

ISSN 1213-810X
ČÍSLO 5

STUDIA PNEUMOLOGICA ET PHTHISEOLOGICA

ŘÍJEN 2021
ROČNÍK 81

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.
Doc. 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 300,- Kč/12,- €
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

M. Šterclová: Lesk a bída telomer	187
M. Žurková, P. Jakubec, V. Lošťáková, F. Čtvrtlík, E. Kriegová: Nové možnosti terapie progresujícího fibrotizujícího fenotypu sarkoidózy	191
Ž. Varényiová, V. Martinů, J. Uhlík, K. Benešová, A. Holubová, L. Bořek-Dohalská, P. Dvořáková, P. Pohunek: Primární ciliární dyskineze – detekce a protokol záchytu v dospělé populaci	198
V. Šnorek, H. Šuldová, M. Skříšová, M. Šnorek: Pohledy pneumocytologa 1: Periferní plicní nálezy	204
I. Janíčková: Plicní postižení při revmatoidní artritidě a metotrexátová pneumonitida	209
M. Kopecký, M. Skála, K. Neumannová, V. Koblížek: Post-covid syndrom/postižení – definice, diagnostika a klasifikace. Stručný poziční dokument ČPFS ČLS JEP (aktualizace předchozího dokumentu, červen 2021)	215

Contents

M. Šterclová: Splendor and misery of telomeres	187
M. Žurková, P. Jakubec, V. Lošťáková, F. Čtvrtlík, E. Kriegová: Novel therapeutic options for a progressive fibrotic phenotype of sarcoidosis	191
Ž. Varényiová, V. Martinů, J. Uhlík, K. Benešová, A. Holubová, L. Bořek-Dohalská, P. Dvořáková, P. Pohunek: Primary ciliary dyskinesia – detection and diagnostic protocol for adult patients	198
V. Šnorek, H. Šuldová, M. Skříšová, M. Šnorek: Pulmonary cytopathologist's perspectives 1: Peripheral pulmonary lesions	204
I. Janíčková: Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis and methotrexate-induced pneumonitis	209
M. Kopecký, M. Skála, K. Neumannová, V. Koblížek: Post-COVID-19 syndrome/impairment. Definition, diagnosis and classification. A brief position paper of the Czech Pneumological and Phthisiological Society (June 2021 update)	215

Lesk a bída telomer

M. Šterclová

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

Přibývající roky a rostoucí číslo v kolonce věk vnímá každý dost individuálně. Bývají ale momenty, kdy nás realita dožene – zmiňme například plnoletost vlastních dětí, která jasně ukazuje, že třicítka je minulostí, nebo první školní den vlastních vnoučat. Pro mě byla tímto momentem žádost pana profesora Marela o úvodník, který právě čtete. Napřed jsem se velmi zaradovala a pak jsem velmi posmutněla, protože jsme pochopila, že léta běží, vážení.

Lidé nejsou nijak zvlášť dobří ani v odhadování svého věku, ani v odhadování věku svých bližních. Jenomže zatímco nyní máme všichni zapsáno datum svého narození v mnoha různých dokumentech a umíme si je přečíst, ve středověku tomu tak nebylo. S odhadem věku se pak dle dochovaných pramenů i ti vzdělanější netrefili leckdy ani do patřičné dekády. Je obtížné definovat, jak by měl člověk „na svůj věk“ vypadat, aby byl odhad snazší. Hitem dnešní doby je nevypadat „na svůj věk“, k čemuž lze využít mnoho praktik, od krve mladých panen (mimořádně velmi nedostatkové zboží) po vzoru čachtické paní, po plastickou chirurgii po vzoru řady celebrit.

Pacienti s poškozeným mechanismem udržování délky telomer jsou oproti ostatní populaci znevýhodněnou menšinou a často „na svůj věk“ skutečně nevypadají, i když v tomto případě v horším slova smyslu. I když čilými pochody na subcelulární úrovni těžko vysvětlíme odpolední únavu, je na koncích naší DNA velmi rušno a řada molekul „se stará“ o to, aby se telomery při replikaci DNA nezkracovaly. Nepracuje-li tato mašinerie správně, telomery jsou každou replikací DNA kratší a kratší. Tento jev může provázet nejen předčasné šedivění vlasů, což bývá opticky hodnoceno jako známka stárnutí, ale i poškození funkce řady životně důležitých orgánů. Telomeropatie jako takové nejsou žhavou novinkou letošního roku – již několik let je zřejmé, že skupina stále idiopatických intersticiálních plicních procesů se v čase zmenšuje a termín „idiopatické“ často používáme spíše ze setrvačnosti [1].

Délka telomer může hrát roli i v rozvoji intersticiálního plicního postižení (IPP) na podkladě systémových chorob pojiva, například systémové sklerodermie. Jelikož IPP při sklerodermii má veli-

ce heterogenní průběh, je zejména s ohledem na možnost využití některých nových léčebných možností (např. antifibrotické léčby) nutné nějakým způsobem stratifikovat pacienty podle rizika progresu. V tomto ohledu je zajímavá práce autorů Liu a kol., kteří prokázali, že riziko progresu IPP při systémové sklerodermii může souviset právě s délkou telomer [2].

Ke zkracování telomer může docházet různými mechanismy. Nejlépe popsané jsou geneticky vázané defekty, vedoucí k chybné funkci mašinerie, která o telomery pečuje. Ukazuje se ale, že za zkracováním telomer mohou stát i autoprotilátky, které znemožňují správnou funkci proteinů asociovaných s telomery [3]. Nakolik detekce takovýchto protilátek a případná úprava léčby vede k ovlivnění prognózy nemocných, to zatím nevíme. Vzhledem k tomu, že u velké části nemocných s geneticky podmíněnými telomeropatiemi dochází v čase k rozvoji progredujícího IPP, bývají tito pacienti kandidáty plicní transplantace. Sdělení Palanas-Cerezales a kol. dokumentuje, že i pacienti s telomeropatiemi mohou z plicní transplantace profitovat navzdory tomu, že posttransplantační morbidita je v jejich skupině vyšší [4].

Zůstaneme-li u problematiky plicních transplantací, přinesl letošní rok ještě jednu žhavou novinku. Tou je dokument Mezinárodní společnosti pro transplantaci srdce a plic (ISHLT), který shrnuje mimo jiné kritéria pro výběr kandidátů plicní transplantace u nemocných se systémovými chorobami pojiva [5]. Výběrem kandidátů plicní transplantace se zabývá i francouzský poziční dokument, který je věnován péči o nemocné se systémovou sklerodermií [6]. Jedná se o druhý doporučený postup věnovaný systémové sklerodermii, který zmiňuje i plicní postižení, jeho management a léčebné možnosti [7].

Dlužno dodat, že doporučené postupy updatovaly nejen mezinárodní odborné společnosti, ale i Sekce intersticiálních plicních procesů ČPFS. Najdete je v části Guidelines na www.pneumologie.cz a zahrnují jak doporučený postup diagnostiky a léčby u nemocných s intersticiálním plicním postižením při systémové chorobě pojiva (autorkou je doc. MUDr. Martina Doubková, Ph. D.), tak i doporuče-

ný postup týkající se nemocných s vaskulitidami, konkrétně s eozinofilní granulomatózou s polyangiitidou (autorkou MUDr. Monika Žurková, Ph. D.) a s granulomatózou s polyangiitidou (MUDr. Vladimíra Lošťáková, Ph. D.). Úprav doznal dále doporučený postup diagnostiky, terapie a sledování nemocných se sarkoidózou (MUDr. Monika Žurková, Ph. D.), doporučený postup věnovaný problematice akutních exacerbací intersticiálních plicních procesů (prof. MUDr. Martina Koziar Vašáková, Ph. D.), lymfangioleiomyomatóze (MUDr. Monika Žurková, Ph. D.) a v neposlední řadě plicní histiocytóze z Langerhansových buněk (MUDr. Pavlína Lisá) [8].

Protože novinek na poli intersticiálních plicních procesů se událo víc, než jsem schopna v úvodníku vyjmenovat, věřím, že další inspiraci najdete nejen v literárních odkazech, ale i na webových stránkách naší odborné společnosti. Někteří z vás mohou namítat, že k tak dlouhému čtení je třeba mít i dlouhé telomery. V tomto bodě je třeba upozornit na skutečnost, že existuje i syndrom dlouhých telomer a je asociován s rizikem rozvoje nádorových onemocnění, především chronické lymfatické leukémie a melanomu.

Přejme si tedy nerušené čtení a přiměřeně dlouhé telomery!

LITERATURA

1. Courtwright AM, El-Chemaly S. Telomeres in Interstitial Lung Disease: The Short and the Long of It. *Ann Am Thorac Soc* 2019; 16(2):175–181.
2. Liu S, Chung MP, Ley B, et al. Peripheral blood leucocyte telomere length is associated with progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Thorax* 2021;thoraxjnl-2020-215918.
3. Adler BL, Boin F, Wolters PJ, et al. Autoantibodies targeting telomere-associated proteins in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(7):912–919.
4. Planas-Cerezales L, Arias-Salgado EG, Berastegui C, et al. Lung Transplant Improves Survival and Quality of Life Regardless of Telomere Dysfunction. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8:695919.
5. Crespo MM, Lease ED, Sole A, et al. ISHLT consensus document on lung transplantation in patients with connective tissue disease: Part I: Epidemiology, assessment of extrapulmonary conditions, candidate evaluation, selection criteria, and pathology statements. *J Heart Lung Transplant* 2021; S1053-2498(21)02436-0.
6. Hachulla E, Agard C, Allanore Y, et al. French recommendations for the management of systemic sclerosis. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(Suppl 2):322.
7. Smith V, Scirè CA, Talarico R, et al. Systemic sclerosis: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. 2018; 4(Suppl 1):e000782.
8. www.pneumologie.cz/guidelines, navštíveno 25. 8. 2021.
9. McNally EJ, Luncsford PJ, Armanios M. Long telomeres and cancer risk: the price of cellular immortality. *J Clin Invest* 2019; 129(9):3474–3481.

Nové možnosti terapie progredujícího fibrotizujícího fenotypu sarkoidózy

M. Žurková¹, P. Jakubec¹, V. Lošťáková¹, F. Čtvrtlík², E. Kriegová³

¹Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN a LF UP Olomouc;

²Radiologická klinika, FN a LF UP Olomouc; ³Ústav imunologie, FN a LF UP Olomouc

SUMMARY

Novel therapeutic options for a progressive fibrotic phenotype of sarcoidosis

Sarcoidosis is a multisystem granulomatous disease with multiple clinical and immunological manifestations. The treatment is initiated after individual assessment of the extent of the disease. According to most recommendations, pulmonary forms of sarcoidosis are not treated in patients with mild (to moderate) pulmonary dysfunction without symptoms and only monitoring is recommended. Symptomatic patients (dyspnea, cough, chest pain) with impaired lung function and asymptomatic patients with severe pulmonary impairment are treated. Oral corticosteroids remain the drug of choice. Other drugs of choice are antimalarials; methotrexate is usually used in resistant forms of the disease, often in combination with corticosteroids to help reduce the dose needed for a therapeutic effect. Among the drugs that block the effect of TNF- α , infliximab and etanercept are being tested for sarcoidosis and are currently reserved for the treatment of refractory or chronic forms of sarcoidosis. Other cytokine inhibitors and selective immunosuppressants such as leflunomide, cyclosporine A, mycophenolate mofetil and tacrolimus are also being tested in experimental treatment. A new treatment option for patients with a progressive fibrotic sarcoidosis phenotype is the antifibrotic drug nintedanib 150 mg twice daily. The recent INBUILD study showed that nintedanib slowed the disease progression, as confirmed by the annual rate of decline in the FVC which was 57% lower compared to placebo. The diagnosis of progressive fibrosing interstitial lung disease (ILD) and therapeutic indications of antifibrotic treatment should be in the hands of a multidisciplinary team evaluating the results of tests performed and assessing whether the patient's HRCT finding is fibrosing ILD and the progression criteria are met. Disease progression is measured as a composite parameter including radiological, physiological and clinical data. At present, the treatment with nintedanib in the Czech Republic is limited to particular cases, as there is no established reimbursement. Presented is a case report of a patient with a progressive fibrotic phenotype of sarcoidosis in whom nintedanib treatment was indicated.

Keywords: progressive fibrotic phenotype, sarcoidosis, nintedanib, FVC

SOUHRN

Sarkoidóza je multisystémové granulomatózní onemocnění s mnohotvárnými klinickými a imunologickými projevy. K léčbě se přistupuje po individuálním posouzení rozsahu nemoci. Podle většiny doporučení nejsou léčeny plicní formy sarkoidózy u pacientů s lehkou (až středně těžkou) poruchou plicních funkcí bez klinických příznaků a doporučuje se pouze sledování. Léčeni jsou symptomatictí pacienti (dušnost, kašel, bolesti na hrudníku) s postižením plicních funkcí a asymptomatictí pacienti s těžkou poruchou plicních funkcí. Perorální kortikosteroidy zůstávají lékem první volby. Dalším lékem volby jsou antimalarika, methotrexát je obvykle využíván u rezistentních forem onemocnění, často v kombinaci s kortikoidy, u nichž pomáhá redukovat dávky nutné k dosažení léčebného efektu. Z léků blokujících účinek tumor nekrosis faktor- α (TNF- α) jsou u sarkoidózy zkoušeny infliximab a etanercept, které jsou zatím rezervovány pro léčbu refrakterních nebo chronických forem sarkoidózy. V rámci experimentální léčby jsou testovány také další inhibitory cytokinů a selektivní imunosupresiva, např. leflunomid, cyklosporin A, mykofenolát mofetil a tacrolimus. Novou možností léčby nemocných s progredujícím fibrotizujícím fenotypem sarkoidózy je antifibrotikum nintedanib v dávce 150 mg dvakrát denně. Nedávná studie INBUILD prokázala, že nintedanib zpomalil progresi onemocnění, což bylo potvrzeno zpomalením roční míry poklesu FVC o 57 % ve srovnání s placebem. Stanovení diagnózy progredujícího fibrotizujícího intersticiálního plicního procesu (PF-IPP) i léčebná indikace antifibrotické léčby patří do rukou multidisciplinárního týmu, který vyhodnotí výsledky provedených vyšetření a posoudí, zda má HRCT nález u pacienta charakter fibrotizujícího IPP a zda jsou naplněna kritéria progresu. Progrese onemocnění je hodnocena jako kompozitní ukazatel, zahrnující radiologická, fyziologická a klinická data. V současné době je možno léčbu nintedanibem indikovat pouze na paragraf 16, jelikož nemá zatím v České republice stanovenou úhradu. Uvádíme kazuistiku pacientky s progredujícím fibrotizujícím fenotypem sarkoidózy, u které byla indikována léčba nintedanibem.

Klíčová slova: progredující fibrotizující fenotyp, sarkoidóza, nintedanib, FVC

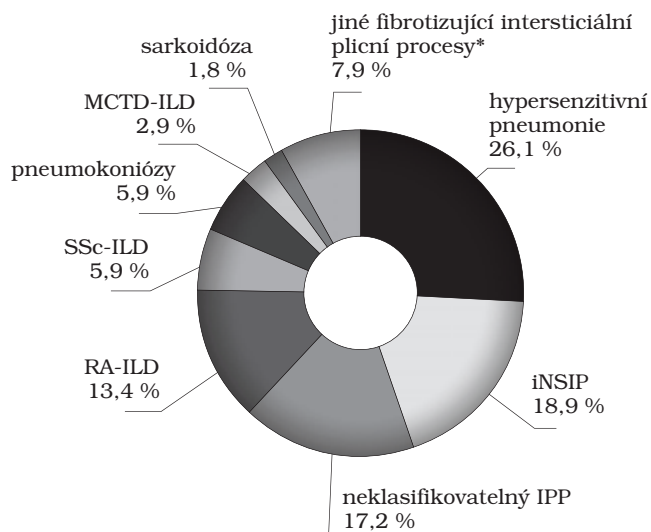
ÚVOD

Léčba sarkoidózy vychází ze dvou důležitých faktů. Jedním je skutečnost, že etiologie nemoci zůstává nepoznána, druhým je empirická zkušenost, že nemoc často ustupuje spontánně [1,2,3,4,5]. K léčbě se přistupuje až po individuálním posouzení rozsahu nemoci, závažnosti symptomů a rizika progresu, ale také po zvážení očekávaných vedlejších účinků. V praxi je léčeno asi 40–60 % nemocných, reálná potřeba léčby je zřejmě menší. Je shoda v názorech, že není třeba léčit asymptomatické případy rentgenologického stadia 0 a I. Za jednoznačnou indikaci se považují symptomatické formy (dušnost, kašel, bolesti na hrudníku) stadií II, III a IV. Z dalších indikací jsou to plicní hypertenze, perzistující hyperkalcemie a hyperkalciurie, postižení oka, srdce, neurosarkoidóza, deformující sarkoidóza kůže a jiné vážné orgánové změny. Terapeutickým problémem jsou celková slabost a chronická únava. V mnoha případech se doporučuje s nasazením léčby vyčkat a sledovat aktivitu onemocnění a ovlivnění kvality života. Léčí se pak aktivní perzistující a progredující symptomatická plicní sarkoidóza s poruchami funkcí a mimoplicní aktivní léze.

KORTIKOSTEROIDY

Perorální kortikosteroidy zůstávají lékem první volby. Jejich účinek byl doložen prospektivními

Obrázek 1: Zastoupení intersticiálních plicních procesů ve studii INBUILD [27]



* Včetně autoimunitních onemocnění s IPP (např. IPAF, Sjögrenův syndrom s IPP, SLE s IPP) a jiné IPP (např. pleuroparenchymální fibroelastóza, kryptogenní organizující pneumonie, deskvamativní intersticiální pneumonie).

studiemi, které prokázaly výrazný symptomatický efekt, protizánětlivý účinek a zlepšení plicních funkcí [6]. Iničiální dávka kortikoidů byla ve starších doporučeních obvykle 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti prednisonu nebo 0,4 mg/kg methylprednisonu. Dle mezinárodních doporučení je startovací dávka 20–40 mg prednisonu denně [3,4,5]. Efekt léčby se předpokládá během prvních 6 týdnů a vyhodnocuje se obvykle po 3–6 měsících. Při pozitivní léčebné odezvě se pomalu snižuje dávka prednisonu na 5–10 mg denně a pokračuje se do celkové doby podávání 9–12 měsíců. Vysazování léčby by mělo být velmi pomalé. Pokud není pozitivní odpověď na kortikosteroidy po 3–6 měsících léčby, může se jednat již o rezistentní formu nemoci, vyžadující přidání dalších (kortikosteroidy šetřících) léků, o perzistující změny na podkladě fibrózy, nové komplikace (např. infekce) nebo vznik plicní hypertenze. Při progresi po 3 měsících léčby jde o refrakterní formu nemoci, vyžadující intenzivnější léčbu.

Jestliže nebyla léčba podána ihned, je pacient sledován v intervalu 3 měsíců s tím, že s léčbou lze vyčkat půl roku i déle. Léčba se zahajuje po vyhodnocení přetrvávající aktivity nemoci.

Nodózní erytém v rámci akutní formy sarkoidózy nazývané Löfgrenův syndrom se léčí nesteroidními antiflogistiky, event. lokálními kortikosteroidy. Při těžkém průběhu se výjimečně podávají systémové kortikoidy v nižších dávkách na dobu maximálně 3 měsíců.

Lokální terapie kortikosteroidy je indikována u kožní formy (lupus pernio, nodózní erytém), přední a zadní uveitidy a neuritidy optiku (zde společně se systémovými kortikoidy), při léčbě nosních polypů nebo při postižení dýchacích cest.

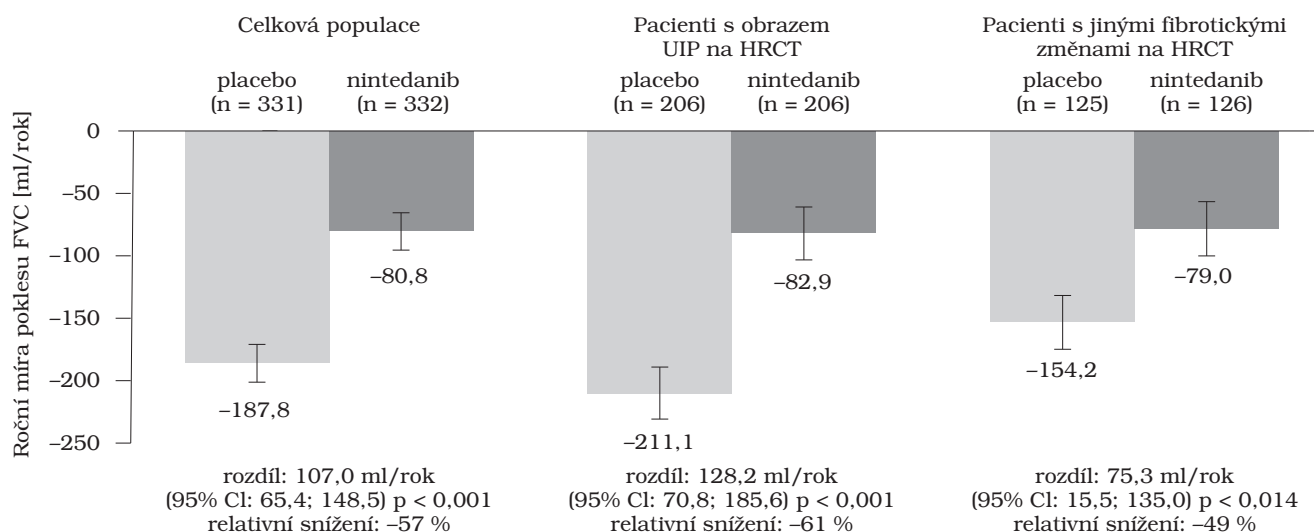
Inhalační kortikosteroidy jsou alternativou při lehkém plicním postižení s izolovaným snížením difúzní plicní kapacity nebo při výrazném kašli. Doporučuje se tříměsíční předléčení systémovými kortikoidy. Léčba obvykle trvá 15 měsíců. Nejde však o postup preferovaný.

