanému objemu. Pokud je retence tekutiny více než 1,5–2 litry, může být příčinou únik roztoku do pleurální dutiny nebo na kontralaterální stranu a výkon se musí přerušit. Plicí vyplachujeme do té doby, dokud se nevrací čirá tekutina [27,29,47,75].

Drenáž akcentujeme prováděním manuální poklepové masáže hrudníku [23]. Bylo popsáno zlepšení efektivity laváže plic pomocí opakovaných změn polohy pacienta a ke zlepšení účinnosti laváže dochází i po instilaci malého množství vzduchu do lavážívané plic pomocí manuální ventilace. Při každém lavážním cyklu se aplikuje polovina objemu fyziologického roztoku, následně se instiluje vzduch a posléze je doplněna druhá polovina objemu [9,51]. Celkové množství vydrénované tekutiny dosahuje obvykle 10–40 l, výkon může trvat až 4 hodiny [29,47,75]. Na konci laváže může být provedena bronchoskopie s odsátím zbytkové tekutiny [52]. Laváž by měla vést k drenáži co největšího množství lipoproteinových hmot, výhodou je použití co nejmenšího počtu lavážních cyklů. Simulace na matematických modelech ukazují, že výsledek závisí nejvíce na celkové délce laváže [1].

Možnými komplikacemi jsou nežádoucí účinky spojené s celkovou anestezí, endotracheální intubací a mechanickou ventilací [55]. V průběhu výkonu může dojít k hypoxemii, hypotermii, poruchám vnitřního prostředí (nejčastěji hypokalemii, metabolické acidóze), k hemodynamické nestabilitě, srdeční zástavě, úniku lavážovací tekutiny do kontralaterální selektivně ventilované plic při inadekvátní poloze dvoucestného endotracheálního tubusu. Při ruptuře lavážívané plic může vzniknout ipsilaterální hydrothorax. Jako pozdní komplikace po opakovaném zavádění biluminárního katétru může vzniknout endotracheální granulom nebo stenóza [29,30,31,45]. Metoda je většinou dobře tolerovaná, u dvou třetin pacientů je jedna celková laváž plic dostačující k remisi onemocnění

či dlouhodobému zlepšení. U některých nemocných je nutno WLL provést opakovaně [39].

Po laváži je někdy nutná přechodná umělá plicní ventilace. Ke zlepšení dušnosti pacienta dochází po 12 hodinách, zlepšení na skiagramu hrudníku je obvykle přítomné až za 6 a více měsíců [24,27]. Do jednoho týdne po výkonu se zlepšují spirometrické parametry, upravuje se poměr ventilace a perfuze a zvyšuje se PaO₂ (parciální tlak kyslíku v arteriální krvi). Zlepšení hodnot DLCO však nastává až za více než 6 měsíců a obvykle nedochází k úplné normalizaci hodnot [27,29]. Je prokázáno, že celková plicní laváž prodlužuje přežití pacientů. Klinický efekt přetrvává průměrně 15 měsíců [73]. U pokročilých stadií PAP není při selektivní ventilaci jedna plíce schopna zajistit dostatečnou oxygenaci, což neumožňuje provedení WLL běžnou technikou. Situaci lze řešit použitím extrakorporální membránové nebo hyperbarické oxygenace [32,52,59]. Touto metodou lze provést bilaterální laváž celých plic v jeden den (obr. 5).

LAVÁŽ JEDNOTLIVÝCH PLICNÍCH LALOKŮ POMOCÍ FIBROBRONCHOSKOPU V LOKÁLNÍ ANESTEZII

Další možností při kontraindikaci WLL v celkové anestezii je provedení laváže jednotlivých plicních laloků pomocí fibrobronchoskopu v lokální anestezii. Svoje zkušenosti s touto metodou u třech pacientů podrobně popsali v roce 2002 Cheng et al. [11,24,25,30,46,71]. Autoři prokázali, že tato metoda může být provedena u pacientů, u kterých je WLL riziková, a s výhodou u pacientů s méně pokročilou chorobou, u kterých je k vymytí lipoproteinové substance z alveolů potřeba jen menší množství lavážní tekutiny. Pacient musí být spolupracující, neboť dlouhotrvající procedura je spojena se značným diskomfortem [97]. Výkon by mohl být s výhodou proveden v analgosedaci.