Intravenózní kortikosteroidy se podávají pulzně u těžkých progredujících forem nebo u neurosarkoidózy.

KORTIKOSTEROIDY ŠETŘÍCÍ LÉKY – LÉKY II. LINIE

U pacientů s rezistentní nebo refrakterní formou nemoci nebo recidivou choroby a u nemocných, u kterých nedojde k udržení remise při snížení dávky prednisonu pod 10 mg v denní dávce, je indikována terapie léky šetřícími kortikosteroidy. Dalšími kandidáty této léčby jsou pacienti kortikosteroidy netolerující, diabetici, nemocní s osteoporózou, obtížně léčenou arteriální hypertenzí nebo pacienti s chronickými, nehojícími se ránami. U těchto lze dávku kortikosteroidů snížit a podávat je v kombinaci s kortikosteroidy šetřícími léky nebo podávat

Obrázek 2: Výsledky studie INBUILD [26]



IPP jiný než IPF, min. 10% rozsah fibrotických změn na HRCT, FVC \geq 45 % a DLco 30–80 %, progresse během posledních 24M.

kortikosteroidy šetřící léky v monoterapii. Jsou srovnatelné po stránce účinnosti, která se dle studií pohybuje od 40 % do 70 %, i toxicity. Nejsou žádné randomizované studie o jejich preferencích nebo sekvenování [7,8,9]. Vedlejší účinky se týkají hematologické toxicity, hepatotoxicity, gastrointestinální intolerance, mohou být problémy s mutagenitou. U cyklofosfamidu je třeba počítat se vznikem cystitidy. Methotrexát (MTX) je dle názoru expertů preferovaným lékem druhé linie [5,10]. Je podáván týdně v dávce 10–15 mg současně s kyselinou listovou. Má vysoké hodnocení evidence, protože s ním bylo provedeno nejvíce klinických studií ze všech kortikosteroidy šetřících léků. Kromě progredující plicní formy se MTX s efektem užívá u kožního a očního postižení. Hydroxychlorochin je antimalarikum s imunosupresivním efektem. Je používán zvláště u pacientů s hyperkalcemií, kožním a neurologickým postižením. Azatioprin, leflunomid nebo mykofenolát mofetil jsou další imunosupresiva, která jsou podávána u chronických a multiorgánových forem onemocnění. Leflunomid je doporučován při intoleranci MTX, někdy se s ním i kombinuje [11]. Spíše ojedinělé jsou zkušenosti s cyklosporinem A a takrolimem. Cyklofosfamid lze použít pulzním způsobem v léčbě neurosarkoidózy.

BIOLOGICKÁ LÉČBA – LÉČBA III. LINIE

Tato léčba je vhodná při selhání léků II. linie, jejich intolerancí nebo při refrakterní formě nemoci [12,13,14]. Vzhledem k tomu, že hlavní roli v etio-

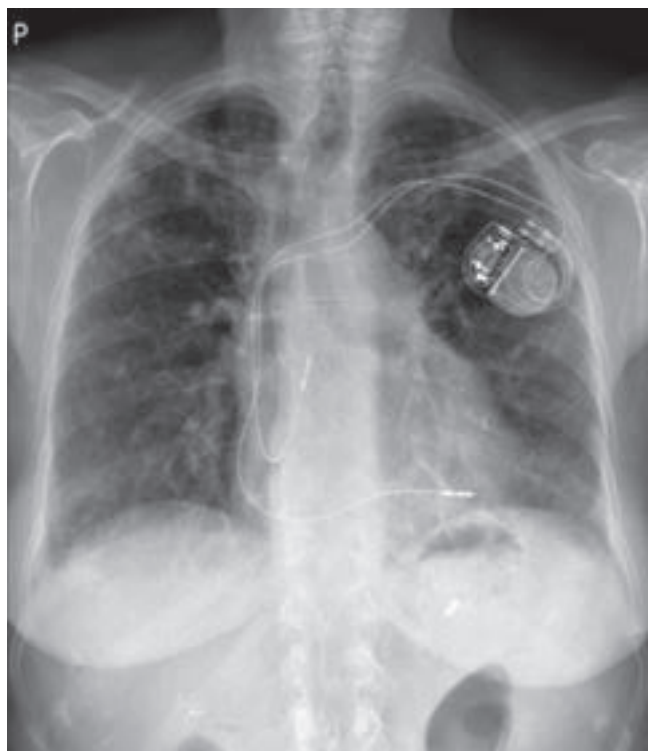
patogenezi sarkoidózy hraje TNF α , ověřoval se léčebný efekt látek inhibujících tento cytokin, jeho produkci či dráhu jeho působení. Mezi nespecifické inhibitory patří pentoxifylin s nejistým efektem nebo thalidomid, používaný u lupus pernio. U refrakterních forem sarkoidózy a většiny mimoplicních forem včetně neurosarkoidózy byly mezi specifickými blokátory TNF α ověřovány infliximab, adalimumab, golimumab a etanercept. Biologická léčba nemá jasné prediktory, mohou to být sérové hladiny C-reaktivního proteinu a solubilního receptoru pro interleukin 2 (sIL-2R). Délka biologické léčby by měla být minimálně jeden rok. Efekt se může dostavit poměrně rychle, ale někdy až po měsících. Bohužel i léčba blokátory TNF α s sebou nese nežádoucí účinky. Bývají to infekce, hlavně tuberkulóza, dále kardiotoxicita a zvažuje se riziko nádorů. Před léčbou se vyžaduje provedení tuberkulinového testu nebo krevních IGRA (Interferon Gamma Release Assay) testů. Infliximab je nejčastěji používaný lék III. linie. S tímto lékem bylo publikováno mnoho kazuistik a byly provedeny i dvojité zaslepené randomizované studie [15,16]. Byl prokázán výrazný klinický efekt při léčbě lupus pernio a zlepšení plicních funkcí. Byl úspěšný u vážných forem neurosarkoidózy, kde nebyl efektivní cyklofosfamid [17]. Měl i pozitivní efekt na poruchy kognitivních funkcí a únavu [18]. Infliximab se tak zařadil mezi reálně používané léky sarkoidózy s nejvyšší mírou evidence. Adalimumab vykázal příznivý efekt u uveitidy, sarkoidózy myokardu, a to i tam, kde neúčinkoval infliximab [19, 20]. Golimumab měl jen minimální efekt u kožní

formy a studie s etanerceptem byly negativní s výjimkou uveitidy [21,22].

JINÁ LÉČBA ZASAHOJÍCÍ DO CYTOKINOVÉ SÍTĚ

Rituximab je humanizovaná monoklonální protilátka proti CD20⁺ B-lymfocytům. Její účinnost byla ověřena v kazuistických studiích (např. v léčbě uveitidy) a malé studii fáze I/II [23]. Zkoušen byl i ustekinumab – humanizovaná monoklonální protilátka proti IL12/IL23 [21]. Ve dvojitě zaslepené studii u kožní a chronické sarkoidózy však výsledek nebyl přesvědčivý. Z dalších léků jsou zcela výjimečné zprávy o účinku protilátek anti IL-6 a anti IL-17 [21]. Novějším zkoušeným lékem je abatacept, fúzní protein, který ovlivňuje prostřednictvím cytotoxického T-lymfocyty-asociovaného proteinu 4 (CTLA-4) snížení produkce Th 1 cytokinů TNF α , interleukinu 2(IL-2), interleukinu 6 (IL-6) a interferonu gamma (INF) [23].

Obrázek 3: Skiagram hrudníku pacientky s progresujícím fibrotizujícím fenotypem sarkoidózy před zahájením léčby nintedanibem



St. p. TAVI, st. p. implantaci PM, elektrody v pravé síni a pravé komoře. Difúzní patrné jsou retikulonodulace s maximem periferně a kranálně. Plicní parenchym je bez nových zřetelných čerstvých ložisek či infiltrací. Bránice je bilaterálně lehce zneostřená. Snížená transparence kostofrenických úhlů – spíše sumačně + podíl fibrotických změn. Srdce nerozšířené.

NEFARMAKOLOGICKÁ LÉČBA

V pokročilých fázích refrakterního plicního postižení se indikuje dlouhodobá domácí oxygenoterapie [3,24,25]. Postižení mozku lze řešit radioterapií CNS, při postižení srdce se používá kardioverze nebo trvalá kardiostimulace. Hlavně u syndromu chronické únavy se doporučuje komplexní plicní rehabilitace. Transplantace se provádí u sarkoidózy plic, jater, ledvin a srdce.

NOVÉ MOŽNOSTI TERAPIE ANTIFIBROTIKY

Novou možností léčby nemocných s progresujícím fibrotizujícím fenotypem sarkoidózy je antifibrotikum nintedanib v dávce 150 mg dvakrát denně, jak prokázala studie INBUILD [26]. Studie potvrdila, že nintedanib zpomaluje progresi onemocnění, což bylo potvrzeno zpomalením roční míry poklesu FVC o 57 % ve srovnání s placebem.

Stanovení diagnózy progresujícího fibrotizujícího intersticiálního plicního procesu (PF-IPP) patří do rukou multidisciplinárního týmu (MDT), který vyhodnotí výsledky provedených vyšetření a posoudí, zda má HRCT nález u pacienta charakter fibrotizujícího IPP a zda jsou naplněna kritéria progresu. Progrese onemocnění je hodnocena jako kompozitní ukazatel, zahrnující radiologická, fyziologická a klinická data.

Léčebnou indikaci zvažujeme vždy po projednání MDT. V současné době je možno léčbu indikovat pouze na paragraf 16, jelikož nemá zatím v ČR stanovenou úhradu.

DESIGN STUDIE INBUILD

Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou studii, kdy nemocní užívali buď nintedanib v dávce 150 mg 2x denně, nebo placebo [26]. Zařazovací kritéria studie byl věk ≥ 18 let a IPP jiný než idiopatická plicní fibróza (IPF) (obr. 1) [27]. Dalšími kritérii byly usilovná vitální kapacita (FVC) ≥ 45 % n. h., difúzní kapacita pro oxid uhelnatý (DLco) 30–80 % n. h., rozsah fibrotických změn na HRCT minimálně 10% a progresu onemocnění během posledních 24 měsíců. Pacienti musí splňovat ≥ 1 z kritérií progresu IPP během posledních 24 měsíců před zařazením, bez ohledu na léčbu, a torr relativní pokles FVC ≥ 10 % nebo relativní pokles FVC 5–10 % a zhoršení plicních symptomů, nebo relativní pokles FVC 5–10 % a zhoršení radiologického obrazu na HRCT, anebo zhoršení respiračních symptomů a zhoršení radiologického obrazu na HRCT. Vylučující kritéria byla diagnóza IPF, FEV₁/FVC < 0,7, vysoké sérové hladiny ALT, AST a bilirubinu (> 1,5x nad normál), dále riziko krvácení (např. konečné dávky antikoagulancií nebo vysoké dávky antiagregační léčby) a významná plicní

arteriální hypertenze. Hodnoceným primárním parametrem byla roční míra poklesu FVC (ml/rok) během 52 týdnů. Hlavním sekundárním parametrem byla absolutní změna dotazníku King's Brief Interstitial Lung Disease K-BILD v 52. týdnu oproti výchozí hodnotě, čas do první akutní exacerbace IPP nebo úmrtí během 52 týdnů. Primární parametr byl dosažen v obou sledovaných populacích pacientů. Léčba nintedanibem vedla k významnému zpomalení roční míry poklesu FVC (ml/rok) během 52 týdnů o 57 % ve srovnání s placebem v celé sledované populaci a 61 % u pacientů s obrazem běžné intersticiální pneumonie (UIP) na HRCT. Mezi nežádoucí účinky patřily obtíže zažívacího ústrojí (průjem, nauzea, zvracení), které byly mírné až středně závažné intenzity a byly dobře terapeuticky zvladatelné.

KAZUISTIKA

Popisujeme případ 71leté nemocné, sledované na Klinice plicních nemocí a TBC ve Fakultní nemocnici Olomouc, s diagnózou sarkoidóza IV. stadia, která byla stanovena z Klasenovy biopsie v roce 1988. Byla exkuřačka, ve starobním důchodu. Pacientka byla opakovaně léčena kortikoidy a kombinací kortikoidů a methotrexátu. Léčena dále pro arteriální hypertenzi, chronickou obstrukční plicní chorobu, diabetes mellitus, aortální stenózu, která byla řešena implantací systému Portico 27 s dobrou funkcí chlopně a AVB III. stupně. Pacientka medikovala Egilok tbl., Triasyn tbl., Fullhale inhal. 25/250, Medrol tbl., calium chloratum tbl., Novorapid inz. s. c. a Lantus inzulin. Při ambulantní kontrole, při vyhodnocení dynamiky funkčního vyšetření, klinického stavu a radiologických změn za 24 měsíců byl nález hodnocen jako progredující fibrotizující fenotyp sarkoidózy. Fyzikálně poslechově byl přítomen krepitus bilaterálně, saturace 93 %. Na skiagramu hrudníku popsán st. p. TAVI, st. p. implantaci PM, elektrody v PS a PK bez známek PNO, difuzně zhrubělá plicní kresba, retikulace a mikronodulace s maximem periferně a bazálně. Plicní parenchym byl bez zřetelných čerstvých ložisek či infiltrací. Srdce nerozšířené. Bránice byla bilaterálně lehce zneostřená. Snížená transparence kostofrenických úhlů – spíše sumačně + podíl fibrotických změn (obr. 3). Vyhodnocením funkčního vyšetření za 24 měsíců byl zjištěn pokles FVC o 11 % z 2,61 l = 74 % na FVC 1,68 l = 63 %. Na HRCT byly popsány nápadné fibrozní změny plicního intersticia, včetně voštinovitě přestavby (obr. 4). Klinicky došlo ke zhoršení plicních symptomů dušnosti a kašle. Po projednání případu MDT byla pacientka indikována k terapii nintedanibem 150 mg dvakrát denně. Léčba byla indikována na paragraf 16, jelikož nemá zatím v ČR stanovenou úhradu. Pacientka klinicky z léčby profituje.

Obrázek 4: HRCT hrudníku u pacientky s progredujícím fibrotizujícím fenotypem sarkoidózy před zahájením léčby nintedanibem



Na skenech dominuje nález v periferních a bazálních partiích obou plicních křídel, kde jsou patrné retikulace, trakční bronchi(ol)ektázie, místy již i přítomnost voštiny. V těchto změnách jsou současně i opacity mléčného skla.

ZÁVĚR

Novou možností léčby nemocných s progredujícím fibrotizujícím fenotypem sarkoidózy je nintedanib v dávce 150 mg dvakrát denně. Nedávná studie potvrdila, že nintedanib zpomalí progresi onemocnění, což bylo potvrzeno zpomalením roční míry poklesu FVC o 57 % ve srovnání s placebem. Léčebnou indikaci zvažujeme vždy po projednání MDT. V současné době je možno léčbu indikovat pouze na paragraf 16, jelikož nemá zatím v ČR stanovenou úhradu.

Grantová podpora: IGA_LF_2021_015, MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892)

LITERATURA

1. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WA SOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:736-755.

2. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63(11): 1–58.
3. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A Concise Review of Pulmonary Sarcoidosis. *ARJCCM* 2011; 183:573–581.
4. Baughman RP, Judson MA, Wells A. The indications for the treatment of sarcoidosis: Wells Law. *Sarcoid Vasc Dif Lung Dis* 2017; 34:280–282.
5. Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: A delphi consensus study. *Respiratory Medicine* 2010; 104:717–723.
6. Young RL, Harkleroad LE, Lordon RE, et al. Pulmonary sarcoidosis: a prospective evaluation of glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 1970; 73:207–212.
7. Baughman RB, Grutters JC. New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches. *Lancet Resp Med* 2015; 3:813–822.
8. Korsten P, Mirsaeidi M, Sweiss NJ. Nonsteroidal therapy of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19:516–523.
9. Baughman RP, Grutters JC. New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches. *Lancet Respiratory Medicine* 2015; 3(10):813–822.
10. Baughman RP, Winget D, Lower E. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarc Vasc Dif Lung Dis* 2000; 17:60–66.
11. Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarc Vasc Dif Lung Dis* 2004; 21:43–48.
12. Baughman RP, Nunes H, Sweiss N, et al. Established and experimental medical therapy of pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2013; 41:1424–1438.
13. Saketkoo LA, Baughman RP. Biologic therapies in the treatment of sarcoidosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12:817–825.
14. Žarnayová L, Žurková M, Kolek V. Biologicky cílená léčba sarkoidózy. *ACTA MEDICINAE* 2018; 6:48–50.
15. Baughman RP, Judson MA, Costabel U, et al. Randomised, double blind, placebo controlled trial of infliximab in patients with chronic pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2005; 128:202.
16. Baughman RP, Shipley R, Desai S. Changes in chest rentgenogram of sarcoidosis patients during a clinical trial of infliximab therapy: comparison of different methods of evaluation. *Chest* 2006; 136:526–535.
17. Sodhi M, Pearson K, White ES, et al. Infliximab therapy rescues cyclophosphamide failure in severe central nervous system sarcoidosis. *Respiratory Medicine* 2009; 103: 268–273.
18. Elfferich MD, Nelemans PJ, Ponds RW, et al. Everyday cognitive failure in sarcoidosis: the prevalence and the effect of anti-TNF-alpha treatment. *Respiration* 2010; 80: 212–219.
19. Miller CT, Sweiss NJ, Lu Y. FDG PET/CT evidence of effective treatment of cardiac sarcoidosis with adalimumab. *Clin Nuc Med* 2016; 41:417–420.
20. Milman N, Graudal N, Loft A, et al. Effect of the TNF-alpha inhibitor adalimumab in patients with recalcitrant sarcoidosis: a prospective observational study using FDG-PET. *Clin Respir J* 2012; 6:238–247.
21. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, et al. Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis. *Eur Respir J* 2014; 44:1296–1307.
22. Khanna D, et al. Etanercept ameliorates sarcoidosis arthritis and skin disease. *J Rheumatol* 2003; 30:1864–1857.
23. Sweiss NJ, Curran J, Baughman RP. Sarcoidosis, role of tumor necrosis factor inhibitors and other biologic agents, past, present, and future concepts. *Clinics in Dermatology* 2007; 25:341–346.
24. Culver DA, Judson MA. New advances in the management of sarcoidosis. *BMJ* 2019; 367:l5553.
25. Korsten P, Strohmayer K, Baughman RP, et al. Refractory pulmonary sarcoidosis: Proposal of a definition and recommendation for the diagnostic and therapeutic approach. *Clin Pulm Med* 2016; 23:67–75.
26. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, Richeldi L, Kolb M, Tetzlaff K, Stowasser S, Coeck C, Clerisme-Beaty E, Rosenstock B, Quaresma M, Haeufel T, Goeldner RG, Schlenker-Herceg R, Brown KK; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019; 381(18):1718–1727.
27. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases – subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med* 2021; 8(5):453–460. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30036-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30036-9)

Došlo: 13. 4. 2021

Adresa:

MUDr. Monika Žurková, Ph. D.
 Klinika plicních nemocí a tuberkulózy
 Fakultní nemocnice Olomouc
 I. P. Pavlova 6
 779 00 Olomouc
 Česká republika
 e-mail: monika.zurkova@fnol.cz

Primární ciliární dyskineze – detekce a protokol zachytu v dospělé populaci

Ž. Varényiová¹, V. Martinů¹, J. Uhlík², K. Benešová^{4,5}, A. Holubová³,
L. Bořek-Dohalská¹, P. Dvořáková^{1,2}, P. Pohunek¹

¹Pediatrická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha; ²Ústav histologie a embryologie, 2. LF UK, Praha;

³Ústav biologie a lékařské genetiky, 2. LF UK a FN Motol, Praha;

⁴Oddělení klinické psychologie, FN Motol, Praha;

⁵Laboratoř neuropsychologie, 1. LF UK a VFN, Praha

SUMMARY

Primary ciliary dyskinesia – detection and diagnostic protocol for adult patients

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare genetic disease caused by a dysfunction of motile cilia. The role of motile cilia in the respiratory system is to mechanically move the mucus upward, clearing the airways. Impaired function of these structures results in mucus stagnation and recurrent upper and lower respiratory tract infections. PCD is a genetically heterogeneous disease (mutations in at least 50 genes have been identified so far), making the clinical picture and level of severity very variable. Although clinical symptoms may manifest as early as in newborns, most patients are diagnosed only later in their childhood or even as adults. The factors contributing to the underdiagnosis of PCD are a lack of awareness among both the lay public and healthcare professionals, genotypic and phenotypic variability of the disease and complexity of the diagnostic process. Confirmation of the definitive diagnosis is crucial for the initiation of appropriate therapy, reduction of patient stress and improvement of the overall prognosis of PCD patients.

Keywords: primary ciliary dyskinesia, diagnosis, therapy, adult population

SOUHRN

Primární ciliární dyskineze (PCD) je vzácné, geneticky podmíněné onemocnění dané poruchou funkce pohyblivých řasinek, které hrají důležitou roli v mechanickém očišťování dýchacích cest. Ciliární dysfunkce způsobuje stagnaci hlenu a rekurentní infekce horních i dolních cest dýchacích. PCD je geneticky velmi heterogenní nemoc (dosud byly identifikovány mutace v nejméně 50 genech), to se projevuje i ve variabilitě klinického obrazu a závažnosti postižení. U části pacientů se onemocnění manifestuje již v novorozeneckém věku, u většiny nemocných je však diagnóza stanovena až v průběhu staršího dětského věku, nebo v dospělosti. Příčinou poddiagnostikovánosti PCD je kombinace více faktorů: nízká informovanost odborné i laické veřejnosti, genotypově-fenotypová variabilita nemoci i náročná diagnostika. Včasné stanovení diagnózy PCD je důležité pro včasné zahájení adekvátní terapie, ovlivnění prognózy pacientů a také ke snížení psychické zátěže i nastavení optimální adherence k léčbě.

Klíčová slova: primární ciliární dyskineze, diagnostika, terapie, dospělá populace

ÚVOD

Primární ciliární dyskineze (PCD) je geneticky podmíněné multisystémové onemocnění a projevuje se jako dysfunkce ciliárního aparátu buňky. Řasinky (lat. cilia) jsou fylogeneticky staré komplexní struktury vyskytující se v řadě orgánových systémů, podílejí se na mnoha biologických dějích. V respiračním systému se nacházejí motilní řasinky, po-

dílející se na mukociliární clearance, tedy na očišťování dýchacích cest díky posunu hlenu a drobných partikulí orálním směrem. Důsledkem jejich dysfunkce je stagnace hlenu, která vytváří podmínky pro chronické a rekurentní bakteriální a mykotické infekce horních a dolních dýchacích cest. Frekvence výskytu PCD je celosvětově přibližně 1 : 10 000 – 1 : 15 000 [1]. V České republice (ČR) se předpokládá celkový výskyt PCD u přibliž-

ně 700 pacientů. Diagnóza byla dosud stanovena u 110 pacientů, což svědčí o výrazné poddiagnostikovanosti nemoci [2].

PCD je geneticky i fenotypově heterogenní onemocnění, které řadíme mezi motilní ciliopatie. Dědičnost ciliopatií je zejména autozomálně recesivní, v menší míře X-recesivní a recentně byly popsány i autozomálně dominantní mutace ve *FOXJ1* genu [1]. Dosud byly identifikovány kauzální mutace asociované s PCD v nejméně 50 genech. Porucha cílů je pozorována i u některých dalších geneticky podmiňovaných syndromů (např. Bardet-Biedl syndrom, Joubertův syndrom, nefronoftíza) [1,3,4]. Účast velkého počtu genů vytváří podklad pro velkou variabilitu ve fenotypu pacientů s PCD, a tím komplikuje diagnostiku. Porucha cílů může být strukturální (v nejzávažnějším případě až úplná absence řasinek), nebo funkční ve smyslu změněné frekvence, amplitudy nebo vzorce pohybu, což může vést k širokému spektru postižení, od mírných poruch pohyblivosti řasinek až po jejich totální akinezi.

Faktory, jako jsou významná variabilita v genotypu i fenotypu PCD, nízká informovanost odborné i laické veřejnosti a technicky i personálně náročná diagnostika jsou příčinou toho, že se onemocnění často diagnostikuje až v dospělém věku pacienta.

KLINICKÝ OBRAZ

U části pacientů se může PCD klinicky manifestovat už krátce po narození jako respirační tíseň, tachypnoe, novorozenecká rýma a usilovné dýchání [5]. Asi 80 % pacientů trpí celoroční rýmou s kongescí, u starších dětí a dospělých pacientů se pak vyskytují chronická rinosinusitida a nosní polypy [6]. Dalším příznakem PCD je rekurentní otitis media acuta (OMA), která může vést až k převodní poruše sluchu s nutností použití naslouchadel, případně k opoždění řečového vývoje v dětství. I přesto, že OMA mají s věkem pacienta tendenci k ústupu, studie ukazují výskyt rekurentních OMA až u 70 % dospělých pacientů s PCD [7]. U části pacientů s PCD může zánět a retence tekutiny ve středouší přetrvávat déle než 12 týdnů jako chronická sekretorická otitida [7].

V oblasti dolních cest dýchacích trpí pacienti s PCD rekurentními bronchitidami a bronchopneumoniemi, které mohou už v časném dětském věku vést k rozvoji bronchiektázií. Jedním z nejtypičtějším příznaků je chronický vlhký kašel, který není vázaný na sezónu. Pozdními komplikacemi jsou kolonizace oportunními patogeny, jako jsou *Pseudomonas aeruginosa* nebo atypická mykobakteria. Může dojít k závažnému a nevratnému poškození plicní tkáně, které vede k chronickému respiračnímu selhání s nutností plicní transplantace [5].

Navíc řasinky a řasinkám podobné struktury hrají důležitou roli v dalších orgánových systémech – v rozmnožovacím systému ženy, kde napomáhají

posunu oplodněného vajíčka vejcovodem směrem k uteru, a ve struktuře bičíku spermie, jehož osově axonema je stejné jako axonema řasinky a je zodpovědné za pohyblivost spermie. Dysfunkce se pak projeví jako poruchy plodnosti ve smyslu subfertility nebo vyššího rizika extrauterinní gravidity [9].

Důležitá je také role těchto struktur v období embryonálního vývoje a podíl na definitivním uložení orgánů v zárodku. Poruchy laterality (situs viscerum inversus, situs ambiguus) se vyskytují u přibližně 50 % pacientů s PCD [10]. Poruchy laterality jsou navíc často asociovány s vrozenými srdečními vadami různé závažnosti přibližně u 5 % pacientů (atrio-ventrikulární septální defekt, dvojvýtoková pravá komora, pravostranný aortální oblouk) [11].

DIAGNOSTICKÝ ALGORITMUS PCD V DĚTSKÉM A DOSPĚLÉM VĚKU

Diagnostika PCD je založena na podrobné anamnéze a klinickém vyšetření fyzikálními, laboratorními a zobrazovacími metodami. Hodnocení anamnestických údajů je u podezření na PCD objektivizováno pomocí dotazníku skóre PICADAR [12], který je součástí postupů doporučených Evropskou respirační společností (ERS) [11,12]. Skóre se vyhodnocuje na základě následujících parametrů: gestační věk při narození, respirační příznaky v novorozeneckém období, nutnost hospitalizace na jednotce intenzivní péče po narození, chronická rýma, nemocnost v oblasti ORL, poruchy laterality a vrozená vývojová vada kardiovaskulárního systému. Jednotlivým položkám v dotazníku PICADAR jsou přiděleny body s maximálním skóre 14, přičemž pravděpodobnost PCD u pacienta prudce stoupá od dosažení celkového skóre 5 [10]. Literatura uvádí, že při výše popsáních kritériích hodnocení je senzitivita dotazníku PICADAR 90 % a specifická 75 % [10].

V České republice se navíc v praxi využívá Klinický index k hodnocení rizika PCD u dětí ve věku od tří let [13]. Limitací dotazníku PICADAR u dospělých pacientů je častá absence anamnestických údajů o perinatálním období [14]. Proto jsme v posledním roce nově do klinické praxe v ČR zavedli modifikovanou formu dotazníku rizika PCD pro dospělé. Tento dotazník je v rámci informační kampaně Pediatrické kliniky, 2. LF UK a FN Motol dostupný na webu www.rasinky.cz. Hlavním cílem je usnadnit orientaci v klinických příznacích pacientů, a pomoci tak v indikaci screeningového vyšetření u dospělých pacientů.

Laboratorní vyšetření spočívá v detekci koncentrace nazálního oxidu dusnatého [NO] ve vzduchu nasávaném z nosu při uzavřeném měkkém patře, vyšetření hybnosti řasinek pomocí vysokorychlostní video-mikroskopie (HSVM), vyšetření struktury řasinek pomocí elektronové mikroskopie, imunofluorescence a genetické analýzy. Detekce koncentrace nazálního NO pomocí chemiluminiscenčního

analyzátoru je vysoce senzitivní test, který je možno použít v diagnostice pacientů ve věku asi od 5 let vzhledem k nutnosti dobré spolupráce při vyšetření. U pacientů s PCD jsou hodnoty typicky nízké (hranice je 77 nl/min.), avšak limitací metody je její malá specifita – nízké hodnoty NO se objevují i u pacientů s cystickou fibrózou, po recentně prodělaném virovém infektu nebo u nemocných se sinusitidou [6]. Proto má toto vyšetření v klinické praxi spíše jen orientační význam a využívá se jako první, screeningový test.

HSVM je vyšetření, při kterém se posuzuje frekvence, amplituda a vzorec pohybu řasinek ve vzorku ze stěru z nosní sliznice. K vyšetření se využívá speciální mikroskop s videokamerou, umožňující vysokorychlostní záznam (min. 250–500 fps). Toto vyšetření je v současné době jedinou diagnostickou metodou, která se zaměřuje na samotný patofyziologický mechanismus projevů PCD, a je proto stěžejní metodou v její diagnostice. Výhodou tohoto vyšetření je kromě jiného jeho rychlost, kdy pacient dostává informaci o výsledku ještě v den vyšetření.

Transmisní elektronová mikroskopie (TEM) je metoda, kterou je možné posuzovat ultrastrukturu ciliárního aparátu a defekty, které postihují mikrotubuly a dyneinová raménka. Vyšetření vzorku pomocí imunofluorescenční mikroskopie (IF) detekuje přítomnost nebo absenci specifických strukturálních proteinů řasinek s využitím imunocytochemie. Nevýhodou těchto vyšetření je dlouhý časový úsek od odběru vzorku do získání výsledku a nutnost hodnocení zkušeným specialistou.

Pomocnou diagnostickou technikou je metoda buněčných kultur, při které se z nazálního stěru získávají buňky epitelu dýchacích cest pacienta, které se následně kultivují za speciálních podmínek až do vydiferencování specializovaných buněčných populací s řasinkami. Pohyb cílí je pak možno hodnotit pomocí HSVM, strukturu pomocí TEM a IF. Nesporná výhoda této metody spočívá v odlišení primárních změn od sekundárních poruch funkce a struktury řasinek [15].

Genetická analýza je součástí diagnostického algoritmu v případě podezření na PCD vyplývajícího z výsledků předchozích diagnostických metod. Limitací genetického vyšetřování je genetická heterogenita onemocnění. V lidském genomu je přibližně 200 genů, které se uplatňují ve vývoji a regulaci motilních cílů, a dosud bylo identifikováno nejméně 50 genů asociovaných s PCD [1,3,4,16]. Genotypová variabilita onemocnění ovlivňuje také rozdíly v závažnosti klinického obrazu u jednotlivých pacientů. Práce Pifferi et al. prokázala výskyt významné hyperinflace plic u pacientů s mutací CCDC39/CCDC40 ve srovnání s jinými popsány genotypy [17]. I přes důležitost genetické analýzy v diagnostice PCD stále zůstává přibližně 1/3 pacientů s PCD, u kterých nebyla genetická příčina dosud nalezena. Důvodem negativního výsledku genetického vyšetření může být mutace v novém,

dosud nepopsaném genu, nebo mutace nacházející se v nevyšetřovaných oblastech známých genů [1]. Klinickou interpretaci výsledků DNA analýzy komplikují i nálezy variant s nejasným významem, v tomto případě je důležitá korelace s výsledky HSVM, TEM a IF.

Doplňkovými metodami jsou zobrazovací vyšetření, ze kterých nejdůležitější roli hraje výpočetní tomografie plic s vysokým rozlišením (HRCT) k detekci bronchiektázií, případně atelektáz, které se u PCD často vyskytují už v dětském věku [18]. Důležitým klinickým parametrem je také posouzení funkce plic pomocí spirometrie. Je možné využít i senzitivnější metodu, jako je multiple breath wash-out test (MBW) s lung clearance indexem (LCI). Může odhalit již minimální obstrukci dýchacích cest, která není zatím detekovatelná pomocí spirometrie. Hodnocení funkce plic, zejména parametru FEV₁ (forced expiratory volume in 1 s), je u chronických plicních onemocnění důležitým nástrojem pro stanovení závažnosti a sledování vývoje stavu pacientů. Dosud publikovaná data naznačují, že hodnota FEV₁ je nižší u dospělých s PCD ve srovnání s dětskými pacienty [19]. Tyto studie však také uvádějí široké rozpětí v naměřených hodnotách FEV₁ mezi dospělými pacienty s PCD, což je možné vysvětlit genotypovou a fenotypovou variabilitou PCD, ale také metodologickými odlišnostmi mezi jednotlivými studiemi [19].

Diagnostika PCD je náročná, čemuž odpovídá i zjištění, že většina pacientů získává definitivní diagnózu PCD asi až za 6 měsíců od první návštěvy u zkušeného specialisty [20]. Vyšetřovací metody se vždy využívají v kombinaci kvůli svým jednotlivým limitacím. Těmito limitacemi jsou zejména nízká specifita u vyšetření nazálního NO, dále těžko objektivizovatelná metoda posouzení hybnosti řasinek pomocí HSVM, či nedostatečná senzitivita genetického vyšetření [záchyt jen asi 2/3 pacientů] [10]. V případě TEM se normální ultrastruktura řasinek zjistí u 15–25 % pacientů s diagnózou PCD [21]. U komplikovaných, sporných nálezů při jedné nebo více metodách je definitivní diagnóza PCD stanovena na základě zhodnocení všech nálezů multidisciplinárním týmem v PCD centru (u pacienta s PCD se alespoň jeden z nálezů specifických PCD vyšetření bude odlišovat od normy).

V neposlední řadě je v diagnostickém algoritmu vzácného onemocnění, jakým je PCD, vždy nutné vyšetřit pacienta komplexně k vyloučení jiných příčin chronické respirační nemoci – cystická fibróza (CF), hypertrofické adenoidní vegetace, poruchy imunity aj. [2].

Nejdůležitějším krokem v záchytu pacientů s PCD je tedy dostupnost informací o charakteru příznaků a diagnostických možnostech. Naše pracoviště poskytuje jako jediné centrum v České republice komplexní diagnostiku nejen pro dětské, ale i pro dospělé pacienty a zároveň se zaměřuje na rozšiřování povědomí o PCD v odborné i laické populaci (www.rasinky.cz, Facebook [Rasinky.cz](https://www.facebook.com/Rasinky.cz)). Po vyslo-

vení podezření na PCD při ambulantním vyšetření pomocí HSVM poskytujeme pacientům ve spolupráci s Ústavem histologie a embryologie, 2. LF UK a Ústavem biologie a lékařské genetiky, 2. LF UK vyšetření ultrastruktury řasinek a genetickou analýzu. I díky možnosti vyšetření dospělých pacientů pozorujeme za uplynulé roky zlepšující se trend v zachytu nových nemocných. Zatímco ještě v roce 2019 byl počet nově diagnostikovaných pacientů 13, za rok 2020 byl celkový počet nově diagnostikovaných pacientů 27, z toho 11 byli dospělí. Po potvrzení diagnózy jsou dospělí pacienti předáváni především do péče vybraných pneumologických pracovišť pro dospělé, s možností multioborové spolupráce (ORL, kardiologie, fyzioterapie a centra reprodukční medicíny). V současné době spolupracujeme hlavně s pneumologickými centry pro dospělé pacienty ve Fakultní nemocnici Na Bulovce, ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové a ve Fakultní nemocnici v Brně. Motolské centrum je členem mezinárodních registrů pro vzácné nemoci a Evropské sítě referenčních pracovišť pro vzácná plicní onemocnění (ERN Lung). Nejnověji je centrum i členem mezinárodní sítě pro klinické studie (Clinical Trial Network – CTN). To vše pomáhá při zapojení do mezinárodních multicentrických aktivit i plánování systematické léčby a vývoje nových terapeutických postupů.

TERAPIE

Kauzální terapie PCD (genová terapie, přímé ovlivnění funkce řasinek) dosud není dostupná. Péče o pacienty je založena na preventivní, podpůrné a symptomatické terapii, která se odvíjí od postupů používaných u pacientů s CF a non-CF bronchiektáziemi. Prevence zahrnuje především kompletní imunizaci, včetně očkování proti pneumokokům, chřipce a u pacientů nad 12 let věku očkování proti covid-19. U dětí ve věku do 1 roku se také doporučuje imunoprophylaxe proti RSV [6].

Dechová rehabilitace s nácvikem očišťování dýchacích cest, inhalace hyperosmolárních roztoků a cílená včasná antibiotická terapie pak představuje základ terapeutického postupu u pacientů s PCD [22]. Adekvátní dechová fyzioterapie s využitím pomůcek pro dechovou rehabilitaci je základem v každodenní péči o pacienty s PCD. Zejména flutter, který využívá princip pozitivního expiračního tlaku a bronchiálních oscilací, napomáhá zlepšit průchodnost dýchacích cest a zlepšuje mukociliární clearance [23].

Pravidelné kontroly u pneumologa včetně spirometrie a kultivace sputa by se měly provádět aspoň 2–4krát ročně, nezávisle na závažnosti stavu pacienta [6]. Po stanovení diagnózy v úvodu pneumologické péče by měly být každému pacientovi provedeny skiagram hrudníku a HRCT [1].

Podstatnou roli v péči o pacienty s PCD hraje antibiotická terapie. Kultivační vyšetření ze sputa by

se mělo optimálně provádět každé 3 měsíce u ošetřujícího pneumologa nebo praktického lékaře. Dýchací cesty pacientů s PCD jsou nejčastěji osídleny bakteriemi *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* a *Moraxella catarrhalis*. Na klinicky mírné exacerbace jsou doporučena antibiotika per os – amoxicilin + klavulanát nebo cefalosporiny – a to na 2 až 3 týdnů [6]. Závažnější průběhy se léčí parenterálně podle původce a citlivosti. V případě infekce *Pseudomonas aeruginosa* mohou být také dlouhodobě aplikována inhalační antibiotika ze skupiny aminoglykosidů, betalaktamů nebo colistin [6].

Efekt dlouhodobého podávání makrolidových antibiotik u pacientů s PCD je zprostředkovan jejich antiinfekčním a imunomodulačním působením [24]. Nevýhodou je vysoké riziko rozvoje rezistence. Studie zabývající se touto terapií právě probíhají, nicméně randomizovaná studie realizovaná Kobbernagelovou a kol. prokazuje u pacientů s PCD léčených 6 týdnů azithromycinem snížení frekvence exacerbací o polovinu ve srovnání s placebem [24].

Výhody aplikace inhalačních nebo systémových kortikosteroidů či bronchodilatancí u pacientů s PCD nebyly jednoznačně potvrzeny klinickými studiemi, a proto se standardně nedoporučují [6, 22]. Podobně je to s účinností dornázy alfa u pacientů s PCD, a ta se proto u PCD také rutinně nepoužívá [4,25].

V ojedinělých a výjimečných případech těžkého, nezvratného poškození plic s tendencí k rekurentním supurativním infekcím patologicky změněné plicní tkáně je možno přistoupit k chirurgickému řešení. Dosud je k dispozici jen málo publikovaných studií, které mapují klinický průběh u pacientů s PCD po lobektomií či segmentální resekci. Dostupné práce naznačují, že pacienti s PCD po lobektomií mají dlouhodobě horší plicní funkce ve srovnání se skupinou pacientů, kteří nepodstoupili chirurgický výkon [26]. Proto musí být jakákoliv chirurgická intervence u pacientů s PCD pečlivě zvážena a individuálně indikována jen u vybraných pacientů s klinicky velmi závažnými anatomicky ohraničenými bronchiektáziemi. Transplantace plic u PCD je řešením u pacientů v terminálním stadiu respiračního selhání a je velmi zřídka – publikovaná literatura na toto téma je spíše formou kazuistik. V ČR dosud podstoupila plicní transplantaci jen jedna pacientka s PCD.

Terapie komplikací v oblasti ORL, jako je otitis media, se opírá o antibiotickou léčbu. Některé zdroje uvádějí, že tympanostomie z dlouhodobého hlediska zlepšuje kvalitu sluchu, zatímco jiné zdroje tuto metodu nedoporučují kvůli možným komplikacím v podobě otorrhey, trvalé perforace bubínku či nutnosti opakovaných zákroků [6,22]. Při pokročilém převodní poruše sluchu je indikována aplikace naslouchacího zařízení [25]. U sinusitidy jsou doporučeny výplachy nosu solným roztokem, topicke kortikosteroidy a systémová antibiotika. V přípa-

dě progresu stavu s rozvojem polypů se postupuje chirurgicky.

VÝZNAM A PŘÍNOS DIAGNOSTIKY PCD U DOŠPĚLÝCH PACIENTŮ

Správné a včasné stanovení diagnózy je zásadní zejména pro zlepšení kvality života a prognózy pacientů s PCD. Studie Shoemarkové a kol. u 240 dospělých pacientů s chronickým vlhkým kašlem a rekurentními infekcemi dýchacích cest nejasné etiologie odhalila, že komplexní vyšetřování vedlo k objasnění příčiny bronchiektázií u více než 70 % pacientů (u 10 % byla stanovena diagnóza PCD), a ovlivnilo tak další klinický management až u 1/3 vyšetřovaných [27].

Stanovení diagnózy u dospělých pacientů je i mimořádně důležitým psychologickým momentem. Práce Behanové a kol. odhalila, že přibližně 34 % pacientů absolvuje > 40 návštěv u lékaře před stanovením správné diagnózy PCD [20]. Často jde o jedince s chronickými, roky trvajících příznaky, kteří jsou bez konkrétní diagnózy a adekvátní terapie sledováni u různých specialistů [10]. Vyslovení diagnózy genetického onemocnění může představovat akutní stresovou zátěž, velké části pacientů však objasnění původu obtíží přináší psychickou úlevu. Časná a správná diagnóza je důležitým předpokladem přijetí onemocnění a optimální adherence k léčbě. Právě adherence k léčbě je v dobrém managementu chronického onemocnění zásadním faktorem.

Dalším důležitým aspektem diagnostického algoritmu u pacientů s PCD je genetické a reprodukční poradenství. V průběhu genetické konzultace získává pacient informace o dědičnosti své nemoci a riziku jejího přenosu na potomky. Jedním ze symptomů PCD je porucha plodnosti u obou pohlaví a vyšší frekvence extrauterinní gravidity, proto multioborová péče o tyto pacienty zahrnuje i centra reprodukční medicíny [10].