EXPERIMENTÁLNÍ ZPŮSOBY LÉČBY PRO IDIOPATICKOU PAP

Léčba rekombinantním GM-CSF je zatím experimentální a není všeobecně zavedena [73]. K dispozici nejsou žádné studie srovnávající efekt terapie GM-CSF a WLL nebo jinou metodu. Pro inhalační podání GM-CSF existují pouze studie, z nichž tři největší jsou – Wylam et al. 2006, Tazawa et al. 2010, Ding et al. 2015 [17,65,80]. Po inhalační léčbě GM-CSF je patrné zlepšení nálezů na CT vyšetření hrudníku, zlepšení klinických symptomů i funkčních parametrů plic [64]. Prospektivní studie pacientů léčených subkutánním podáním GM-CSF provedli Kavuru et al. 2000, Seymour et al. 2001, Venkateshiah et al. 2006 [33,58,74]. Ke zlepšení dochází obvykle až po 4–6 týdnech léčby

Obrázek 6: Hnědožluté zkalení bronchoalveolární tekutiny způsobené hromaděním složek surfaktantu v alveolárních prostorech. Je patrné, že při každé další porci BAL dochází k postupnému čištění alveolárních prostor a tekutina se stává více čirou. Obrázek byl použit v prezentaci pacienta s PAP, u kterého byla provedena WLL s využitím veno – venózní extrakorporální membránové oxygenace. Použito se svolením autorů prezentace doc. MUDr. Pavla Doštála, Ph. D., MBA a MUDr. Vladimíra Bartoše. Pacient byl léčen ve FN Hradec Králové, případ nebyl publikován v odborné lékařské literatuře.



[30]. Léčba GM-CSF se zdá být bezpečnou metodou [21].

Zkouší se také terapie rituximabem, monoklonální protilátkou proti CD-20 (B-lymfocytární specifický antigen), která také prokazuje určitou úspěšnost, i když přesný mechanismus účinku není znám [22,8]. V roce 2011 provedli Kavuru et al. prospektivní, open-label studii s 10 dospělými pacienty [34]. Plazmaferézou lze u nemocných s idiopatickou PAP dosáhnout snížení hladin cirkulujících autoprotilátek, a tudíž zlepšení funkce alveolárních makrofágů a surfaktantového katabolismu [68]. Do současnosti byly publikovány 3 případy provedení plazmaferézy u PAP (Bonfield et al. 2002, Garber et al. 2015, Luisetti et al. 2009) [10,21,41]. Pro nedostatek zkušeností nemůže být plazmaferéza zatím paušálně doporučena [68]. V literatuře jsou popsány i jednotlivé případy popisující podání GM-CSF po provedení WLL [81,82].

Experimentální způsoby léčby pro idiopatickou PAP jsou publikovány zatím jen v zahraniční literatuře (viz citace). Podrobnější popis přesahuje rámec tohoto sdělení, je zaměřeno na způsoby léčby, které jsou bez problémů dostupné v České republice.

ZÁVĚR

Plicní alveolární proteinóza patří mezi vzácné difúzní plicní nemoci, přesto je nutno na ně myslet v diferenciální diagnostice.

Vzhledem k nízké prevalenci této nemoci zatím neexistují žádná jednoznačná doporučení pro diagnostiku a léčbu. Další výzkum a kontrolované studie jsou nutností. V České republice by mohl vzniknout registr vzácných plicních nemocí, aby bylo možné podchytit všechny případy a byla možná spolupráce s kolegy z jiných pracovišť.

LITERATURA

1. Akasaka K, Tanaka T, Maruyama T et al. A mathematical model to predict protein wash out kinetics during whole-lung lavage in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 2014; 308(2):L105–L117.
2. Asamoto H, Kitaichi M, Nishimura K et al. Primary Pulmonary Alveolar Proteinosis. *The Japanese Journal of Thoracic Diseases* 1995; 33(8):835–845.
3. Beccaria M, Luisetti M, Rodi G et al. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *European Respiratory Journal* 2004; 23(4):526–531.
4. Ben-Dov I, Segel MJ. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: clinical course and diagnostic criteria. *Autoimmunity Reviews* 2014; 13(4–5):513–517.
5. Berclaz PY, Shibata Y, Whitsett JA et al. GM-CSF, via PU. 1, regulates alveolar macrophage Fc γ R-mediated phagocytosis and the IL-18/IFN- γ -mediated molecular connection between innate and adaptive immunity in the lung. *Blood* 2002; 100(12):4193–4200.
6. Bonella F, Bauer PC, Griese M et al. Pulmonary alveolar proteinosis: new insights from a single-center cohort of 70 patients. *Respiratory medicine* 2011; 105(12):1908–1916.
7. Bonella F, Bauer PC, Griese M et al. Wash out kinetics and efficacy of a modified lavage technique for alveolar proteinosis. *European Respiratory Journal* 2012; 40(6):1468–1474.
8. Bonfield TL, Farver CF, Barna BP et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ is deficient in alveolar macrophages from patients with alveolar proteinosis. *American journal of respiratory cell and molecular biology* 2003; 29(6):677–682.
9. Bonfield TL, Raychaudhuri B, Malur A et al. PU. 1 regulation of human alveolar macrophage differentiation requires granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 2003; 285(5):L1132–L1136.
10. Bonfield TL, Kavuru MS, Thomassen MJ. Anti-GM-CSF titer predicts response to GM-CSF therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Clinical Immunology* 2002; 105(3):342–350.
11. Brach BB, Harrell JH, Moser KM. Alveolar proteinosis: lobar lavage by fiberoptic bronchoscopic technique. *Chest* 1976; 69(2):224–227.
12. Brasch F, Birzele J, Ochs M et al. Surfactant proteins in pulmonary alveolar proteinosis in adults. *European Respiratory Journal* 2004; 24(3):426–435.
13. Campo I, Mariani F, Rodi G et al. Assessment and management of pulmonary alveolar proteinosis in a reference center. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013; 8(1):40.
14. Claypool WD, Rogers RM, Matuschak GM. Update on the clinical diagnosis, management, and pathogenesis of pulmonary alveolar proteinosis (phospholipidosis). *Chest* 1984; 85(4):550–558.
15. Cordonnier C, Fleury-Feith J, Escudier E et al. Secondary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1994; 149(3):788–794.
16. Costabel U, Guzman J. Pulmonary alveolar proteinosis: a new autoimmune disease. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG 2005; 22: S67–73.
17. Ding J, Xiao Y, Dai J et al. Effectiveness and safety of inhaled granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2015; 95(34):2766–2770.
18. Doubková M. Plicní alveolární proteinóza – minulost a přítomnost – editorial. *Vnitř Lék* 2007; 53(10):1031–1032.
19. Du EZ, Yung GL, Le DT et al. Severe alveolar proteinosis following chemotherapy for acute myeloid leukemia in a lung allograft recipient. *Journal of Thoracic Imaging* 2001; 16(4):307–309.
20. Francisco-Cruz A, Aguilar-Santelises M, Ramos-Espinosa O et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: not just another haematopoietic growth factor. *Medical Oncology* 2014; 31(1):774.
21. Garber B, Albores J, Wang T et al. A plasmapheresis protocol for refractory pulmonary alveolar proteinosis. *Lung* 2015; 193(2):209–211.
22. Grillo-López AJ, White CA, Varns C et al. Overview of the clinical development of rituximab: first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Seminars in Oncology* 1999; 26(5) Suppl 14:66–73.
23. Hammon WE, McCaffree DR, Cucchiara AJ. A comparison of manual to mechanical chest percussion for clearance of alveolar material in patients with pulmonary alveolar proteinosis (phospholipidosis). *Chest* 1993; 103(5):1409–1412.
24. Harris JO, Castle JR, Swenson EW et al. Lobar lavage: therapeutic benefit in pulmonary alveolar filling disorders. *Chest* 1974; 65(6):655–659.
25. Heymach III GJ, Shaw RC, McDonald JA et al. Fiberoptic bronchopulmonary lavage for alveolar proteinosis in a patient with only one lung. *Chest* 1982; 81(4):508–510.
26. Hoffman RM, Dauber JH, Rogers RM. Improvement in alveolar macrophage migration after therapeutic whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139(4):1030–1032.
27. Homolka J, Jansa P, Stříteský M et al. První úspěšná léčebná plicní laváž u plicní alveolární proteinózy v České republice. *Čas Lék Čes* 2001; 140:406–408.
28. Homolka J, Votava V. Intersticiální plicní procesy. *Maxdorf*, 1999.
29. Hutytová B. Plicní alveolární proteinóza. *Vnitř Lék* 2007; 53(10):1077–1084.
30. Cheng SL, Chang HT, Lau HP et al. Pulmonary alveolar proteinosis: treatment by bronchofiberscopic lobar lavage. *Chest* 2002; 122(4):1480–1485.
31. Jansa P, Stříteský M, Homolka J. Plicní alveolární proteinóza a její léčba celkovou plicní laváží v ČR. *Vnitř Lék* 2002; 48:34–37.
32. Jansen HM, Zuurmond WW, Roos CM et al. Whole-lung lavage under hyperbaric oxygen conditions for alveolar proteinosis with respiratory failure. *Chest* 1987; 91(6):829–832.
33. Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R et al. Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; 161(4):1143–1148.
34. Kavuru MS, Malur A, Marshall I et al. An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *European Respiratory Journal* 2011; erj01977–2010.
35. Kavuru MS, Popovich M. Therapeutic whole lung lavage: a stop-gap therapy for alveolar proteinosis. *Chest* 2002; 122(4):1123–1124.

36. Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *Journal of Experimental Medicine* 1999; 190(6):875–880.
37. Kitamura T, Uchida K, Tanaka N et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; 162(2):658–662.
38. Klech H. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL. *Eur Respir Rev* 1992; 2(8):47–127.
39. Leth S, Bendstrup E, Vestergaard H et al. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: treatment options in year 2013. *Respirology* 2013; 18(1):82–91.
40. Lisá MP. Plicní alveolární proteinóza. *Interní medicína pro praxi* 2007; 9(4):167–169.
41. Luisetti M, Rodi G, Perotti C et al. Plasmapheresis for treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *European Respiratory Journal* 2009; 33(5):1220–1222.
42. Luisetti M. Advances in pathogenesis and treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *Stud Pneumol Phthiseol* 1997; 57:117–119.
43. Luisetti M, Kadija Z, Mariani F et al. Therapy options in pulmonary alveolar proteinosis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2010; 4(4):239–248.
44. McManus DT, Moore R, Hill CM et al. Necropsy findings in lysinuric protein intolerance. *Journal of Clinical Pathology* 1996; 49(4):345–347.
45. Michaud G, Reddy C, Ernst A. Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2009; 136(6):1678–1681.
46. Nagasaka Y, Takahashi M, Ueshima H et al. Bronchoalveolar lavage with trypsin in pulmonary alveolar proteinosis. *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology* 1997; 4(2):184.
47. Olivieri D, Du Bois RM. *Interstitial Lung Diseases: European Respiratory Monograph* 2000; 5:194–205.
48. Paquet C, Karsli C. Technique of lung isolation for whole lung lavage in a child with pulmonary alveolar proteinosis. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2009; 110(1):190–192.
49. Parker LA, Novotny DB. Recurrent alveolar proteinosis following double lung transplantation. *Chest* 1997; 111(5):1457–1458.
50. Pedroso SL, Martins LS, Sousa S et al. Pulmonary alveolar proteinosis—a rare pulmonary toxicity of sirolimus. *Transplant International* 2007; 20(3):291–296.
51. Perez IVA, Rogers RM. Enhanced alveolar clearance with chest percussion therapy and positional changes during whole-lung lavage for alveolar proteinosis. *Chest* 2004; 125(6):2351–2356.
52. Petřík F, Grandcourtová A, Krečmerová M et al. Plicní alveolární proteinóza: Laváž celých plic s podporou mimotělní membránové oxygenace. *Stud Pneumol Phthiseol* 2013; 73(5):174–178.
53. Proks C, Zamrazil V, Kuzma J. Kahler's myeloma with kryoglobulinaemia and pulmonary alveolar paraproteinosis. *Neoplasma* 1996; 13:217–222.
54. Ramirez-R J, Kieffer RF, Ball WC. Bronchopulmonary lavage in man. *Annals of Internal Medicine* 1965; 63(5):819–828.
55. Rebelo HM, Guedes L, Veiga D et al. Anaesthetic, procedure and complications management of serial whole-lung lavage in an obese patient with pulmonary alveolar proteinosis: case report. *Brazilian Journal of Anesthesiology* 2012; 62(6):869–877.
56. Russi EW, Boehler A. Pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet Encyclopedia* 2004. <http://www.orpha.net/data/patho/GP/uk-pap.pdf>
57. Seyfikli Z et al. Primary alveolar proteinosis and review of the literature. *Turkish Respir J* 2001; 2(1):36–39.
58. Seymour FJ, Presneill J, Schoch OD et al. Therapeutic Efficacy of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor in Patients with Idiopathic Acquired Alveolar Proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:524–531.
59. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(2):215–235.
60. Shah PL, Hansell D, Lawson PR et al. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax* 2000; 55(1):67–77.
61. Shibata Y, Berclaz PY, Chroneos ZC et al. GM-CSF regulates alveolar macrophage differentiation and innate immunity in the lung through PU. 1. *Immunity* 2001; 15(4):557–567.
62. Steens RD, Summers QA, Tarala R A. Pulmonary alveolar proteinosis in association with Fanconi's anemia and psoriasis: a possible common pathogenetic mechanism. *Chest* 1992; 102(2):637–638.
63. Sulkowski S, Sulkowska M. Alveolar cells in cyclophosphamide-induced lung injury. II. Pathogenesis of experimental endogenous lipid pneumonia. *Histology and Histo-pathology* 1999; 14:1145–1152.
64. Tazawa R, Inoue Y, Arai T et al. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy. *Chest* 2014; 145(4):729–737.
65. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y et al. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2010; 181(12):1345–1354.
66. Trapnell BC, Luisetti M. Pulmonary alveolar proteinosis syndrome. Murray and Nadel st textbook of respiratory medicine, 6th ed. Elsevier Inc., Philadelphia, PA, pp 1260, 19103–2899.
67. Trapnell BC, Whitsett JA. GM-CSF regulates pulmonary surfactant homeostasis and alveolar macrophage-mediated innate host defense. *Annual Review of Physiology* 2002; 64(1):775–802.
68. Trapnell BC, Sheikh MM. Treatment of Pulmonary Alveolar Proteinosis. In: Azuma A, Schechter MS et al. *Treatment of Cystic Fibrosis and Other Rare Lung Diseases*. 2017; Springer, Basel; pp 211–238.
69. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *New England Journal of Medicine* 2003; 349(26):2527–2539.
70. Travis WD, Colby TV, Koss MM et al. Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract. *Atlas of nontumor pathology, 1st series. Fascicle 2. Publ. by American Registry of Pathology and the Armed Forces Institute of Pathology*. Washington 2002; pp 169–176.
71. Tsuchiyama T, Hayasaka SI, Sasaki JI et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis with Coincidental Thoracic Injury Successful Bronchoalveolar Lavage with A Modified Fiberoptic Bronchoscope. *The Japanese Journal of Thoracic Diseases* 1995; 33(5):538–542.
72. Uchida K, Nakata K, Carey B et al. Standardized serum GM-CSF autoantibody testing for the routine clinical diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Journal of immunological methods* 2014; 402(1–2):57–70.
73. Vašáková M, Polák J, Matěj R. Vzácné intersticiální plicní procesy. In: Vašáková M, Polák J, Matěj R. *Intersticiální plicní procesy*. 2011; Maxdorf Praha; s. 350–369.
74. Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL et al. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2006; 130(1):227–237.
75. Vymazal T, Krecmerova M. Respiratory strategies and airway management in patients with pulmonary alveolar proteinosis: a review. *BioMed Research International*, 2015.
76. Wagner U, Staats P, Moll R et al. Imatinib-associated pulmonary alveolar proteinosis. *The American Journal of Medicine* 2003; 115(8):674.