Čím dříve se diagnóza PCD stanoví, tím lepší je prognóza pacienta, a klesají tak i socioekonomické nároky na zdravotní péči. Zabezpečení adekvátní preventivní a symptomatické péče představuje nejen nižší zátěž pro pacienta, ale ve srovnání s nutností plicní resekce/transplantace i menší nároky na zdravotnický systém [10]. V některých zemích je navíc určení definitivní diagnózy nutnou podmínkou pro přístup pacienta k adekvátní péči hrazené zdravotní pojišťovnou [20]. Prognóza pacientů s PCD závisí na faktorech, jako jsou závažnost plicního postižení, kardiální vady a přidružené komorbidity. Přesnost a množství údajů o délce dožití PCD pacientů v literatuře jsou ovlivněny poddiagnostikovaností nemoci. Z dostupných dat však vyplývá, že progresu plicního postižení je u pacientů s PCD velmi variabilní [11]. Stanovení diagnózy PCD pro pacienta výhledově také znamená dostupnost potenciální kauzální terapie, která je v součas-

nosti zatím předmětem výzkumu [14]. Standardem v rámci komplexního přístupu k pacientovi je také psychologická péče. V tomto kontextu aktuálně zavádíme standardizovaný validovaný dotazník v českém jazyce, který mapuje kvalitu života pacientů s PCD ve všech věkových kategoriích. Jedná se o aspekty specifické pro PCD, jako je např. porucha sluchu nebo snížení fyzické výkonnosti, zátěž vyplývající z každodenní časově náročné terapie nebo obavy z další progresu onemocnění [28]. Dotazník kvality života bude sloužit jako nástroj k monitoraci psychického stavu pacientů, s cílem podpořit a zlepšit jejich psychické zdraví. Dostupné studie zároveň ukazují, že právě stanovení definitivní diagnózy je významným faktorem, který kvalitu života pacientů zlepšuje [29].

K dobrému psychosociálnímu zázemí přispívají také patientské organizace, které pacientům a rodinám umožňují sdílet své zkušenosti a informace. V tuto chvíli fungují webové stránky www.rasinky.cz a facebooková stránka [Řasinky.cz](http://www.Rasinky.cz) se soukromou diskuzní skupinou, kde mohou pacienti i odborníci čerpat informace o onemocnění, vyšetřeních a léčbě, k dispozici jsou i kontakty na diagnostická centra.

ZÁVĚR

PCD je vzácné multisystémové onemocnění s heterogenním průběhem a postižením převážně respiračního systému. Typickými příznaky PCD jsou perzistentní rýma, chronické a rekurentní otitidy, rinosinusitida, bronchitidy a bronchopneumonie, které mohou vést k nezvratnému poškození plicní tkáně. V důsledku variability fenotypu nemoci, velmi náročné diagnostiky a nízké informovanosti odborné i laické veřejnosti je toto onemocnění celosvětově i v ČR poddiagnostikováno. V ČR se v posledních dvou letech podařilo situaci významně zlepšit zejména díky intenzivní informační kampani pro odbornou i laickou veřejnost a dostupnosti screeningového vyšetření dětských i dospělých pacientů. Správné stanovení diagnózy, a to i v dospělém věku, zásadním způsobem ovlivňuje dostupnost péče, kvalitu života a prognózu pacientů.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR (projekt NV19-07-00210) a Grantovou agenturou Univerzity Karlovy (projekt 670119P). Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 FN MOTOL. Autoři jsou členy ERN-LUNG (PCD Core).

Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

LITERATURA

1. Wallmeier J, Nielsen KG, Kuehni CE, Lucas JS, Leigh MW, Zariwala MA, Omran H. Motile ciliopathies. *Nat Rev Dis*

- Primers 2020; 6:77. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0209-6>.
2. Martinů V, Dvořáková P, Uhlík J, et al. Kdy pomýšlet na řasinkové dysfunkce? Čes-slov Pediatr 2020; 75(7):401–409.
 3. Legendre M, Zaragosi LE, Mitchison HM. Motile cilia and airway disease. Semin Cell Dev Biol 2021; 110:19–33. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.11.007>.
 4. Lucas JS, Davis SD, Omran H, Shoemark A. Primary ciliary dyskinesia in the genomics age. Lancet Respir Med 2020; 8: 202–216. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30374-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30374-1).
 5. Goutaki M, Halbeisen FS, Barbato A, Crowley S, Harris A, Hirst RA, Karadag B, Martinu V, Morgan L, O'Callaghan C, Ozçelik U, et al. Late Diagnosis of Infants with PCD and Neonatal Respiratory Distress. J Clin Med 2020; 9(9):2871. <https://doi.org/10.3390/jcm9092871>.
 6. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, Rosenfeld M, Olivier KN, Milla C, Daniel SJ, et al. Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. Pediatr Pulmonol 2016; 51(2):115–32. doi: 10.1002/ppul.23304.
 7. Andersen TN, Alanin MC, von Buchwald C, Nielsen LH. A longitudinal evaluation of hearing and ventilation tube insertion in patients with primary ciliary dyskinesia. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2016; 89:164–168. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.08.011>
 8. Goutaki M, Meier AB, Halbeisen FS, Lucas JS, Dell SD, Maurer E, Casaulta C, Jurca M, Spycher BD, Kuehni CE. Clinical manifestations in primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2016; 48: 1081–1095. <https://doi.org/10.1183/13993003.00736-2016>.
 9. Leigh MW, Pittman JE, Carson JL, Ferkol TW, Dell SD, Davis SD, Knowles MR, Zariwala MA. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/Kartagener syndrome. Genet Med 2009; 11:473–487. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181a53562>.
 10. Contarini M, Shoemark A, Rademacher J, Finch S, Gramegna A, Gaffuri M, Roncoroni L, Seia M, Ringshausen FC, Welte T, Blasi F, Aliberti S, Chalmers JD. Why, when and how to investigate primary ciliary dyskinesia in adult patients with bronchiectasis. Multidisciplinary Respiratory Medicine 2018; 13(1), art. 26. <https://doi.org/10.1186/s40248-018-0143-6>.
 11. Lucas JS, Alanin MC, Collins S, Harris A, Johansen HK, Nielsen KG, Papon JF, Robinson P, Walker WT. Clinical care of children with primary ciliary dyskinesia. Expert Rev Respir Med 2017; 11:779–790. <https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1360770>
 12. Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, Hogg C, Carroll M, Evans HJ, Goutaki M, Harris A, Packham S, Walker WT, Lucas JS. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J 2016; 47(4):1103–1112. doi: 10.1183/13993003.01551-2015.
 13. Djakow J, Svobodova T, Pohunek P. Primární ciliární dyskinéze. Pediatr praxi 2013; 14(6):368–371.
 14. Robinson P. Never too old for an inherited condition. Intern Med J 2018; 48:1252–1254. <https://doi.org/10.1111/imj.14060>.
 15. Hirst RA, Rutman A, Williams G, O'Callaghan C. Ciliated air-liquid cultures as an aid to diagnostic testing of primary ciliary dyskinesia. Chest 2010; 138:1441–1447. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0175>.
 16. Shoemark A, Frost E, Dixon M, Ollosson S, Kilpin K, Patel M, Scully J, Rogers AV, Mitchison HM, Bush A, Hogg C. Accuracy of Immunofluorescence in the Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196:94–101. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1351OC>.
 17. Pifferi M, Bush A, Mulé G, Gracci S, Fonnesu R, Michelucci A, Cangiotti A, Caligo MA, Miccoli M, Boner AL, Peroni D. Longitudinal Lung Volume Changes by Ultrastructure and Genotype in Primary Ciliary Dyskinesia. Ann Am Thorac Soc 2021; <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202007-816OC>.
 18. Kennedy MP, Noone PG, Leigh MW, Zariwala MA, Minnix SL, Knowles MR, Molina PL. High-Resolution CT of Patients with Primary Ciliary Dyskinesia. American Journal of Roentgenology 2007; 188:1232–1238. <https://doi.org/10.2214/AJR.06.0965>.
 19. Halbeisen FS, Jose A, Jong C, de Nyilas S, Latzin P, Kuehni CE, Goutaki M. Spirometric indices in primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. ERJ Open Research 2019; 5:00231–2018. <https://doi.org/10.1183/23120541.00231-2018>
 20. Behan L, Dunn Galvin A, Rubbo B, Masfield S, Copeland F, Manion M, Rindlisbacher B, Redfern B, Lucas JS. Diagnosing primary ciliary dyskinesia: an international patient perspective. Eur Respir J 2016; 48:1096–1107. <https://doi.org/10.1183/13993003.02018-2015>.
 21. Kuehni CE, Lucas JS. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of the ERS Task Force report. Breathe 2017; 13:166–178. <https://doi.org/10.1183/20734735.008517>.
 22. Knowles M, Zariwala M, Leigh M. Primary Ciliary Dyskinesia. Clin Chest Med 2016. 37:449–461. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.04.008>.
 23. Žurková P, Skříčková P. Přehled dechových pomůcek pro hygienu dýchacích cest v praxi. Med praxi 2012; 9(5): 250–255.
 24. Kobbernagel HE, Buchvald FF, Haarman EG, Casaulta C, Collins SA, Hogg C, Kuehni CE, Lucas JS, Omran H, Quitner AL, Werner C, Nielsen KG. Study protocol, rationale and recruitment in a European multi-centre randomized controlled trial to determine the efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy for 6 months in primary ciliary dyskinesia. BMC Pulm Med 2016; 16(1):104. doi: 10.1186/s12890-016-0261-x.
 25. Rubbo B, Lucas JS. Clinical care for primary ciliary dyskinesia: current challenges and future directions. Eur Respir Rev 2017; 26(145):170023. doi: 10.1183/16000617.0023-2017.
 26. Kouis P, Goutaki M, Halbeisen FS, Gioti I, Middleton N, Amirav I, Barbato A, Behan L, Boon M, Emiralioğlu N, Haarman EG, Karadag B, et al. On behalf of the Israeli PCD Consortium, on behalf of the Italian PCD Consortium, on behalf of the Swiss PCD Group, on behalf of the French Reference Centre for Rare Lung Diseases, on behalf of the PCD Italian Consortium. Prevalence and course of disease after lung resection in primary ciliary dyskinesia: a cohort & nested case-control study. Respiratory Research 2019; 20:212. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1183-y>
 27. Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. Respiratory Medicine 2007; 101:1163–1170. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.11.008>.
 28. Lucas JS, Behan L, Dunn Galvin A, Alpern A, Morris AM, Carroll MP, Knowles MR, Leigh MW, Quitner AL. A quality-of-life measure for adults with primary ciliary dyskinesia: QOL-PCD. Eur Respir J 2015; 46:375–383. <https://doi.org/10.1183/09031936.00216214>.
 29. Pifferi M, Bush A, Cicco MD, Pradal U, Ragazzo V, Macchia P, Boner AL. Health-related quality of life and unmet needs in patients with primary ciliary dyskinesia. European Respiratory Journal 2010; 35:787–794. <https://doi.org/10.1183/09031936.00051509>

Došlo: 19. 4. 2021

Adresa:

MUDr. Žofia Varényiová, MSc.

Pediatrická klinika, 2. LF UK a FN Motol,

Oddělení dětské pneumologie

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

Česká republika

e-mail: Zofia.Varenyiova@fnmotol.cz

Pohledy pneumocytologa 1: Periferní plicní nálezy

V. Šnorek¹, H. Šuldová¹, M. Skříšovská¹, M. Šnorek²

¹Oddělení plicní a TBC, Nemocnice České Budějovice, a. s.;

²Kardiologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s.

SUMMARY

Pulmonary cytopathologist's perspectives 1: Peripheral pulmonary lesions

Introduction: The article aims to describe our experience with the diagnostic yield of cytology/cell block cytology in examination of peripheral pulmonary lesions using non-guided bronchoscopy.

Patients and methods: Between 1 January 2017 and 31 December 2019 (three years), bronchoscopy was performed in a total of 96 patients with peripheral pulmonary lesions sized 2 cm or more (the largest dimension) shown on CT scans.

Results: The most frequent diagnosis in both males and females was adenocarcinoma, followed by squamous cell and non-small cell lung cancers. Rapid on-site evaluation (ROSE) of cytological samples increased the sensitivity from 50 % to 73.7 %.

Conclusions: (1) The diagnosis of peripheral pulmonary lesions is improved by using some of the guidance techniques. (2) The diagnostic yield of bronchoscopy is increased with ROSE. (3) Samples should be collected for both cytology and cell block cytology.

Keywords: peripheral pulmonary lesion, bronchoscopy, cytology, cell block cytology, ROSE

SOUHRN

Úvod: Práce má za cíl popsat naše zkušenosti s výtěžností cytologie/cytobloku při bronchoskopickém vyšetření periferních plicních nálezů bez navigace.

Soubor pacientů a metodika: V době od 1. ledna 2017 do 31. prosince 2019 (tři roky) jsme bronchoskopicky vyšetřili 96 pacientů se zobrazenými periferními plicními nálezy v CT obraze v jednom rozměru 2 cm a více.

Výsledky: Nejčastějším diagnostikovaným nádorem byl u mužů i u žen adenokarcinom, následovaný dlaždico-buněčným a malobuněčným karcinomem. ROSE zvýšilo senzitivitu z 50 % na 73,7 %.

Závěry: 1. Diagnostika periferních plicních nálezů se zlepšila použitím některé z navigací. 2. Rychlé cytologické posouzení vzorku (Rapid on-site cytological evaluation, ROSE) zvyšuje diagnostickou výtěžnost bronchoskopie. 3. Kromě odběru na cytologii je třeba provést i odběr pro zpracování do cytobloku.

Klíčová slova: periferní plicní nálezy, bronchoskopie, cytologie, cytoblok, ROSE

ÚVOD

Jako periferní plicní nálezy označujeme ohraničené nálezy na CT snímcích, oddělené od středových plicních struktur čistým plicním parenchymem a bez patologického nálezu v bronchoskopickém obraze. Při jejich velikosti do 3 cm je označujeme jako ložiska, při velikosti přes 3 cm jako infiltrát. Pro terapii přichází na prvním místě chirurgická resekce tumoru. Úkolem vyšetření je proto rychlá identifikace nádorových ložisek, aby je bylo možné co nejdříve operovat a současně se vyhnout operaci v případě, že jde o nálezy benigní.

Cílem práce bylo zhodnocení přínosu jednotlivých metod vyšetření pro úspěšnost bronchoskopického vyšetření.

SOUBOR PACIENTŮ A METODIKA

V době od 1. ledna 2017 do 31. prosince 2019 (tři roky) jsme bronchoskopicky vyšetřili 96 pacientů se zobrazenými periferními plicními nálezy.

Vyšetření bylo provedeno přístrojem Olympus EVIS EXERA III a HDTV videobronchoskopy. Použité bronchologické instrumentarium bylo vždy

jednorázové. V této práci nerozdělujeme bronchoskopie podle způsobu anestezie (celková, místní), protože způsob anestezie nemá podle našich zkušeností a dostupné literatury vliv na výsledek vyšetření. Během vyšetření bylo sledováno EKG a měřena saturace krve kyslíkem a krevní tlak, kyslík byl při celkové anestezii podáván tryskovým ventilátorem Paravent firmy Elmet, s. r. o., při místní anestezii kyslíkovými brýlemi. Pokud jsme do výkonu zařadili ROSE, jedno z prvních sklíček jsme obarvili setem Diff-Quik Dade Behring Inc. Deerfield, IL, USA, ostatní sklíčka byla obarvena podle Giemsa-Romanowského. Koncovou část kartáčku jsme odštípli a vložili do odběrové nádoby se 4% vodným roztokem formaldehydu pro zpracování do cytobloku a dopravili na patologii.

Vstupní kritéria:

1. Periferní útvar z RTG a CT dokumentace podezřelý z nádorové etiologie,
2. Nejméně v jednom průměru 2 cm a více,
3. Od středových struktur oddělený volným plicním parenchymem,
4. Bronchoskopicky bez známek patologie, vyřazené byly i obrazy zúžení nebo morfologické změny stěny bronchu – podezření na infiltraci, místní zarudnutí.

VÝSLEDKY

Z celkem 96 pacientů, kterým jsme provedli bronchoskopii, bylo mužů 59, žen 37, poměr mezi nimi je 1,6 : 1. Věkové rozložení je uvedeno v tabulce 1 a grafu 1.

Zastoupení jednotlivých histologických/cytologických nálezů

V grafu 2 je uvedeno zastoupení jednotlivých typů zjištěných nálezů v absolutních číslech, v grafu 3 jejich procentuální zastoupení.

Jen cytoblokem byla diagnóza stanovena 6x (3x adenokarcinom, 2x dlaždicobuněčný a 1x malobuněčný karcinom).

Jen cytologií jako jedinou metodou byla diagnóza stanovena u 25 pacientů. Tito pacienti byli dále sledováni. Diagnóza byla potvrzena nebo upřesněna (NSCLC-NOS) u 15 z nich. Metodou potvrzení bylo vyšetření histologie po lobektomii 13x a transtorakální plicní biopsie 2x. Takto byl potvrzen celkem 4x adenokarcinom, 2x dlaždicobuněčný karcinom, 1x karcinoid, 1x z cytologie diagnostikovaný leiomyosarkom (typický vzhled a leiomyosarkom v anamnéze) a ze sedmi NSCLC-NOS 3x adenokarcinom a 2x dlaždicobuněčný karcinom, u dvou NSCLC-NOS se potvrzení nezdařilo.

Vliv ROSE na konečný výsledek viz tabulka 2 a graf 5. Zařazení ROSE (rapid on-site cytological evaluation) bylo náhodné, dáno např. dostupnos-

tí cytologa na sále. Podle výsledku ROSE byl pak další postup vyšetření modifikován.

ROSE v normě, přesto dg. (falešná negativita): 5x, z toho 2x dlaždicový, 2x adenokarcinom, 1x malobuněčný karcinom.

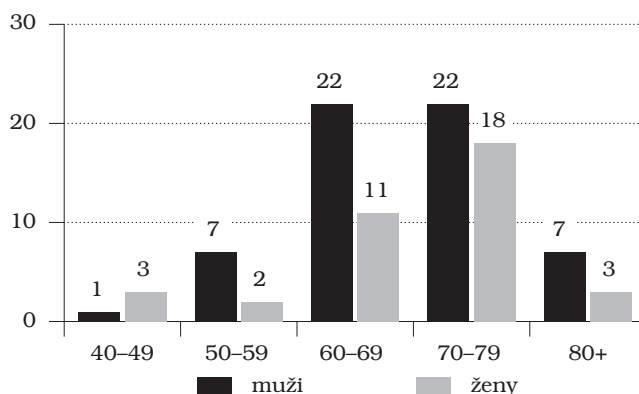
Jako faktor zvyšující výtěžnost je popisováno **znamení bronchu** (bronchus sign), což je v CT obraze zřetelně zobrazený bronchus, vedoucí k perifernímu nálezu. V našem souboru jsme jej zaznamenali jen jednou (obr. 1), šlo o odběr bez ROSE a nálezu paradoxně nebyl verifikován. Transtorakální biopsií byl poté zjištěn adenokarcinom.

DISKUZE

Někteří autoři referují o výsledcích odběrů při bronchoskopii bez jakékoliv navigace.

Nam a kol. [1] uvádějí skupinu 166 pacientů, posléze histologicky ověřených jako primární plicní karcinom, mimo dohled bronchoskopu, u kterých prováděli odběr kartáčkem a výplach. Senzitivita celkem byla 52,4 %, jen odběru kartáčkem 37,3 a jen výplachem 46,4 %. Jako optimální se jim jeví provést nejprve odběr kartáčkem a poté výplach. Prediktory vyšší výtěžnosti jsou přítomnost „bronchus sign“, velikost nálezu a ložisko zvýšeného metabolismu glukózy na PET-CT. Labbé a kol. [2] popisují vyšetření 207 periferních plicních nádorů endoskopicky neviditelných, bez použití jakékoliv

Graf 1: Věkové rozložení pacientů



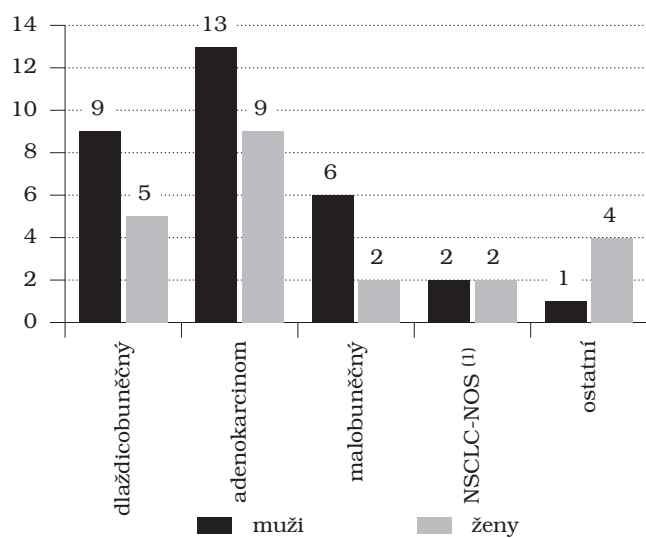
Tabulka 1: Věkové rozložení pacientů

	Počet	Věk	Průměr	SD
muži	59	42-84	68,7	8,8
ženy	37	44-87	69,2	9,8

Welchův nepárový t-test: $p = 0,8145$
Není statisticky významný rozdíl ve věku mužů a žen.