77. Wardwell NR, Miller R, Ware LB. Pulmonary alveolar proteinosis associated with a disease modifying antirheumatoid arthritis drug. *Respirology* 2006; 11(5):663–665.
78. Watanabe S, Itoh T, Arai K I. Roles of JAK kinases in human GM-CSF receptor signal transduction. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1996; 98(6):S183–S191.
79. Weaver TE, Whitsett JA. Function and regulation of expression of pulmonary surfactant-associated proteins. *Biochemical Journal* 1991; 273(2):249.
80. Wylam ME, Ten R, Prakash UBS et al. Aerosol granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis. *European Respiratory Journal* 2006; 27(3):585–593.
81. Yamamoto H, Yamaguchi E, Agata H et al. A combination therapy of whole lung lavage and GM-CSF inhalation in pulmonary alveolar proteinosis. *Pediatric Pulmonology* 2008; 43(8):828–830.
82. Yan Yu H, Feng Sum X, Xun Wang Y et al. Whole lung lavage combined with Granulocyte-macrophage colony stimulating factor inhalation for an adult case of refractory pulmonary alveolar proteinosis. *BMC Pulmonary Medicine* 2014; 14(1):87.

Došlo: 27. 9. 2019

Adresa:
MUDr. Mirka Džingozovová
Klinika nemocí plicních a tbc, FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
Česká republika
e-mail: Dzingozovova.Mirka@fnbrno.cz

Tuberkulóza je aj v čase covid-19 problémom, aktuálna situácia za rok 2019 v Európe a na Slovensku

I. Solovič, J. Švecová

NUTPCH a HCH Vyšné Hágy, Katolícka univerzita Ružomberok

SUMMARY

Tuberculosis remains a problem in COVID-19 times: update on situation in Europe and Slovakia in 2019

The epidemiological situation of tuberculosis (TB) in most countries with a low TB incidence is characterized by low transmission rates in the general population and occasional outbreaks. At the time of the COVID-19 pandemic, we should expect it to increase in the post-pandemic period. Most cases of active TB are caused by the reactivation of latent tuberculosis. High concentrations of the disease are recorded in certain risk groups (poor people, homeless people, migrants, prisoners, ethnic minorities and people living with HIV infection or other diseases, excessive drinkers, drug addicts and other marginalized groups). At a time of increasing migration, TB will not be permanently eliminated in any country unless it is eradicated worldwide.

Keywords: tuberculosis, current situation, Europe, Slovakia

SÚHRN

Epidemiologická situácia tuberkulózy vo väčšine krajín s nízkym výskytom TB sa vyznačuje nízkou mierou prenosu v celkovej populácii a príležitostnými ohniskami. V čase pandémie covid-19 musíme počítať s jej nárastom v postpandemickom období. Väčšina prípadov aktívnej TB je spôsobená reaktiváciou latentnej tuberkulózy. Vysoká koncentrácia choroby je zaznamenávaná v určitých rizikových skupinách (chudobní ľudia, bezdomovci, migranti, väzni, etnické menšiny a osoby žijúce s HIV infekciou alebo s inými chorobami, osoby s nadmerným užívaním alkoholu, drogově závislí a iné marginalizované skupiny). V čase zvyšujúcej sa migrácie obyvateľstva, nebude TB navetvalo odstránená v akejkoľvek krajine, pokiaľ nebude eliminovaná v celosvetovom meradle.