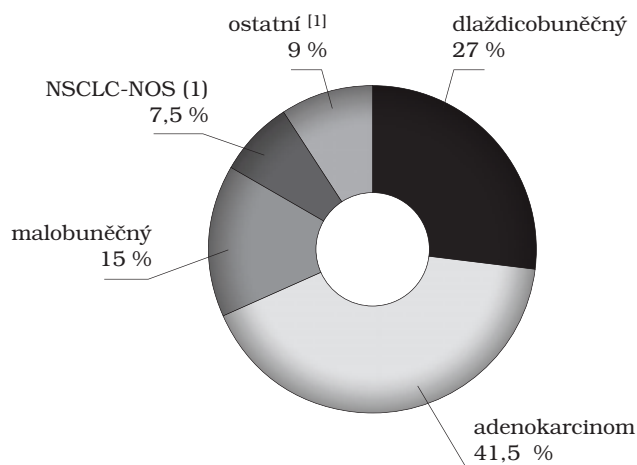
navigace. Vyšetřovali aspiraci sekretu, BAL a odběr kartáčkem. Celková senzitivita byla 25,6 %, z toho aspirace sama měla senzitivitu 14,2 %, BAL 11,6 % a odběr kartáčkem 16,5 %. Senzitivita diagnostiky nádorů bez navigace podle referovaných prací kolísala mezi 6 a 33 %. Prediktorem vyšší senzitivity byly mladší věk, větší rozměry nálezu,

Graf 2: Zastoupení jednotlivých typů zjištěných histologických/cytologických nálezů v absolutních číslech, muži a ženy zvlášť



(1) nemalobuněčný plicní karcinom, blíže neurčený

Graf 3: Zastoupení jednotlivých typů nádorů procentuálně



(1) ostatní:

muži: metastáza karcinomu pankreatu 1x

ženy: nízkce diferencovaný karcinom 1x, karcinoid 2x, leiomyosarkom 1x

vzdálenost od hilu, přítomnost „bronchus sign“ na CT snímcích a vyšší metabolismus glukózy při vyšetření pozitronovou emisní tomografií. Autoři uzavírají, že k diagnostice periferních nálezů, zejména pod 2 cm v průměru, kde diagnostický přínos je 5–10 %, je lépe používat pokročilejších diagnostických metod. Naproti tomu význam přidání BAL k aspiraci a kartáčkovému odběru je podle autorů sporný. Hye Seon Kang a kol. [3] analyzovali práci o 151 pacientech, z nichž 87 bylo maligních. Prováděli odběr kartáčkem, pak nejméně 3x transbronchiální plicní biopsii a nejméně 3x výplach 15 ml F 1/1. Tekutinu použili na klasickou cytologii, cytoblok a kultivaci na acidorezistentní tyčinky a kultivaci bakterií a plísní. U maligních nálezů byla senzitivita 43,2 % a u benigních 78,2 %. Z celkem 87 maligních bylo 40 dlaždicobuněčných, 37 adenokarcinomů, 8 malobuněčných karcinomů, jeden karcinoid a jeden lymfom. Samotný odběr kartáčkem u maligních nálezů byl úspěšný ve 12,6 %. Úspěšnost byla ovlivňována nálezem „bronchus sign“, velikostí, etiologií a umístěním nálezu. Bongsarngsuk a kol. [4] popisují vyšetřování centrálních i periferních plicních nálezů. Periferních bylo 191, u nich rutinně prováděli postupně BAL (2–3 × 50 ml F 1/1), 2x odběr kartáčkem a nejméně 3–4 transbronchiální biopsie klíšťkami. BAL provedená u 189 pacientů měla senzitivitu 29,6 %, odběr kartáčkem (jen u 6 pacientů) 50 %, transbronchiální biopsie u 176 – senzitivitu 23,9 %. Celkový počet pozitivních výsledků byl 55,8 %. Nízký počet vyšetření kartáčkem vysvětluje tím, že jejich bronchoskopisté nejsou s tímto způsobem odběru vzorku obeznámeni. U CT nálezů velikosti pod 4 cm doporučují odběry pod navigací. Podobné zkušenosti mají i další autoři [5]. Herth [6] v přehledném článku uvádí úspěšnost 14–50 % u nálezů pod 3 cm a 46–80 % u nálezů velikosti nad 3 cm. Vliv mají velikost nálezu, vzdálenost od hilu a vztah mezi nálezem a bronchem; opět uvádí bronchus sign jako prediktor úspěšnosti. Co je třeba, jsou metody navigace, jako jsou elektromagnetická navigace a endobronchiální ultrazvuk.

Další řada autorů referuje o výsledcích odběrů pod radiologickou kontrolou. Shiner a kol. [7] ve studii o 71 pacientech ve shodě s řadou dalších autorů považují za optimální zahajovací vyšetření periferních plicních nálezů velikosti nad 2 cm bronchoskopií pod rtg. kontrolou. Při použití výplachu, transbronchiální biopsie a kartáčkového odběru pod radioskopickou kontrolou lze dosáhnout úspěšnosti v 69 %. Vyšetření pod radiologickou kontrolou doporučují i Popp a kol. [8], kteří kromě odběru cytologického vzorku kartáčkem excize k histologii doporučují navíc provedení otiskového preparátu. Kawaraya a kol. [9] prováděli pod radiologickou kontrolou transbronchiální biopsii + otisk + oplach klíšťek, kyretáž + oplach kyrety, kartáčkový odběr + oplach kartáčku a TBNA + oplach jehly. Soubor referovaných vyšetření tvořilo 1 456 vyšetření u 1 372

pacientů. Nejvyšší výtěžnost byla u odběru vzorků pro histologii a otiskovou cytologii (76,9 %, resp. 74,6 %). Kartáček přinesl pozitivitu v 57,4 %. Zavala [10] referuje o výsledcích bronchoskopií pod radiologickou kontrolou u 137 pacientů: prováděli odběr a transbronchiální biopsii klíšťkami a kyretou – pozitivita 71 %. Příznivý vliv radiologické kontroly na pozitivitu vyšetření.

Třetí skupina autorů popisuje zkušenosti s R-EBUS a ROSE

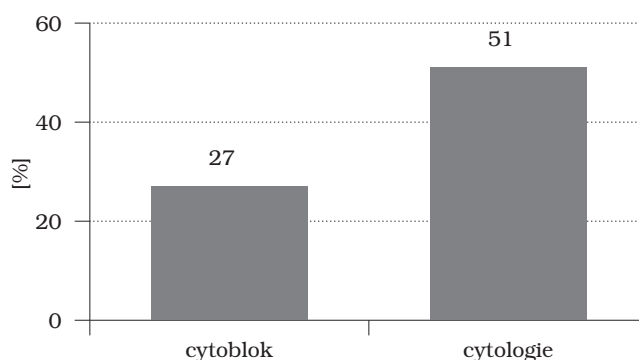
American College of Chest Physicians ve svém doporučení z roku 2013 [11] uvádí hodnoty senzitivity jednotlivých výkonů ve 34 studiích. Shrnuje data senzitivity z 10 studií provedených s použitím radiálního endobronchiálního ultrazvuku (Radial Endobronchial Ultrasound, R-EBUS), celkem o 984 pacientech, ve kterých u periferních nálezů větších než 2 cm uvádí senzitivitu 63 %, menších než 2 cm 34 %. Dále doporučuje použití CT nebo elektromagnetické navigace. Transbronchiální biopsie měla senzitivitu 57 % (21 studií), transbronchiální odběr kartáčkem 54 % (18 studií) a výplach/laváže 43 % (14 studií). Transbronchiální aspirační jehla (Transbronchial Needle Aspiration, TBNA) měla senzitivitu 65 %, ale posuzovaných studií bylo jen sedm.

Steinfort se spolupracovníky [12] uvádí výsledky vyšetření 128 periferních plicních nálezů u 118 pacientů s pomocí R-EBUS a ROSE. Diagnostikovali 76 NSCLC, 3× karcinoid, 3× metastázy nádoru. Upozorňují na možnost falešné pozitivitu ROSE (ve studii 2×), ve 20 případech byl výsledkem vyšetření maligní nádor při ROSE negativě. Uzavírají nicméně, že ROSE kartáčkových vzorků má vysokou prediktivní hodnotu pro bronchoskopickou diagnostiku karcinomu (ve studii 97 %) a zkracuje dobu nutnou k vyšetření. Čas potřebný k vyšetření byl 19 ± 8 minut při použití ROSE, 31 ± 11 minut bez použití ROSE. Uchida a kol. [13] popisují výsledky bronchoskopického vyšetření 528 pacientů, kteří měli na CT obraz periferního nálezu suspektního z malignity. Vyšetření provedli pod rtg. kontrolou. ROSE zvýšila senzitivitu ze 74,4 % na 90,3 %. Použití řady navigací popisuje i studie AQUIRE [14], do které bylo zařazeno 581 pacientů s periferním plicním nálezem, z 15 center s různou paletou vyšetření k dispozici. Úspěšnost bez použití navigace byla 63,7 %, při použití R-EBUS jako jediné navigace 57,0 %, ENB 38,5 % a 47,1 % při použití obou. Použití ROSE nemělo statistický význam. Huang et al. z Tchaj-wanu [15] zjistili u odběrů TBB a odběrů kartáčkem R-EBUS pozitivitu 73 % z 438 pacientů. Porovnávali také, zda je lépe použít jako první kartáček, nebo biopsii, a zjistili, že oba postupy jsou rovnocenné. Téměř stejnou pozitivitu při použití R-EBUS s vodicím katétrem (77 % ze 150 nálezů) uvádí Kurimoto et al. [17]. V přehledu Aliho et al. [18] zahrnujícím 57 studií o celkem 7 872 nálezech vyšetřených R-EBUS, byla průměrná úspěšnost 70,6 %. Většina autorů používá R-EBUS doplněný vodicím katétrem. Lin et al. [19] zjistili 96,9 % senzitivitu ROSE při provedení 336 bronchoskopií pod R-EBUS. K vyšetření ROSE používali otiskové preparáty.

Tabulka 2: Senzitivita vyšetření

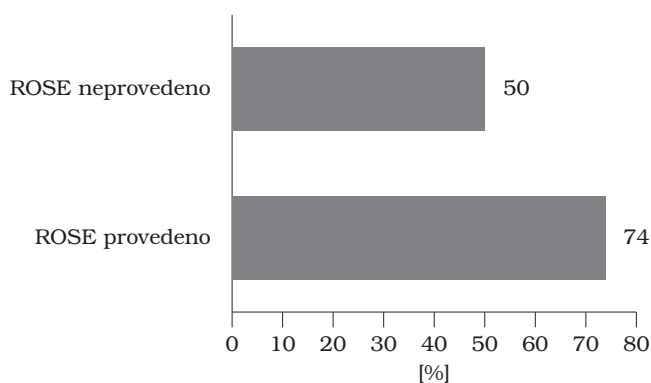
	Počet	Dg.	Senzitivita
ROSE	52	37 z 52	73,71 %
bez ROSE	44	17 z 44	50,00 %
celkem	96		

Graf 4: Výtěžnost použití dvou diagnostických metod⁽¹⁾



(1) Vzhledem k jejich malému počtu nebyly zařazeny provedené odběry na histologii transbronchiální klíšťkovou biopsií a transbronchiální odběry jehlou k cytologii.

Graf 5: Senzitivita vyšetření



měrná úspěšnost 70,6 %. Většina autorů používá R-EBUS doplněný vodicím katétrem. Lin et al. [19] zjistili 96,9 % senzitivitu ROSE při provedení 336 bronchoskopií pod R-EBUS. K vyšetření ROSE používali otiskové preparáty.

Jak vyplývá z literatury, zvýšení senzitivity při bronchoskopickém vyšetření lze dosáhnout použitím dalších metod, jako je transbronchiální excize a transbronchiální odběr jehlou, nejlépe při použí-

Obrázek 1: Bronchus sign



tí některé z navigací: R-EBUS, zařazením vodícího katétru pro R-EBUS, radiologické nebo elektromagnetické navigace. Úspěšnost pozitivitu odběru se podle literatury zvyšuje při přítomnosti „bronchus sign“.

ZÁVĚRY

1. Pokus o verifikaci periferního plicního útvaru vyžaduje dobrou znalost anatomie, erudici bronchologa a jistou dávku štěstí. Role pouhé konvenční bronchoskopie „naslepo“ v diagnostice periferních plicích lézí tak zůstává kontroverzní, pozitivita odběru kartáčkem bez jakékoliv navigace je limitována (39 % v našem souboru).
2. ROSE zřetelně zvyšuje procento výtěžnosti vyšetření periferního plicního nálezu.
3. Z práce jednoznačně vysvítá, že je nutné kromě odběru na cytologii vždy zařadit i odběr na cytoblok.

LITERATURA

1. Nam H, Kim C, Kim MJ, et al. The optimal sequence of bronchial washing and brushing for diagnosis of non-visible lung cancer during non-guided bronchoscopy. *Journal of Thoracic Oncology* 2019; 14(10): suppl, S987.
2. Labbé C, Beaudoin S, Martel S, et al. Diagnostic yield of non-guided flexible bronchoscopy for peripheral pulmonary neoplasia. *Thoracic Cancer* 2015; 9:517–523.
3. Hye Seon Kang, Jick Hwan Ha, Heyeon Hui Kang, et al. Factors related to the diagnostic yield of flexible bronchoscopy without guidance in bronchoscopically invisible peripheral lung lesions. *Tuberc Respir Dis* 2017; 80:284–290.
4. Boonsarngsuk V, Raweelert P, Sukprapruet A, et al. Factors affecting the diagnostic yield of flexible bronchoscopy without guidance in pulmonary nodules or masses. *Singapore Med J* 2010; 51(8):660–665.

5. Jun Hyeok Lim, Min Jeong Kim, Sang-Hoon Jeon, et al. The optimal sequence of bronchial brushing and washing for diagnosing peripheral lung cancer using non-guided flexible bronchoscopy. *Scientific Reports* 2020; 10:1036.
6. Herth FJF. Bronchoscopic techniques in diagnosis and staging of lung cancer. *Breathe* 2011; 7:325–337.
7. Shiner RJ, Rosenman J, Katz I, et al. Bronchoscopic evaluation of peripheral lung tumors. *Thorax* 1988; 43: 887–889.
8. Popp W, Rauscher H, Ritschka L, et al. Diagnostic sensitivity of different techniques in the diagnosis of lung tumor with the flexible fiberoptic bronchoscope. *Cancer* 1991; 67:72–75.
9. Kawaraya M, Gemba K, Ueoka H, et al. Evaluation of various cytological examinations by bronchoscopy in the diagnosis of peripheral lung cancer. *British Journal of Cancer* 2003; 89:1885–1888.
10. Zavala DC. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy: Techniques and results of biopsy 600 patients. *Chest* 1975; 68: 12–19.
11. Rivera P, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer. *Diagnosis and management of lung cancer*, 3rd ed. American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5) Supple:142S–165S.
12. Steinfort DP, Leong TL, Laska IF, et al. Diagnostic utility and accuracy of rapid on-site evaluation of bronchoscopic brushings. *Eur Respir J* 2015; 45:1653–1660.
13. Uchida J, Imamura F, Takenaka A, et al. Improved diagnostic efficacy by rapid cytology test in fluoroscopy-guided bronchoscopy. *Journal of thoracic oncology* 2006; 1: 314–318.
14. Ost DE, Ernst A, Lei X, et al. Diagnostic yield and complications of bronchoscopy for peripheral lung lesions. Results of the AQUIRE Registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:68–77.
15. Huang Ta-Chun, Tsai Yi-Ju, Ho Chao-Chi, Yu Chong-Jen. *BMC Pulmonary Medicine* 2019; 19:(1–8).
16. Yankelevitz DF, Bulman W. Advances in nonsurgical sampling techniques for the diagnosis and staging of lung cancer. In: Moreira AL, Saqi A. *Diagnosing non-small cell carcinoma in small biopsy and cytology*. New York, Springer; 2015:15–38.
17. Kurimoto N, Miyazawa T, Okimasa S, et al. Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically. *Chest* 2004; 126:959–965.
18. Ali MS, Trick W, Mba BI, et al. Radial endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: a systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2017; 22:443–453.
19. Lin Ching-Kail, Jan I-Shiow, Yu Kai-Lun, et al. Rapid on-site evaluation by pulmonologist improved diagnostic accuracy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy. *Journal of the Formosan medical association* 2020; 119:1684–1692.

Došlo: 7. 5. 2021

Adresa:
MUDr. Václav Šnorek
Oddělení plicní a TBC
Nemocnice České Budějovice, a. s.
B. Němcové 54
370 01 České Budějovice
Česká republika
e-mail: snorekv@gmail.com

Plicní postižení při revmatoidní artritidě a metotrexátová pneumonitida

I. Janíčková

Oddělení plicních nemocí a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Ostrava

SUMMARY

Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis and methotrexate-induced pneumonitis

Rheumatoid arthritis is a systemic inflammatory disease affecting one percent of the population. Interstitial lung disease is a serious manifestation of rheumatoid arthritis (RA-ILD), with a median survival of 5–8 years. Pulmonary involvement is second only to cardiovascular disease as the most common cause of death. Treatment options for RA-ILD are complicated by potential toxic effects of drugs on the lung parenchyma. A controversial topic is the use of methotrexate in patients with RA-ILD. The article summarizes available data on methotrexate-induced pneumonitis and pulmonary involvement in rheumatoid arthritis, including results of recent studies.

Keywords: rheumatoid arthritis, interstitial lung disease, methotrexate

SOUHRN

Revmatoidní artritida je systémové zánětlivé onemocnění postihující 1 % populace. Intersticiální plicní postižení je závažným plicním projevem revmatoidní artritidy (RA-ILD) se střední dobou přežití 5–8 let. Postižení plic patří mezi druhou nejčastější příčinu úmrtí po postižení kardiovaskulárního systému. Terapeutické možnosti intersticiálního plicního postižení při revmatoidní artritidě jsou komplikovány možným toxickým působením léků na plicní parenchym. Kontroverzním tématem je užívání metotrexátu u pacientů s RA-ILD. V tomto článku shrnuji dostupná data o metotrexátové pneumonitidě a plicním postižení při revmatoidní artritidě, včetně výsledků recentních studií.

Klíčová slova: revmatoidní artritida, intersticiální plicní postižení, metotrexát

INTERSTICIÁLNÍ PLICNÍ POSTIŽENÍ PŘI REVMATOIDNÍ ARTRITIDĚ (RA-ILD)

Revmatoidní artritida (RA) je časté systémové zánětlivé onemocnění postihující 1 % populace, častěji jsou postiženy ženy. Dominantním symptomem je postižení kloubů, nicméně může mít i řadu mimokloubních projevů. Plicní postižení může předcházet kloubní manifestaci a může být nejzávažnějším a limitujícím projevem onemocnění RA. Pokud předcházejí kloubní obtíže, manifestace plicního postižení následuje obvykle do pěti let od počátku kloubních potíží. Spektrum plicního postižení u nemocných s RA je velmi široké (tabulka 1) [1].

Četnost výskytu RA-ILD je závislá na metodě detekce. Klinické projevy vidíme u 3–8 % pacientů, s využitím HRCT plic prevalence stoupá na 67 % a při využití plicní biopsie je postižení plic patrné u 80 % pacientů. U nemocných s plicním postižením na podkladě RA je vyšší mortalita než u pacientů bez mimokloubních projevů. Průměrná doba přežití u pacientů s RA a ILD je 2,6 roku [1, 2].

Klinické projevy: Typickými klinickými projevy u pacientů s RA-ILD je kašel a postupně progredující dušnost. Poslechově nalézáme krepitus, mohou být viditelné paličkovité prsty s nehty tvaru hodinových sklíček [1].

Diagnostika: Diagnóza je založena na diagnóze revmatoidní artritidy, typickém radiologickém obraze. Podpurným vyšetřením je funkční nález a bronchoalveolární laváž. Biopsie většinou není indikována [1].

Vzhledem k tomu, že prevalence plicního postižení při RA je vysoká, měli bychom po plicním postižení aktivně pátrat. Minimálně u symptomatických jedinců by mělo být doplněno vyšetření plicních funkcí, včetně plicní difuze a HRCT hrudníku.

Funkčně je většinou prokázána restriktivní ventilační porucha s poruchou difuze.

Nejčastějším radiologickým obrazem u pacientů s RA aILD je obvyklá intersticiální pneumonie (UIP). Ta je charakterizována přítomností retikulací, trakčních bronchiektázií a eventuálně voštinovitě přestavby, maximum postižení se nachází subpleurálně a bazálně. Druhým nejčastějším nálezem je nespecifická intersticiální pneumonie (NSIP), tu vidáme u 11–32 % nemocných. Dále u pacientů s RA-ILD může být přítomen obraz organizující se pneumonie, lymfocytární intersticiální pneumonie, deskvamativní pneumonie, difuzního alveolárního poškození a také bývá popisován syndrom kombinované fibrózy a emfyzému.

Bronchoalveolární laváž je u RA-ILD pomocným vyšetřením. U většiny pacientů nacházíme zvýšené zastoupení lymfocytů. Subklinickou lymfocytární alveolitidu můžeme sledovat až u 1/3 pacientů bez

klinicky manifestního plicního postižení. Bronchoalveolární laváž je důležitá z diferenciálně diagnostického pohledu, slouží k vyloučení infekčních komplikací.

Léčba: U nemocných s RA-ILD nejsou v současné době k dispozici výsledky žádných randomizovaných, placebem kontrolovaných studií a chybí všeobecně akceptovatelná doporučení pro léčbu RA-ILD. Kontrola nad kloubními obtížemi neznamená kontrolu nad plicním postižením, to často progreduje navzdory uspokojivému kloubnímu nálezu.

Nejvíce dat z retrospektivních studií se týká kombinace systémových kortikosteroidů, azathioprinu, mykofenolát mofetilu, cyklofosfamidu nebo rituximabu. U pacientů s progredujícím fibrotizujícím plicním postižením je indikována antifibrotická terapie nintedanibem, jehož efekt byl prokázán ve studii INBUILD [3,4].

U pokročilého onemocnění s hypoxemií je indikována DDOT, případně transplantace plic, pokud není prokazatelné jiné orgánové postižení [1].

METOTREXÁTOVÁ PNEUMONITIDA

Metotrexát (MTX) je v rámci skupiny chorobu modifikujících léků (disease modifying antirheumatic drugs – DMARD) pro léčbu revmatoidní artritidy lékem první volby a také „kotevním“ lékem do kombinací s ostatními DMARD i s léky biologickými. U pacientů s RA velmi účinně snižuje aktivitu nemoci, mortalitu a morbiditu. MTX má obecně antiproliferativní a imunosupresivní účinek. Jeho schopnost potlačit zánětlivý proces při RA se uplatňuje na několika známých úrovních působení (tabulka 2). MTX hraje také klíčovou roli v léčbě dalších systémových zánětlivých onemocnění.

Metotrexát je považován za lék poměrně bezpečný a dobře tolerovaný. Dle metaanalýzy publikované Felsonem et al. (1992) byl MTX shledán druhým nejméně toxickým lékem po antimalarikách. Poměr účinnost/toxicita měl MTX nejpriznivější [5,6].

Metotrexát je dlouhou dobu považován za původce řady plicních nemocí, obávaným nežádoucím účinkem je metotrexátová pneumonitida. Řada revmatologů a pneumologů má proto obavy z nasazení nebo pokračování léčby metotrexátem u pacientů s RA-ILD [7,8].