Kľúčové slová: tuberkulóza, aktuálna situácia, Európa, Slovensko

ÚVOD

Keď sa v súčasnosti celý svet spája s cieľom bojovať proti pandémie covid-19, je dôležité, aby boli zabezpečené aj základné zdravotnícke služby v ochrane života ľudí s tuberkulózou a inými chorobami. Pri príležitosti Svetového dňa TB Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, generálny riaditeľ WHO, zdôraznil v tlačovej správe: „**covid-19 zdôrazňuje, ako môžu byť zraniteľní ľudia s pľúcny-
mi chorobami a oslabenými imunitnými systémami**“ [1,2].

31. decembra 2019 Čína prvýkrát nahlásila prípady ochorenia klastrov covid-19 spôsobené SARS-CoV-2. K 20. marcu 2020 bolo na celom svete hlásených 234 073 potvrdených prípadov covid-19, z toho 81 300 prípadov z Číny. Aby sa znížilo riziko

prenosu v Číne, všetky provinčné oblasti zaviedli súbor opatrení na zníženie potenciálnych infekčných nebezpečenstiev vrátane zatvorenia škôl, knižníc a iných verejných priestranstiev, zvýšenej dezinfekcie vo verejných priestoroch. Zároveň odporučili 14-dňovú domácu karanténu pre jednotlivcov z epidemických oblastí. V dôsledku toho tieto kontrolné stratégie zvrátili epidémiu covid-19 v Číne a poskytli nádej, že môžeme poraziť túto vysoko prenosnú chorobu. Nemocnice minimalizovali počet denných ambulantných návštev, aby sa znížil potenciál nozokomiálneho prenosu. Čínska vláda zaznamenala v posledných rokoch veľký pokrok pri zavádzaní digitálnej medicíny. Vďaka digitálnym platformám majú pacienti prístup k lepšej lekárskej starostlivosti, bez ohľadu na vzdialenosť. Tento prístup môže byť užitočný aj pri reakcii na

prepuknutie choroby covid-19, pretože vzdialená digitálna zdravotná starostlivosť odstraňuje akékoľvek obavy z možnej infekcie. Diaľkové monitorovanie liečených pacientov s tuberkulózou je okrem toho prísľubom na vyhodnotenie výsledkov liečby a na umožnenie včasnej identifikácie nežiaducich účinkov liekov. Je pozoruhodné, že hlavnou prekážkou úspešnej implementácie digitálnej medicíny je to, že náklady na digitálne zdravotnícke služby nie sú schválené zdravotnými poisťovňami ako platcami zdravotnej starostlivosti. Je potrebné, aby všetky sektory spoločnosti spolupracovali pri dosahovaní stratégie WHO End TB do roku 2035 [3].

Napriek spoločnému úsiliu tuberkulóza, vrátane jej rezistentných foriem, spôsobuje viac úmrtí ako akékoľvek iné infekčné ochorenia na celom svete a je vážnou hrozbou pre globálnu zdravotnú bezpečnosť. Tuberkulóza zabije viac ako päťtisíc detí, žien a mužov každý deň a nenecháva žiadnu krajinu nedotknutú. Je to jeden z hlavných zabijakov medzi ľuďmi v produktívnom veku, ktorý vytvára a posilňuje cyklus chorôb a chudoby s potenciálnymi katastrofálnymi sociálnymi a ekonomickými dôsledkami pre rodiny, komunity a krajiny. Zatiaľ čo sa uznáva vyššia prevalencia tuberkulózy u mužov, ženy a deti sú tiež zraniteľné v dôsledku nerovností v oblasti sociálnej a zdravotnej starostlivosti, ktoré súvisia s pohlavím a vekom, ako napríklad zlá zdravotná gramotnosť, obmedzený prístup k zdravotníckym službám, stigmatizácia a diskriminácia. Multirezistentná tuberkulóza (MDR-TB) predstavuje jednu tretinu všetkých úmrtí súvisiacich s antimikrobiálnou rezistenciou (AMR). Tuberkulóza je tiež hlavnou príčinou smrti u ľudí s HIV/AIDS. Globálne ciele týkajúce sa tuberkulózy nebudú splnené bez nových a účinnejších nástrojov

a inovatívnych prístupov k prevencii, diagnostike, liečbe a starostlivosti. Toto ochorenie znepokojuje všetkých ľudí, neprimerane postihuje najchudobnejšie a najzraniteľnejšie skupiny obyvateľstva. Fajčenie tabaku, konzumácia alkoholu a iných látok, znečistenie ovzdušia, vystavenie oxidu kremičitému, život s HIV/AIDS, cukrovka a podvýživa zvyšujú riziko tuberkulózy. Stigma a diskriminácia zostávajú kritickými prekážkami pri starostlivosti o pacientov s tuberkulózou [1,2]. Približne jedna štvrtina svetovej populácie je nakazená latentnou formou choroby a desatina z nich ochoreje aktívnou TB počas ich života. Symptómy závisia od infikovaného orgánu tela. TB obvykle postihuje pľúca. V tomto prípade sú hlavnými príznakmi kašeľ s produktívnym spútom (niekedy s krvou), dýchavičnosť a bolesť na hrudníku. Existujú tiež všeobecné príznaky, ako je horúčka, nočné potenie, strata hmotnosti a chuť do jedla, únava a celková slabosť. Ľudia s HIV, alebo inými chorobami, ktoré oslabujú ich imunitný systém (ako je cukrovka), ľudia na imunosupresívnej liečbe a ľudia, ktorí fajčia, alebo konzumujú škodlivo alkohol, sú vystavení oveľa väčšiemu riziku rozvoja choroby.

AKTUÁLNA SITUÁCIA V TUBERKULÓZE V EURÓPSKOM REGIÓNE

Napriek výraznému pokroku dosiahnutému v boji proti tuberkulóze, toto ochorenie stále predstavuje výraznú hrozbu pre verejné zdravie v európskom regióne WHO. Podľa najhorších odhadov ochorelo na tuberkulózu v roku 2018 v tomto regióne asi 259 000 ľudí a asi 23 000 ľudí prišlo o život v dôsledku tuberkulózy, väčšinou v krajinách východnej Európy a strednej Ázie. V posledných 10 rokoch počet nových pacientov s TB klesá priemerne o 5 % ročne, čo je najrýchlejší pokles zo všetkých regiónov WHO. Miera úspešnosti liečby u novodia-gnostikovaných a recidivujúcich pacientov však bola 77 %, čo zostáva jedným z najnižších medzi regiónmi WHO. Jeden z piatich nových pacientov s TB je infikovaný multirezistentnými formami tuberkulózy. Jeden z ôsmich nových pacientov s TB je pozitívny na HIV infekciu. U ľudí s HIV je 20 až 40-krát väčšia pravdepodobnosť, že sa u nich vyvinie aktívne ochorenie TB, ako u ľudí bez HIV. HIV a TB tvoria smrťacu kombináciu, pričom každá z nich zrýchľuje postup druhého ochorenia.

Obrázok 1: Notifikácia tuberkulózy v krajinách EU v roku 2018



V krajinách Európskej únie bolo notifikovaných **52 862 prípadov tuberkulózy** v roku 2018. Notifikácia bola **10,2** na 100 000 obyvateľov (2,3–62,5). V týchto krajinách sledujeme kontinuálny pokles medzi rokmi 2009–2018 o **34 % prípadov**. Najvyšší výskyt je vo vekovej kategórii **25–44 roční** (8 na 100 000). **Muži** dominujú vo všetkých vekových skupinách nad 14 rokov. V roku 2018 bolo evidovaných **2 060 TB prípadov** u detí pod 15 rokov, čo predstavuje **3,9 %** zo všetkých prípadov TB (0 – 18,5 %). Notifikácia, teda počet novozistených prípadov a recidív spolu, je **2,6** na 100 000 detskej populácie (0 – 17,4). **36 047** prípadov tuberkulózy bolo bakteriologicky overených, čo je **68,2 %** z celkového počtu prípadov (25 – 100 %). Závažné sú údaje o počte osôb nie v danej krajine narodených, kde sa sleduje nárast medzi rokmi 2009 a 2018 z **23,8 %** na **34,5 %** z celkového počtu notifikovaných prípadov. Multirezistentná tuberkulóza v roku 2018 – celkovo to bolo **1 052** prípadov, čo predstavuje **3,6 %** zo všetkých prípadov s dostupnými DST (0 – 100%). V roku 2018 bolo v 21 EU/EEA krajinách notifikovaných **991 HIV-pozitívnych TB prípadov**. **67,6 %** zo všetkých prípadov za rok 2017 malo úspešne ukončenú liečbu po 12 mesiacoch (0 – 100 %). Slovensko po Lichtenštajnsku a Islande sa nachádza na tretom mieste v rámci krajín EU/EEA [4].