Tabulka 1: Spektrum plicního postižení u nemocných s revmatoidní artritidou [1]

Intersticiální plicní postižení	<ul style="list-style-type: none"> • obvyklá intersticiální pneumonie • nespecifická intersticiální pneumonie • organizující se pneumonie • lymfocytární intersticiální pneumonie • akutní intersticiální pneumonie • eozinofilní pneumonie
Onemocnění dýchacích cest	<ul style="list-style-type: none"> • celulární bronchiolitida • obliterující bronchiolitida • bronchiektázie • artritida krikooarytenoidních skloubení
Revmatoidní uzly	
Pleurální postižení	<ul style="list-style-type: none"> • zánět pleury • pleurální výpotek • pneumothorax • empyém
Postižení plicního oběhu	<ul style="list-style-type: none"> • plicní hypertenze • vaskulitida
Revmatická pneumokonióza (Caplanův syndrom)	
Infekce	
Amyloidóza	
Fibrobulózní postižení	

Metotrexátová pneumonitida byla poprvé popsána před více než 30 lety. Jedná se o vzácný nežádoucí účinek, postiženo bývá 0,3–18 % pacientů. V recentních studiích incidence MTX pneumonitidy klesá, po roce 2009 klesla na 0,43 % a nyní po roce 2019 je výskyt udáván ve 0,286 %. Zajímavostí je, že v žádné randomizované kontrolované studii od roku 2001 nebyl popsán případ MTX pneumonitidy [4,9,10].

Klinické projevy: Nástup potíží je většinou akutní nebo subakutní, nejčastěji se objeví v prvním roce léčby. U více než 80 % pacientů se klinicky projeví suchým kašlem a progredující dušností. Dalším častým projevem je febrilie a únava. V 1/3 případů je plicní postižení spojeno i s eozinofilií v periferní krvi [2, 11,12].

Patogeneze: Patogenetické mechanismy u MTX indukované pneumonitidy nejsou zcela známy. Zvažována je spíše idiosynkratická hypersenzitivní reakce než na dávce závislé toxické postižení plic. Bylo identifikováno několik rizikových faktorů. Mezi tyto faktory patří: věk přes 60 let, diabetes mellitus, hypoalbuminémie, renální dysfunkce, mužské pohlaví, preexistující plicní postižení [12,13].

Diagnóza: Diagnóza metotrexátové pneumonitidy je založena na známé expozici MTX a na klinických a radiologických nálezech. Ostatní diagnostické modalities, jako je vyšetření plicních funkcí a bronchoalveolární laváž, patří mezi pomocné metody.

Nejčastějším radiologickým nálezem je obraz nespecifické intersticiální pneumonie (NSIP), méně často organizující se pneumonie s obliterující bronchiolitidou (BOOP). Na HRCT plic obvykle nacházíme opacity mléčného skla, postupně se rozvíjí známky fibrózy jako retikulace a trakční bronchiektázie. U pacientů s HRCT projevem BOOP vidíme konsolidace, centrilobulární noduly, případně tzv. tree-in-bud změny.

Bronchoalveolární laváž patří mezi pomocná vyšetření a slouží zejména k vyloučení infekční etio-

Tabulka 2: Mechanismy potlačení zánětu metotrexátem [5]

Potlačení buněčné proliferace
Vystupňování apoptózy T-buněk
Podpora uvolnění endogenního adenosinu
Potlačení exprese buněčných adhezivních molekul
Ovlivnění produkce cytokinů, humorální odpovědi a kostní formace

Tabulka 3: Kritéria pro metotrexátovou pneumonitidu dle Searlese et al. (1987) [10]

Kritéria
1. Akutní nástup dušnosti
2. Horečka > 38 °C
3. Tachypnoe > 28/min a suchý kašel
4. Počet leukocytů < 15,0 × 10 ⁹ /l, s nebo bez eozinofilie
5. Negativní kultivace krve a sputa
6. Radiologický nález plicních infiltrátů
7. Restrikční ventilační porucha a pokles difuze dle funkčních vyšetření
8. pO ₂ < 7,5 kPa
9. Histopatologický nález konzistentní s bronchiolitidou nebo intersticiální pneumonií s obrovskobuněčnou celulizací a bez průkazu infekce

Definitivní diagnóza: šest z devíti kritérií, pravděpodobná diagnóza: pět z devíti kritérií, možná diagnóza: čtyři z devíti kritérií

Kritéria pro metotrexátovou pneumonitidu dle Kremera et al. (1997) [10]

Hlavní kritéria
1. Histopatologický nález hypersenzitivní pneumonie, bez průkazu patogenetického organismu
2. Radiologický nález plicních intersticiálních nebo alveolárních infiltrátů
3. Negativní kultivace krve a sputa
Vedlejší kritéria
1. Dušnost < 8 týdnů
2. Suchý kašel
3. Saturace < 90 %
4. DLCO < 70 %
5. Leukocyty < 15 000 buněk/mm ³

Definitivní diagnóza: přítomnost hlavního kritéria 1 nebo přítomnost hlavního kritéria 2 a 3, současně jsou přítomná minimálně 3 vedlejší kritéria.

Pravděpodobná diagnóza: přítomnost hlavních kritérií 2 a 3, současná přítomnost minimálně 2 vedlejších kritérií.

Zdroj: upraveno podle citace [10]

logie potíží. U většiny pacientů nacházíme lymfocytární alveolitidu. Tento nálezn není specifický pro metotrexátovou pneumonitidu, stejný nálezn je také u pacientů s plicním postižením při RA a u RA pacientů léčených MTX bez respiračních symptomů. Častěji je predominance CD4+ T-lymfocytů, nicméně index CD4/CD8 může být u řady pacientů normální či snížený.

Funkčním vyšetřením je prokázána restriktivní ventilační porucha a pokles difuze. Plicní biopsie ani u těchto pacientů není běžně indikována. Nejběžnějším histologickým obrazem je infiltrace intersticia lymfocyty, histiocyty a eozinofily, přítomny mohou, ale nemusí být nekazeifikující granulomy [2,4,12,14].

K diagnostice můžeme využít diagnostická kritéria dle Searlese z roku 1987 a dle Kremera z roku 1997 (tabulka 3) [4,10].

Diferenciálně diagnosticky musíme odlišit zejména infekční postižení plic u imunosuprimovaného pacienta (*Pneumocystis jirovecii*, virové a atypické pneumonie) a plicní postižení při revmatoidní artritidě. Tato diferenciální diagnostika je velmi obtížná. Neexistuje žádný klinický příznak ani diagnostická metoda, která by nám pomohla odlišit mezi MTX-ILD a RA-ILD (tabulka 4) [12].

Léčba: Základní modalitou léčby je přerušeni léčby metotrexátem a léčba glukokortikoidy. V závažných refrakterních případech byla formou kazuisťických sdělení referována léčba cyklofosfamidem nebo tocilizumabem [12].

Prognóza: Prognóza pacientů s metotrexátovou pneumonitidou je obecně dobrá a u většiny pacientů dojde po vysazení metotrexátu ke kompletní regresí patologických nálezů. Nicméně mortalita je poměrně vysoká (17,6 %). Dle výsledků studie Chikura et al. (2008) je mortalita vyšší u pacientů, u kterých se objeví plicní postižení po léčbě MTX méně než 6 měsíců, než u pacientů, kteří jsou léčení delší dobu [12,15].

METOTREXÁT A PLICNÍ POSTIŽENÍ PŘI REVMATOIDNÍ ARTRITIDĚ – VÝSLEDKY RECENTNÍCH STUDIÍ

V současné době čím dál tím více studií ukazuje, že obavy z MTX-ILD jsou přeceněné. Recentní studie pacientů s RA-ILD zpochybňují kauzální roli metotrexátu a některá data ukazují na jeho možný protektivní vliv na RA-ILD [8].

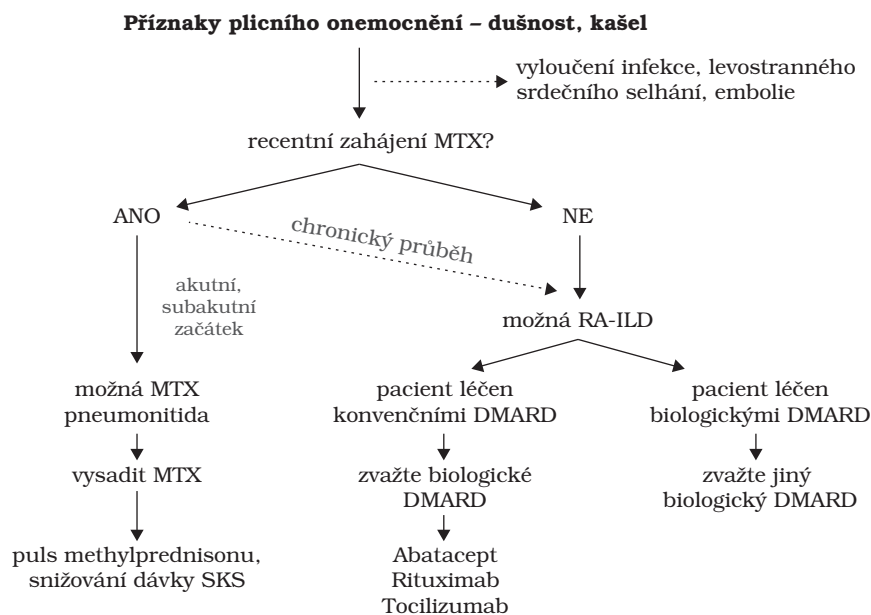
K dispozici máme dvě metaanalýzy hodnotící nežádoucí účinky metotrexátu na respirační systém.

První metaanalýza zahrnuje 22 randomizovaných kontrolovaných studií s 8 584 pacienty s revmatoidní artritidou. Ti byli rozděleni do 2 skupin, první skupina zahrnovala pacienty léčené MTX, v druhé skupině byli pacienti léčení jiným konvenčním syntetickým DMARD. Závěrem metaanalýzy je, že MTX je spojen s vyšším výskytem respiračních infekcí (relativní riziko – RR – 1,11; 95 %, CI 1,02–1,21). Zvýšené riziko neinfekčních komplikací včetně ILD zaznamenáno nebylo (RR 1,02; 95 %, CI 0,65) [9,10,17].

Druhá metaanalýza posuzovala vliv metotrexátu u pacientů s jinou diagnózou než revmatoidní artritidou. Zahrnovala sedm randomizovaných kontrolovaných studií s celkovým počtem 1 640 pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou a idiopatickými střevními záněty. Z toho 818 pacientů užívalo MTX, 812 pacientů mělo jiný konvenční syntetický DMARD. Metaanalýza nezjistila zvýšené riziko jak neinfekčních, tak infekčních nežádoucích respiračních účinků (RR 1,02; 95 %, CI 0,88–1,19 a RR 1,07; 95 %, CI 0,58–1,96) [9,10].

Další důležitou publikací je multicentrická prospektivní kohortová studie ve Velké Británii, publikovaná v polovině roku 2019. Ta ukazuje, že MTX by u pacientů s RA mohl mít protektivní vliv na rozvoj ILD. Studie posuzuje prediktivní faktory pro rozvoj RA-ILD ve 2 kohortách. Celkově bylo zahrnuto 2 701 pa-

Algoritmus postupu u pacientů s revmatoidní artritidou a plicní symptomatologií [12]



Tabulka 4: Diferenciální diagnostika mezi MTX pneumonitidou a RA-ILD

	MTX pneumonitida	RA-ILD
Výskyt	0,43 %	10–67 %
Průběh	akutní, subakutní	chronický
Klinické symptomy	teploty, dušnost, kašel	dušnost, kašel
Radiologický nález	NSIP, BOOP	UIP, NSIP
Bronchoalveolární laváž	lymfocytární alveolitida	lymfocytární alveolitida
Léčba	vysazení MTX, kortikoidy	syntetické a biologické DMARD

cientů s nově diagnostikovanou RA, nábor probíhal mezi lety 1986 a 2012. Mezi sledované parametry patřily demografické údaje, léčba, klinické výsledky a přítomnost RA-ILD. Primárním cílem studie bylo zhodnotit vliv expozice MTX na rozvoj RA-ILD. Během sledovaného období se RA-ILD vyvinula u 92 pacientů. Expozice MTX byla zaznamenána u 39 (2,5 %) z 1 578 pacientů, zatímco u pacientů, kteří nedostávali MTX, se RA-ILD rozvinula u 53 (4,8 %) z 1 114 pacientů. Závěrem studie je, že MTX je asociován se signifikantním snížením rizika rozvoje RA-ILD (OR 0,48; 95 %, CI 0,3–0,75, P = .004). A u pacientů, kteří byli exponováni metotrexátu, byla doba do rozvojeILD signifikantně delší (OR 0,41; 95 % CI 0,23–0,75, P = .004). Tato studie potvrdila jiné známé rizikové faktory pro rozvoj RA-ILD, jako je vyšší věk v době rozvoje RA, kouření (současné i bývalé), mužské pohlaví, revmatoidní uzly a zpoždění v adekvátní léčbě [4,9,10, 16,17].

Z dalších studií můžeme jmenovat prospektivní studii autorů Rojas-Serrano et al. (2017), kde bylo podávání MTX u pacientů s RA-ILD spojeno se zlepšením přežití. Dawson et al. (2002) porovnávali pacienty s revmatoidní artritidou léčené MTX s kontrolní skupinou, které MTX podáván nebyl. Sledování probíhalo přes dva roky a žádný rozdíl mezi těmito skupinami shledán nebyl [2,14,18,19].

Tyto výsledky ukazují, že metotrexát by mohl mít chorobu modifikující efekt na RA-ILD, který by mohl být výsledkem jeho protizánětlivého mechanismu, potlačující aktivitu systémového onemocnění [8].

ZÁVĚR

Intersticiální plicní postižení je poměrně častou a život ohrožující komplikací u pacientů s revmatoidní artritidou. Dodnes nejsou k dispozici žádné doporučené postupy nebo randomizované kontrolované studie na léčbu RA-ILD.

Metotrexátová pneumonitida je vzácným, ale závažným nežádoucím účinkem léčby metotrexátem. Její incidence se v čase snižuje. Možným důvodem

této klesající incidence je dřívější nesprávné zhodnocení RA-ILD jako postižení při léčbě metotrexátem. Současné studie ukazují, že metotrexát nezvyšuje riziko rozvoje RA-ILD, některé výsledky dokonce ukazují jeho možný protektivní vliv. Podávání metotrexátu u pacientů s preexistujícím plicním postižením je nutné s opatrností, a pacienti musíme po dobu léčby pečlivě monitorovat [2].

Přestože v posledních letech došlo k velkému posunu a dosáhlo se řady průlomů ve výzkumu RA, stále zbývá zodpovědět řadu otázek ohledně RA-ILD. Jak předcházet rozvoji RA-ILD? Kdy bychom měli zahájit léčbu a jaká je správná léčebná strategie u pacientů s RA-ILD [6]? A jaká je role metotrexátu v léčbě RA-ILD?

ZKRATKY

BOOP	organizující se pneumonie s obliterující bronchiolitidou
DDOT	dlouhodobá domácí oxygenoterapie
DMARD	disease modifying antirheumatic drugs (chorobu modifikující léky)
ILD	intersticiální plicní postižení
MTX	metotrexát
NSIP	nespecifická intersticiální pneumonie
RA	revmatoidní artritida
RA-ILD	postižení plicního intersticia při revmatoidní artritidě
UIP	běžná intersticiální pneumonie

LITERATURA

1. Vašáková M, Bečvář R, Lukáš M, Šterclová M, Al-Hiti H. Plicní postižení u systémových nemocí pojiva, vaskulitid a idiopatických zánětů v gastroenterologii. Praha, Mladá fronta, 2016; s. 75–87.
2. Al Nokhatha S A, Harrington R, Conway R. Is methotrexate contra-indicated in lung involvement of rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine* 2020; 87:535–537.
3. Doubková M. Doporučené postupy v pneumologii. Intersticiální plicní postižení a systémová onemocnění pojiva – doporučení diagnostiky a léčby. Aktualizace 2021. <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>. [online]

4. Nokhatha A, Al Nokhatha S A, Harrington R, Conway R. Methotrexate and The Lung in Rheumatoid Arthritis. *EMJ Rheumatol* 2020; 7:80–90.
5. Šedová L, Svobodová R. Methotrexát v léčbě revmatoidní artritidy. *Remedia* 2009; 19:263–266.
6. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of published clinical trials. *Arthritis & Rheumatism* 1992; 35:1117–1125.
7. Dai Y, Wang W, Yu Y, Hu S. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: an overview of epidemiology, pathogenesis and management. *Clinical Rheumatology* 2020; <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05320-z>.
8. Juge P-A, Lee J, Lau J, et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *European Respiratory Journal* 2021; 57:2 <https://doi.org/10.1183/13993003.00337-2020>.
9. Malaviya AN. Does methotrexate cause interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: What is the evidence? *International Journal of Rheumatic Diseases* 2020; 23:713–716.
10. Fragoulis GE, Conway R, Nikiphorou E. Methotrexate and interstitial lung disease: controversies and questions. A narrative review of the literature. *Rheumatology* 2019; 58: 1900–1906.
11. Vašáková M. Doporučené postupy v pneumologii. Sledování a vyšetření u pacientů dlouhodobě užívajících léky s významným rizikem plicních imunopatologických a toxických reakcí. Aktualizace 2019. <http://www.pneumologie.cz/gluidelines/>. [online]
12. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Larsen J, Korsten P, Conway R. Methotrexate-Associated Pneumonitis and Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease: Current Concepts for the Diagnosis and Treatment. *Frontiers in Medicine* 2019; 6:238.
13. Ibfelt EH, Jacobsen RK, Kopp TI, Cordtz RL et al. Methotrexate and risk of interstitial lung disease and respiratory failure in rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Rheumatology* 2020; 60:346–352.
14. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2014; 43:613–626.
15. Chikura B, Sathi N, Lane S, Dawson JK. Variation of immunological response in methotrexate-induced pneumonitis. *Rheumatology* 2008; 47:1647–1650.
16. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, Sullivan K, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open* 2019; 9:e028466.
17. Cassone G, Manfredi A, Vacchi C, Luppi F, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Lights and Shadows. *Journal of Clinical Medicine* 2020; 9:1082.
18. Dawson JK, Graham DR, Desmond J, Fewins HE, et al. Investigation of the chronic pulmonary effects of low-dose oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study incorporating HRCT scanning and pulmonary function tests. *Rheumatology* 2002; 41:262–267.
19. Rojas-Serrano J, Herrera-Bringas D, Pérez-Román DI, Pérez-Dorame R, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis. *Clin Rheumatol* 2017; 36:1493–1500.

Došlo: 22. 2. 2021

Adresa:

MUDr. Ivana Janíčková
Oddělení plicních nemocí a tuberkulózy
FN Ostrava
17. listopadu 1790/5
708 52 Ostrava-Poruba
Česká republika
e-mail: ivana.janickova@fno.cz

Post-covid syndrom/postižení – definice, diagnostika a klasifikace

Stručný poziční dokument ČPFS ČLS JEP (aktualizace předchozího dokumentu, červen 2021)

M. Kopecký¹, M. Skála¹, K. Neumannová², V. Koblížek¹

¹Plicní klinika, FN Hradec Králové a LF UK;

²Katedra fyzioterapie, Fakulta tělesné kultury, Univerzita Palackého, Olomouc

SUMMARY

Post-COVID-19 syndrome/impairment. Definition, diagnosis and classification. A brief position paper of the Czech Pneumological and Phthysiological Society (June 2021 update)

The Working Group of the Czech Pneumological and Phthysiological Society proposed a simple classification of post-COVID-19 patients into four originally established clinical groups. These groups (A-B-C-D) are based on the presence or absence of respiratory symptoms (dyspnea, cough, chest pain) and signs of pulmonary involvement (decreased TLco, latent respiratory insufficiency, lung impairment according to chest X-ray/HRCT) at least three months after COVID-19 diagnosis.

Keywords: Post-COVID-19 syndrome, COVID-19, patient s classification

SOUHRN

Pracovní skupina České pneumologické a fizeologické společnosti navrhla jednoduchou klasifikaci pacientů s post-covid postižením. Tato klasifikace rozděluje pacienty do čtyř skupin (A-B-C-D) na základě přítomnosti nebo absence: 1) subjektivních respiračních symptomů (dušnost, kašel, bolesti na hrudi) a 2) objektivních známek plicního postižení (pokles TL_{co}, latentní respirační nedostatečnost, postižení struktury plic dle skiagramu nebo HRCT hrudníku) v období 3 a více měsíců od potvrzené diagnózy covid-19.

Klíčová slova: post-covid syndrom, covid-19, klasifikace pacientů

ÚVOD

Pacienti po covid-19 většinou nemají žádné reziduální obtíže. U některých z nich dochází po překonání akutní fáze tohoto virového onemocnění k perzistenci symptomů a/nebo známek orgánového poškození. Dominující orgánový systém je respirační. Dlouhodobé péči o tyto pacienty se v České republice věnují zejména praktičtí lékaři a pneumologové.

DEFINICE

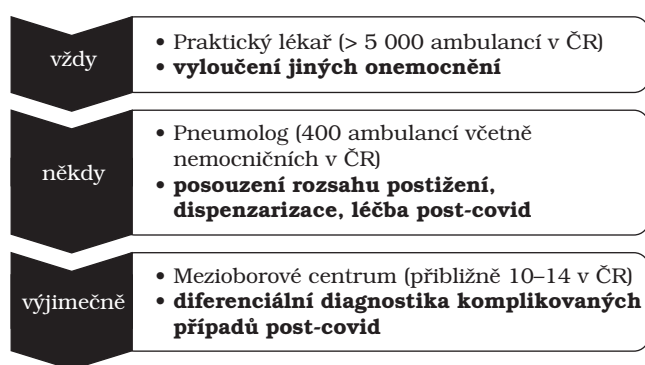
Post-covid syndrom je soubor respiračních

a nerespiračních příznaků, které přetrvávají po 12 a více týdnech od vzniku onemocnění covid-19 a které patofyziologicky souvisí s tímto onemocněním a nejsou vysvětlitelné jinou příčinou [9,10,11]. V poslední době je zřejmé, že ne všichni pacienti s post-covid změnami funkce respiračního systému (dle vyšetření plicní difuze, případně dle zátěžového testování chůzí) a/nebo se změnami struktury plic (dle HRCT hrudníku) jsou symptomatictí. Proto můžeme logicky používat i poněkud širší pojem **post-covid postižení** [1]. Analogie k post-covid postižení byla již nalezena u pacientů se SARS a prasečí chřipkou [2,3,4,5].