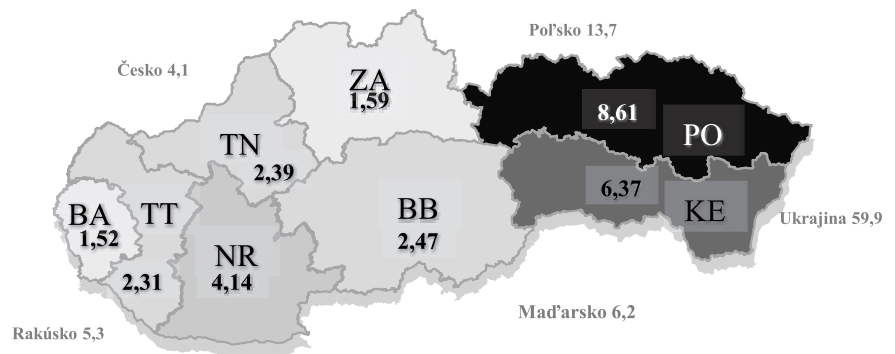
AKTUÁLNA SITUÁCIA V TUBERKULÓZE NA SLOVENSKU

V dnešnej dobe je situácia na Slovensku stabilizovaná. V roku 2019 bolo do Národného registra TB nahlásených **214** prípadov tuberkulózy, čo je **3,93/100 000** obyvateľov, kým v roku 2018 to bolo 289 prípadov, čo bolo 5,45/100 000 obyvateľov.

V roku 2019 išlo o pľúcne formy v **177** prípadoch, mimopľúcne formy v **37** prípadoch. V **184** prípadoch o novozistené nemocné a v **30** prípadoch išlo o recidívy ochorenia. V detskej populácii do 14 rokov sa tuberkulóza vyskytla v 34 prípadoch. Oproti roku 2018 zaznamenávame pokles o 6 prípadov. V roku 2019 zomrelo 6 pacientov na tuberkulózu.

Z 214 prípadov bolo pre ťažkosti zistených **149** prípadov (69,6 %), pri kontrole evidovaných **7** prípadov, v rámci vyšetrenia kontaktov **26** prípadov (12,1 %) a pri preventívnej prehliadke **15** prípadov. V roku 2019 boli zhlásené **4** prípady TB a HIV infekcie.

Obrázok 2: Výskyt tuberkulózy na Slovensku v r. 2019 podľa krajov (počet prípadov na 100 000 obyvateľov)



Podľa geografického rozloženia v Slovenskej republike najhoršími oblasťami s najvyšším výskytom tohto ochorenia je oblasť východného Slovenska (Prešovský kraj **8,61/100 000** obyv. a Košický kraj – **6,37/100 000** obyv.). Najnižší výskyt zaznamenávame v Bratislavskom kraji – **1,52/100 000** obyvateľov.

V roku 2019 sme mali na Slovensku celkovo 7 pacientov infikovaných multirezistentnými kmeňmi tuberkulóznymi mykobaktériami. Analýza výsledkov liečby za rok 2018 nám dokumentuje, že liečba, ktorú dostávajú naši pacienti, je plne indikovaná a správna, nakoľko máme až 86 % úspešnosť liečby u novozistených, mikroskopicky pozitívnych prípadov. V roku 2019 predstavovala tuberkulóza u Rómov 76 prípadov z celkového počtu 214 hlásených (35,7 %), z toho u detí až v 28 prípadoch, čo predstavuje 82,4 % z celkového počtu všetkých prípadov u detí [5]. V roku 2019 pôsobilo na Slovensku 288 terénnych pracovníkov a pokrývajú 314 lokalít v najchudobnejších a najohrozenejších častiach Slovenska.

ZÁVER

Epidemiologická situácia tuberkulózy vo väčšine krajín s nízkym výskytom TB sa vyznačuje nízkou mierou prenosu v celkovej populácii a príležitostnými ohniskami. Väčšina prípadov aktívnej TB je spôsobená reaktiváciou latentnej tuberkulózy. Treba počítať s možnosťou nárastu tohto ochorenia v postpandemickom období po prekonaní celosvetovej krízy vyvolanej infekciou SARS-CoV2. Treba zachovať poskytovanie zdravotnej starostlivosti všetkým pacientom s TB aj v tomto období, čo je v mnohých miestach sveta veľmi problematické [6]. V čase zvyšujúcej sa migrácie obyvateľstva, TB nebude natrvalo odstránená v akejkoľvek krajine, pokiaľ nebude eliminovaná v celosvetovom meradle.

LITERATÚRA

1. WHO. Novel coronavirus (covid-19) situation report -60. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200320-sitrep-60-covid-19.pdf?sfvrsn=8894045a_23
2. WHO. Global tuberculosis report 2019. WHO/CDS/TB/2019.15. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
3. Pang Y, Liu Y, Du J, Gao J, Li L. Impact of covid19 on tuberculosis control in China. <https://www.theunion.org/news-centre/news/impact-of-covid-19-on-tuberculosis-control-in-china>
4. <https://www.ecdc.europa.eu/en/tuberculosis>
5. <http://int.vhagy.sk/hagy/?q=analyza-situacie-tbc-na-slovensku>
6. https://www.who.int/tb/covid_19considerations_tuberculosis_services.pdf

Došlo: 10. 5. 2020

Adresa:

Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.
Národný ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb
a hrudníkovej chirurgie
059 84 Vyšné Hágy
Slovenská republika
e-mail: Ivan.Solovic@vhagy.sk