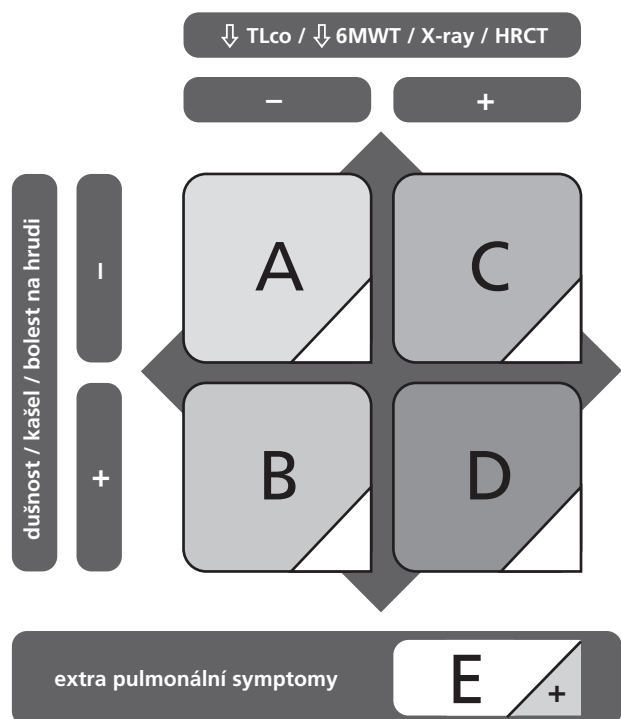
Terminologicky se v zahraničí někdy setkáme s řadou různých označení pro obtíže následující po

onemocnění covid-19: **long covid** (zahrnující širší časové období od 5. týdne dále). Dále existuje i termín **post-akutní covid** neboli **probíhající covid**, zahrnující časové rozpětí 5–12 týdnů od vzniku infekce covid. Samotný termín **post-covid** (který používáme) může být nahrazen pojmem **chronický covid**. Další část našeho textu se týká výhradně postižení po více než 12 týdnech tedy **post-covidu** [6].

Obrázek 1: Systém péče o pacienty s post-covid syndromem/postižením v ČR (schéma) je založen na spolupráci praktiků a pneumologů, doplněné případně dalšími specialisty



Obrázek 2: Klinická klasifikace pacientů s post-covid syndromem/postižením, bližší vysvětlení v textu [1]



Post-covid syndrom/postižení může pravděpodobně postihnout jakýkoliv orgánový systém, dominantně však poškozují respirační systém (horní a dolní dýchací cesty a plíce) a snižuje toleranci fyzické zátěže. Často má i své psychické (úzkost, deprese, post-traumatická stresová porucha), dermatologické (telogenní efluvium), případně neurologické (insomnie, cephalea) následky a řadu dalších [7,8].

Jak již bylo uvedeno výše, **post-covid syndrom/postižení** může být, v některých případech, oligosymptomatický, ev. zcela asymptomatický, pouze s vyjádřenými patologickými nálezy v rámci provedených vyšetření (například redukce plicní difuze, po-zátěžová desaturace, patologické změny viditelné na HRCT hrudníku, kompatibilní s post-covid) [1]. Tato forma „de facto“ nezapadá do pojmenování „syndrom“, avšak pro jednoduchost pojem „**post-covid syndrom**“ ji pod tímto označením lékaři ve většině zemí používají.

Větší pravděpodobnost post-covid postižení byla dosud nalezena u žen, pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí, nemocných s chronickou renální nedostatečností a u osob hospitalizovaných kvůli velmi těžké formě covid-19 na jednotce intenzivní péče.

Dlouhodobé příznaky v rámci **post-covid syndromu** mohou být z patofyziologického hlediska způsobeny minimálně následujícími skutečnostmi [12]:

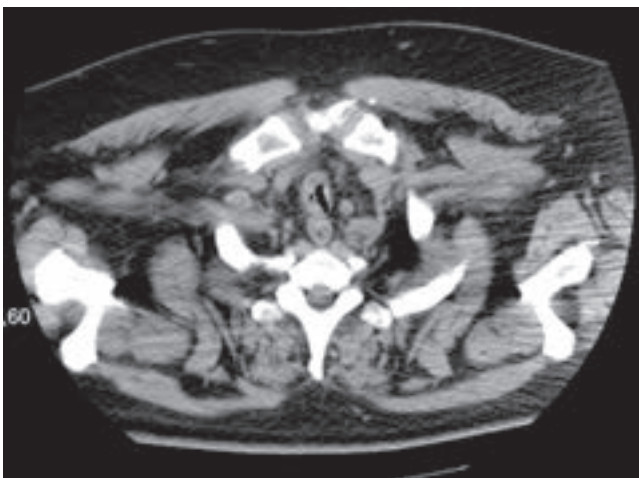
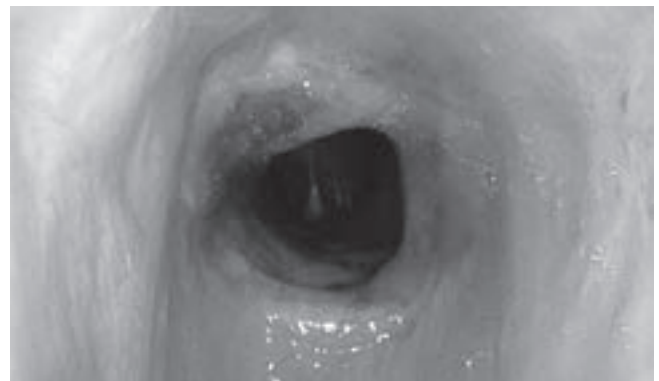
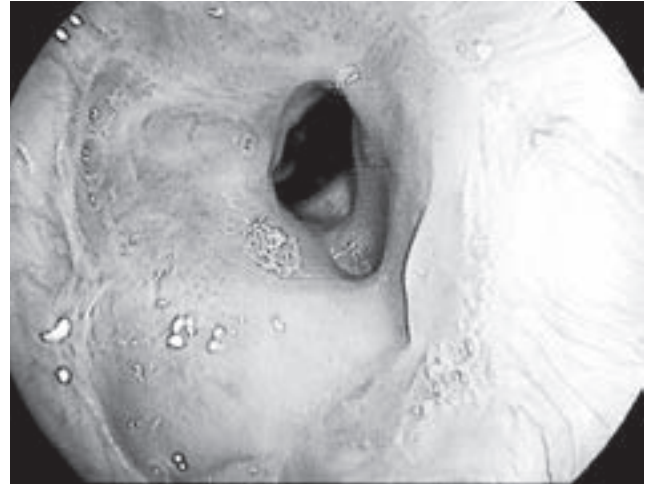
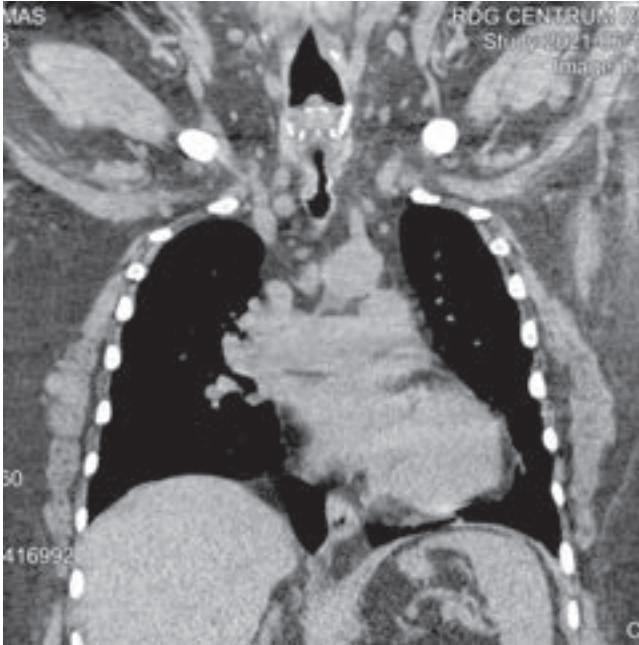
1. Strukturálním postižením plic, ev. jiného orgánu, přímo souvisejícím s proběhlým onemocněním covid-19 (plicní fibróza, pneumothorax, bronchiectázie a další);
2. Dlouhodobou hypoxemií s hypoxií mnoha tkání (například CNS postižení);
3. Syndromem post-intenzivní péče (soubor projevů týkajících se následků dlouhodobé intenzivní péče – například polyneuropatie kriticky nemocných, dekubity, atrofie svalů atd.);
4. Post-virovým únavovým syndromem (společně pro mnoho virových onemocnění);
5. Prolongovanými následky prozánětlivé a/nebo prokoagulační fáze onemocnění.

Mezi časté příznaky post-covid syndromu patří [6]:

- extrémní/dlouhodobá únava,
- svalová slabost, fyzická de kondice, bolesti kloubů,
- zvýšená teplota, zvýšené pocení,
- neschopnost se soustředit, výpadky paměti („mozková mlha“),
- změny nálady, někdy doprovázené depresí/anxiétou,
- potíže se spánkem, zejména charakteru nespavosti, bolesti hlavy,
- bodavé bolesti v rukou a nohou, parestezie,
- zažívací obtíže – průjem, zácpa, nechutenství, nevolnost, zvracení,

Obrázek 3a, b, c

47-letý muž. Těžký covid-19 v březnu 2021 léčen HFNO a následně UPV. V červnu 2021 (4. měsíc od diagnózy covid-19) byla nalezena závažná stenóza horní trachey v místě, kde po dobu 390 hodin byl umístěn balón intubační kanyly. Tracheální chrupavky byly v místě stenózy zcela destruovány (3a, 3b, 3c). Úspěšná operační léčba – resekce postiženého úseku průdušnice (3d).



Obrázky: 3a, b – Martin Hyršl, RDG klinika, FN HK, obrázek 3c – autoři. Obrázek 3d – profesor Viktor Chrobok, ORL klinika, FN HK

- dlouhotrvající ztráta chuti a čichu,
- bolest v krku a potíže s polykáním,
- kožní eflorescence různého typu, zvýšené vypadávání vlasů (telogenní efluvium),
- dušnost a dechový dyskomfort, dechově podmíněná redukce tolerance fyzické zátěže,
- bolesti na hrudi a dyskomfort na hrudníku,
- kašel (suchý i produktivní),
- bušení srdce, palpitace.

DIAGNOSTIKA

Pacient po onemocnění covid-19 je **nejdříve vyšetřen praktickým lékařem**, méně často jiným

lékařem v rámci zdravotního systému ČR (obrázek 1). Toto iniciální vyšetření je zaměřeno na ošetření pacientů v prvních týdnech po překonání covid-19 a na vyloučení jiné příčiny obtíží (možnost dekompenzace již pre-existujícího onemocnění, případně vznik nové choroby nepřítomné dříve). Pro pacienty s výraznými respiračními obtížemi, případně pro pacienty s polymorfními obtížemi s výrazným podílem respiračních je druhým krokem **vyšetření v ambulanci pneumologa**. Pneumolog by měl věnovat pozornost zejména:

1. **Všem osobám po předchozí hospitalizaci s covid pneumonií (největší priorita)**, nezávisle na přítomnosti symptomů;

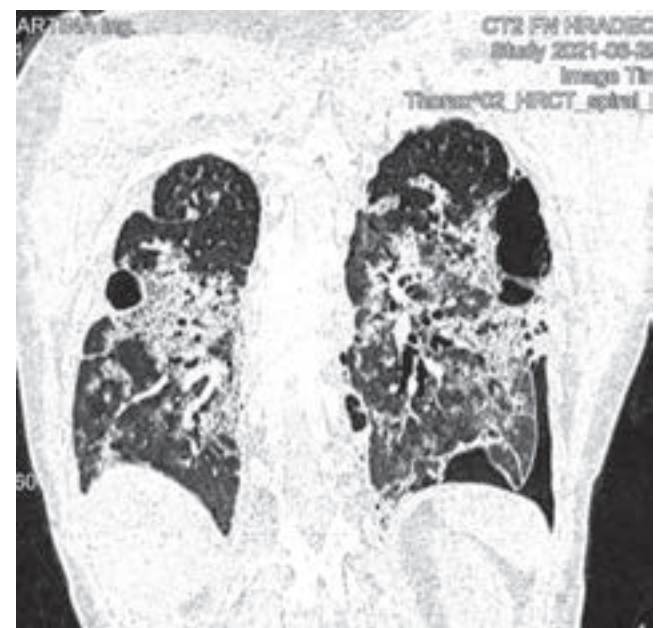
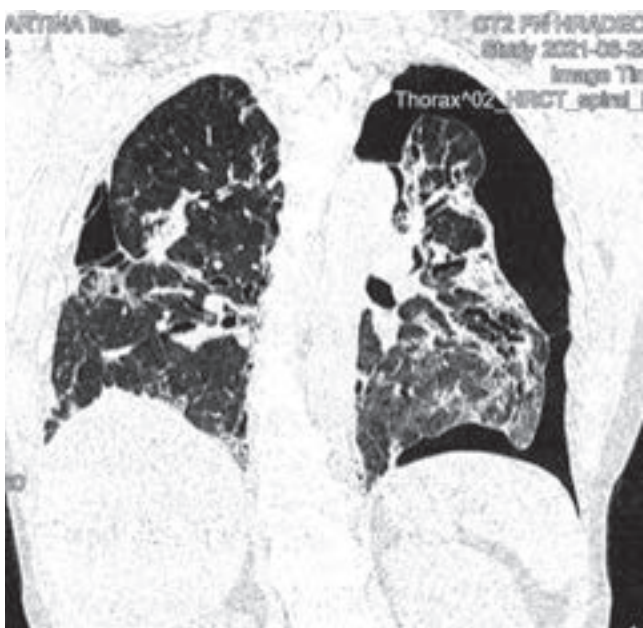
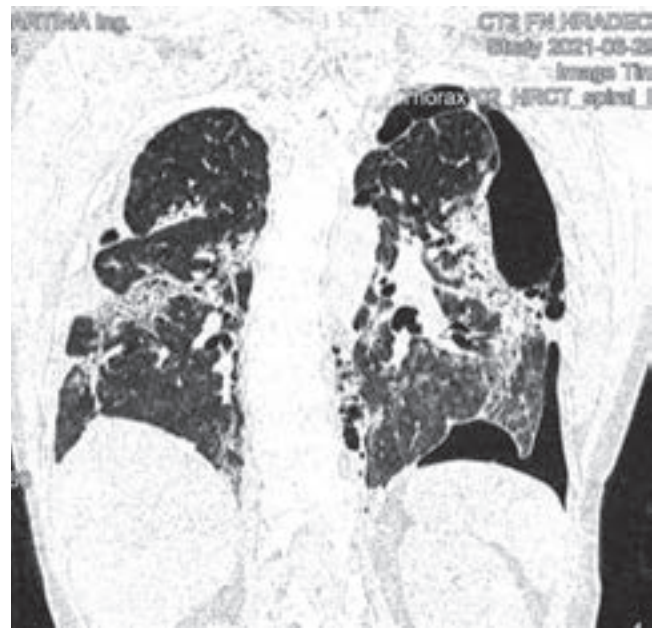
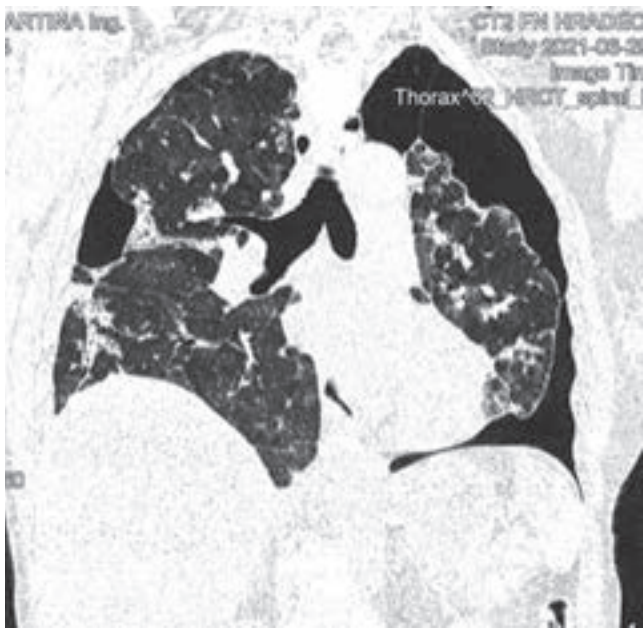
2. **Pacientům po ambulantně léčené covid pneumonii**, nezávisle na přítomnosti symptomů;
3. **Ambulantně léčeným pacientům s prokázaným covidem, bez projevů pneumonie**, nicméně s přítomností post-covid symptomů > 12 týdnů;
4. **Ambulantně léčeným pacientům se suspekt-**

ním covidem (bez znalosti PCR či antigenu) bez projevů pneumonie, nicméně s přítomností post-covid symptomů >12 týdnů.

Náplní práce ambulantního pneumologa (v nemocniční či mimonemocniční sféře) je komplexní pneumologické vyšetření, včetně podrobného roz-

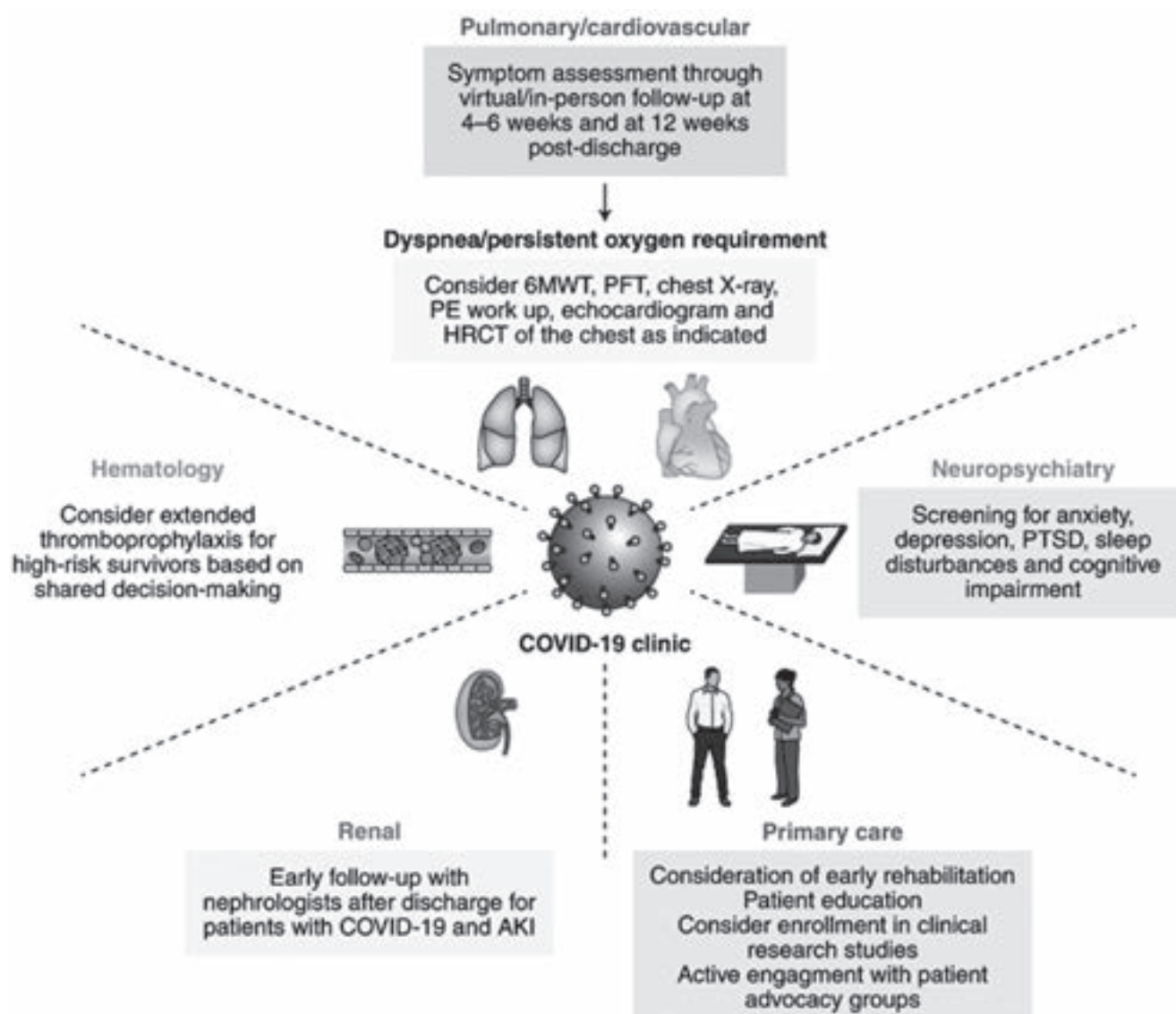
Obrázek 4a, b, c, d

53-letá žena. Pro kritický covid-19 v únoru 2021 léčena HFNO, UPV a ECMO. V červnu 2021 (4 měsíce od diagnózy covid-19) byla poprvé vyšetřena pneumologem pro jen pomalu ustupující dušnost a nález závažného post-covid postižení obou plic a pleurální dutiny. V minulosti léčba vyššími dávkami systémových steroidů nejasného trvání. Dle dokumentace z několika zdravotnických pracovišť zjištěna pozvolná, avšak trvalá tendence k redukci pneumotoraxu a zlepšování oxygenační funkce plic.



Obrázky: Martin Hyršl, RDG klinika, FN HK

Obrázek 5: Mezioborový přístup k post-covid postižení zahrnuje pneumology, praktické lékaře, hematology, kardiology, neurology, nefrology, psychiatry, fyzioterapeuty a další [6]



boru anamnézy, **zobrazovací** vyšetření, tedy minimálně RTG plic ve dvou projekcích, vyšetření **plicních funkcí, včetně plicní difuze** (transfer faktoru) a **6-minutový test chůze** (6-MWT). 6-MWT může být nahrazen jiným jednoduchým zátěžovým testem k průkazu přítomnosti latentní respirační insuficience, tedy signifikantního pozátěžového poklesu saturace ($> 4\%$ oproti klidové hodnotě nebo absolutnímu poklesu $< 90\%$). Jedná se o následující varianty alternativního **zátěžového testování**: chůze do schodů u ordinace, několika minutová usilovná terénní chůze v okolí ordinace, 1-minutový sit to stand test – 1MST v čekárně či ambulanci, vzácně může být zajištěno spiroergometrií. Pokud je u pacienta s normálním nálezem na skiagramu

hrudníku přítomna námahová desaturace a/nebo respirační symptomy a/nebo porucha plicní difuze, je vhodné zajistit provedení HRCT hrudníku, navíc při zvýšené hodnotě D-dimerů či jiných známkách plicní embolie je vhodné doplnit CT angiografii – lze i ambulantně [13].

Novelizací vyhlášky 39/2012 Sb. byla přítomnost **post-covid postižení** zařazena mezi onemocnění ze zákona sledovaná v ambulanci pneumologů [14]. Osoby s **post-covid syndromem/postižením** jsou a budou dispensarizovány pneumology do doby vymizení respiračních příznaků a současně do normalizace plicních nálezů (funkčních, zobrazovacích). Dle informací o onemocnění SARS lze před-

pokládat nutnost sledování po dobu 1–3 let. Bude-li reziduální nález trvat déle, sledování bude delší (to předpokládáme u < 5 % osob trpících post-covidem). Naopak při vymizení všech patologických nálezů souvisejících s **post-covid syndromem/postižením** bude dispenzarizace ihned ukončena. Ambulantní pneumolog dispenzarizující pacienta s **post-covid syndromem** následně vyplní základní informace o přítomnosti či nepřítomnosti **respiračních i mimorespiračních symptomů, respektive patologického plicního nálezu do post-covid modulu** v ISIN na stránkách ÚZIS ČR (modul je označen jako ISINP). Vyplnění modulu trvá maximálně 5 minut, je možné ho vyplnit zpětně. Získaná data doplňují již tak obsáhlou datovou základnu ÚZIS ČR, týkající se nemoci covid-19.

Pneumolog a praktický lékař zajišťují rovněž došetření případných známek extrapulmonálního postižení. V případě zjevného extrapulmonálního postižení pneumolog či praktický lékař pacienta bez odkladu vyřeší nebo odešle k příslušnému oborovému specialistovi (seznam odborností pokrývá pestrou paletu post-covid a zahrnuje hlavně následující specializace: hematologie, dermatologie, psychiatrie, neurologie, gastroenterologie, nefrologie, revmatologie, kardiologie, ORL).

Komplikované a/nebo multisystémové případy post-covid syndromu/postižení mohou být konzultovány a po domluvě i řešeny v mezioborových centrech post-covid péče. K jejich postupnému zřizování došlo ve většině krajských a univerzitních nemocnic. Příkladem takového centra je Centrum post-covidové péče ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové [15].

Zejména pro potřeby stratifikace nemocných byl pneumology vytvořen následující návrh klinické klasifikace post-covid pacientů (obrázek 2). Tato klasifikace je používána v rámci dispenzarizace post-covid, pacientů vykazované v modulu ISINP na ÚZIS.

Patologický nález asociovaný s post-covidem zahrnuje:

- výše uvedené respirační a extrapulmonální symptomy,
- patologické výsledky funkčního vyšetření plic: často $TL_{CO} < 80\%$ náležitých hodnot, vzácně restriční či obstrukční ventilační porucha,
- pokles saturace $> 4\%$ oproti výchozí klidové hodnotě nebo absolutní pokles saturace $< 90\%$ při 6-MWT nebo při jiné submaximální fyzické zátěži,

Obrázek 6: Ukázka komplexního přístupu k post-covid pacientům v rámci centra univerzitního pracoviště v Yale; USA [26]

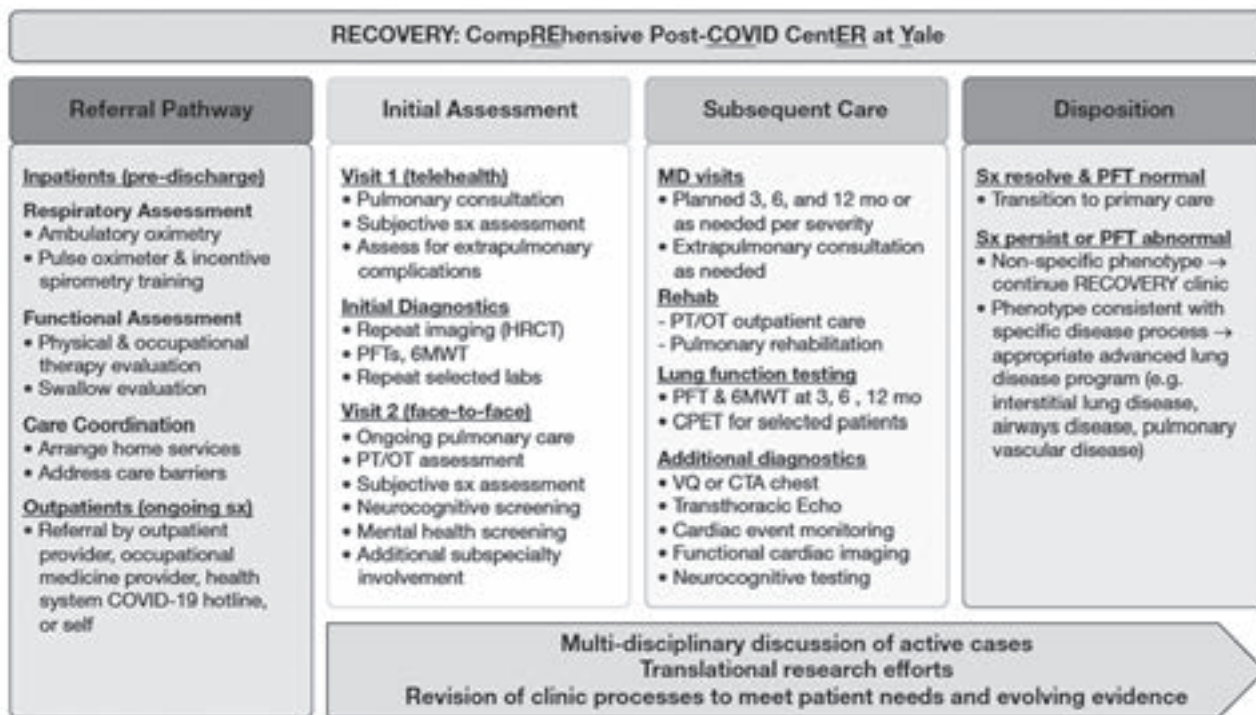


Figure 2 – The RECOVERY clinic model. 6MWT = 6-min walk test; COVID-19 = coronavirus disease 2019; CPET = cardiopulmonary exercise testing; CTA = CT angiogram; Echo = echocardiogram; HRCT = high-resolution CT; OT = occupational therapy; PFT = pulmonary function test; PT = physical therapy; RECOVERY = Comprehensive Post-COVID Center at Yale; sx = symptom; VQ = ventilation-perfusion scan.

- patologický nález zobrazovacích vyšetření: RTG hrudníku (případně HRCT hrudníku, viz výše) nevysvětlitelný jinak (nutno vzít v úvahu všechny anamnestické údaje v předchorobí, případně teoretickou možnost vzniku nového onemocnění v průběhu covid-19 nebo po něm),

KLASIFIKACE

Stratifikace nemocných s post-covid syndromem a návrh péče:

A

- pacient bez respiračních symptomů a bez patologie na RTG (HRCT), TL_{CO} , 6-MWT,
- **obvykle vyřazen z dispenzarizace pneumologa, odeslán zpět k praktickému lékaři,**
- v případě extrapulmonálních symptomů odeslán k příslušnému ambulantnímu specialistovi, bez nutnosti kontroly u pneumologa.

B

- pacient trpí respiračními symptomy, není však patrná žádná patologie při RTG (HRCT), ani není sníženo TL_{CO} , ani není přítomna desaturace během fyzické zátěže (tedy latentní respirační nedostatečnost), například při 6-MWT,
- **obvykle podrobnější došetření v pneumologické ambulanci, včetně provedení krevních odběrů, odběrů sputa, provedení bronchomotorických testů, bronchoskopie, EKG, UZ srdce** a podobně,
- dispenzarizace pacienta a případně odeslání k příslušnému specialistovi,
- kontrola dle symptomů a klinického stavu nejspíše za 3 měsíce.

C

- pacient netrpí respiračními symptomy, nicméně má přítomnou patologii RTG (HRCT) a/nebo má redukci TL_{CO} , či patrnou desaturaci při fyzické zátěži,
- **obvykle zahájení léčby adekvátní podstatě a míře respiračního postižení (viz samostatné doporučení),**
- dispenzarizace pacienta a případně odeslání k příslušnému specialistovi,
- kontrola dle symptomů a klinického stavu za 1–3 měsíce.

D

- pacient trpí respiračními symptomy a současně má patologii RTG (HRCT) a/nebo redukci TL_{CO} či desaturaci při fyzické zátěži (například při 6-MWT),
- dle klinických nálezů a symptomů odeslání ke specialistovi nebo došetření stavu s ev. konzultací na vyšším pracovišti dle typu postižení,
- řešení klinických symptomů či nálezů ve spolupráci s ambulantními specialisty (kardiolog,

hematolog, nefrolog, neurolog, gastroenterolog, revmatolog, dermatolog, ORL specialista, infektolog, psychiatr, somnolog, a další), s možností další konzultace na vyšším pracovišti (viz výše).

Pozn: V případě extrapulmonálních příznaků došetření ambulantním specialistou dle spádu, či po konzultaci na vyšším pracovišti.

KAZUISTIKY

V práci multioborového centra post-covid péče se setkáváme s pestroutou paletou klinických případů. Samozřejmě že platí tvrzení: „Ne vše po covidu je post-covid.“ Nicméně ve skutečném světě pneumologické praxe jsou případy nemocných pouze se subjektivními obtížemi dost vzácné, určitě méně časté než opačná situace, tedy přítomnost objektivních známek orgánového poškození pacientů po covidu bez subjektivních obtíží [1]. Nejzávažnější klinické případy jsou spojeny jak se subjektivními symptomy, tak s objektivním nálezem poškození orgánů. Dvě kazuistiky z této skupiny nemocných uvádíme v tomto dokumentu.

V kazuistice 1 jde o 47letého, značně obézního muže (BMI 47), trpícího neléčeným syndromem spánkové apnoe, hypertenzí a poruchou glukózové tolerance, který byl během března a dubna 2021 hospitalizován se závažným průběhem covid-19 s nutností umělé plicní ventilace (po dobu 390 hodin) v menší nemocnici Královéhradeckého kraje. Několik týdnů po extubaci postupně vznik a pomalé zhoršování obtíží s dýcháním. Tyto nejprve chybně uzavírány jako průduškové astma, případně opakované respirační infekce. Za více jak 3 měsíce, v červnu 2021 se pacient dostává na bronchoskopické vyšetření, nalezena závažná ventilačně významná stenóza horní části trachey, s destrukcí několika tracheálních chrupavek. Resekční výkon zcela obnovuje průchodnost tracheálního lumen a velmi rychle normalizuje klinický stav pacienta (obrázky 3a, b, c, d).

V kazuistice 2 je prezentována 53letá, dosud zdravá, sportující nekuřačka s kritickým průběhem covid-19 během února 2021. Po umělé plicní ventilaci a ECMO byla následně dva měsíce léčena v rehabilitační nemocnici. Během hospitalizací snad léčena vyššími dávkami systémových steroidů. Rodinou objednána do mezioborového centra post-covid péče. Při první ambulantní kontrole (na konci června 2021, tedy po více jak 4 měsících od diagnózy) nalezena reziduální respirační nedostatečnost (klidová saturace 92 %, při chůzi pokles na 81 %), těžká porucha plicní difuze (TL_{CO} 20 %), restriktivní ventilační porucha (TLC 50 %), sonograficky prokázána významná plicní hypertenze a dle HRCT hrudníku nalezena rozsáhlá infiltrace, konsolidace a fibrotizace plicé spolu s apikálním emfyzémem, pleurálními srůsty a s bilaterálním zbytkovým pneumotoraxem (obrázky 4a, b, c, d). Pacientka

krátkodobě sledována na lůžku, stav vitálních parametrů stabilní, dohledána část RTG a CT dokumentace ve spádové nemocnici. Provedena bronchoalveolární laváž a odběr krevních markerů bakteriálního/plísňového postižení plic. Zahájena cílená plicní rehabilitace, pro domo pokračováno v oxygenoterapii. V plánu (po vyloučení infekce) zvážení podávání časově omezeného pulsu systémových steroidů a další sledování stavu, s léčbou případných komplikací.

ZÁVĚR

Ukončení akutních obtíží při covid-19 neznámá u části pacientů konec zdravotních obtíží [16]. Postižení pacientů po prodělání onemocnění covid-19 je realitou ve všech zemích světa [17–21].

Dosud neexistují spolehlivá epidemiologická data na globální ani národní úrovni. Strážlivé odhady ukazují, že 5–10 % osob po prodělání covid-19 bude po 12 a více týdnech od vzniku choroby vykazovat objektivní známky reziduálního orgánového postižení s/bez přítomnosti adekvátních symptomů [1,22]. Řada z nich bude trpět obtížemi a/nebo známkami orgánového postižení i po 6, respektive 9 měsících [6,13,19,20,21,23,24]. Zdravotní systémy rozvinutých zemí (OECD, EU, USA, Austrálie, Kanada) se začínají systematicky zabývat jejich identifikací a klasifikací z důvodu monitorace vývoje a sledování efektu současné léčby (tématu terapie je věnován samostatný dokument ČPFS). Dominující postižení post-covid pacientů se jednoznačně týká respiračního systému, nicméně post-covid může postihnout řadu dalších tělesných orgánů [6,25,26]. Proto je celosvětově doporučován komplexní přístup s centrální rolí praktického lékaře a pneumologa, s nutností využívat mezioborové spolupráce (obrázek 5) [6]. Rovněž v ČR navržený systém péče s dominantní úlohou praktického lékaře (identifikujícího pacienty s obtížemi či známkami postižení) a pneumologa (zaměřeného na měření plicní difuze, zjišťování patologie na zobrazovacím vyšetření hrudníku a posouzení přítomnosti různých forem respirační nedostatečnosti), spolupracujících s dalšími specialisty dle typu extrapulmonálního postižení, je z velké části ve shodě s přístupem komplexního post-covid centra v Yale (USA) (obrázek 6) [26]. Léčebné intervence jsou cíleně zaměřeny na pulmonální rehabilitaci, redukci polymorfních symptomů či na nesespecifické protizánětlivé, antikoagulační působení dlouho známých léků, nyní nově používaných rovněž v indikaci post-covid. Podrobnější popis léčby post-covid pacientů je náplní samostatného pozičního dokumentu ČPFS (viz www.pneumologie.cz). Problematika post-covid postižení je předmětem neustálého výzkumu mnoha vědeckých týmů po celé planetě, nové skutečnosti nám jistě mírně upřesní, případně zásadně upraví stávající strategii [27, 28].

LITERATURA

- Skala M, Svoboda M, Kopecky M et al. Heterogeneity of post-covid impairment: interim analysis of a prospective study from Czechia. *Virol J* 2021; 18:73. doi.org/10.1186/s12985-021-01546-8.
- Ngai JC, Ko FW, Ng SS, et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology* 2010; 15: 543–550. doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x.
- Li P, Zhang JF, Xia XD, et al. Serial evaluation of high-resolution CT findings in patients with pneumonia in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus infection. *Br J Radiol* 2012; 85(1014):729–735. doi.org/10.1259/bjr/85580974.
- Bunce PE, High SM, Nadjafi M, et al. Pandemic H1N1 influenza infection and vascular thrombosis. *Clin Infect Dis* 2011; 52(2):e14–17.
- Violi F, Cangemi R, Calvieri C. Pneumonia, thrombosis and vascular disease. *J Thromb Haemost* 2014; 12(9): 1391–1400.
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A et al. Post-acute covid-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27:601–615. doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z.
- Mayo Clinic 2020. covid-19 (coronavirus): Long-term effects. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/coronavirus-long-term-effects/art-20490351>
- RACGP 2020. „What are the long-term health risks following covid-19?“. NewsGP. Royal Australian College of General Practitioners (RACGP).
- Baig AM. Chronic covid Syndrome: Need for an appropriate medical terminology for Long covid and covid Long Haulers. *Journal of Medical Virology* 2020. doi:10.1002/jmv.26624.
- CDC 2020. „Long-Term Effects of covid-19“. Centers for Disease Control and Prevention.
- NICE 2020. covid-19 rapid guideline: managing the long-term effects of covid-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/>. Last accessed December 2020.
- NIHR 2020. Living with Covid19. A dynamic review of the evidence around ongoing covid-19 symptoms (often called long covid). National Institute for Health Research. doi: 10.3310/themedreview_41169.
- D’Cruz RF, Michael D, Waller MD, et al. Chest radiography is a poor predictor of respiratory symptoms and functional impairment in survivors of severe covid-19 pneumonia. *ERJ Open Res* 2021; 7(1):00655–2020. doi.org/10.1183/23120541.00655-2020.
- Novelizace 2021 Vyhlašky 39, 2012 Sb. <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2012-39/zneni-20210501>
- Fnhk.cz 2021. <https://www.fnhk.cz/plic>
- Alwan NA. A negative covid-19 test does not mean recovery. *Nature* 2020; 584:170.
- Mahase E. covid-19: What do we know about “long covid”? *BMJ* 2020; 370:m2815. doi.org/10.1136/bmj.m2815.
- Mandal S, Barnett J, Brill SE, et al. ‘Long-covid’: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for covid-19. *Thorax* 2020. doi.org/10.1136/thora.xjnl-2020-215818.
- Venturelli S, Benatti S, Casati M et al. Surviving covid-19 in Bergamo province: a post-acute outpatient re-evaluation. *Epidemiol Infect* 2021; 149:E32. doi.org/10.1017/S0950268821000145.
- Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of covid-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397(10270):220–232. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
- Bellan M, Soddu D, Balbo PE, et al. Respiratory and psychophysical sequelae among patients with covid-19 four months after hospital discharge. *JAMA Netw Open* 2021; 4(1):e2036142. doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.36142.
- Klok FA, Boon GJAM, Barco S, et al. The post-covid-19 functional status scale. A tool to measure functional sta-

- tus over time after covid-19. *Eur- Respir J* 2020; 56: 2001494. doi.org/10.1016/13993003.01494-2020.
23. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, et al. Sequelae in adults at 6 months after covid-19 infection. *JAMA Netw Open* 2021;4(2):e210830.
24. Halpin S, O'Connor R, Sivan M. Long covid and chronic covid syndromes. *J Med Virol.* 2021; 93(3):1242-1243.
25. Eapen MS, Lu W, Gaikwad AV, et al. Endotelial to mesenchymal transition: a precursor to post-covid-19 interstitial pulmonary fibrosis and vasculature obliteration? *EurRespir J* 2020; 56:2003167. doi.org/10.1183/13993003.03167-2020.
26. Lutchmansingh DD, Knauert MP, Antin-Ozerkis DE, et al. A Clinic Blueprint for Post-Coronavirus Disease 2019 RECOVERY: Learning From the Past, Looking to the Future. *Chest* 2021; 159(3):949-958. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.067.
27. Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, et al. Post-covid-19 symptom burden: what is long-covid and how should we manage it? *Lung* 2021. doi.org/10.1007/s00408-021-00423-z.
28. Rogliani P, Calzetta L, Coppola A, et al. Are there pulmonary sequelae in patients recovering from covid-19? *Respir Res* 2020; 21:286. doi.org/10.1186/s12931-020-01550-6.
29. Yelin D, Wirtheim E, Vetter P, Kalil AC, Bruchfeld J, Ruhnold M, et al. Long-term consequences of covid-19: research needs. *The Lancet Infectious Diseases* 2020; 20(10): 1115-1117. doi:10.1016/S1473-3099(20)30701-5.

Došlo: 3. 7. 2021

Adresa:

Doc. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph. D.
Plicní klinika, FN HK a LF UK
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
Česká republika
e-mail: vladimir.koblizek@fnhk.cz

Pokyny autorům

Zásady vztahu mezi autory a redakcí:

Redakce přijímá příspěvky v češtině, ve slovenštině nebo v angličtině, které odpovídají odbornému profilu časopisu. Zasláný příspěvek musí být určen výhradně pro publikaci v časopisu *Studia Pneumologica et Phthoiseologica* a musí být doplněn prohlášením, že nebyl a nebude zadán k uveřejnění v jiném časopise. Uveřejněná práce se stává majetkem časopisu a přetisknout její část přesahující rozsah abstraktu lze jen se souhlasem vydavatele. Zároveň musí být imprimován všemi autory, kteří svým podpisem stvrdí, že souhlasí s údaji v rukopise, s jejich rozbořem a závěry. Redakce netrvá na „imprimatur“ přednosti pracoviště autora (autorů). Na konci rukopisu uveďte celá jména, vědecké hodnosti a tituly všech autorů a adresy jejich pracovišť. Hlavní autor uveďte navíc číslo telefonu, faxu, rodné číslo, a pokud je možné i e-mailovou adresu.

Nebude-li článek přijat, budou všechny zasláné materiály vráceny na adresu hlavního autora. Bude-li přijat, zůstanou všechny materiály v redakci, vráceny budou jen na vyžádání autorů.

Jestliže je zasláný text dílem více autorů, bude redakce komunikovat jen s jedním z nich (zpravidla prvním uvedeným). Tento autor pošle redakci čestné prohlášení, že zastupuje celý autorský kolektiv a má plnou moc jednat jeho jménem. Autorské výtky se posílají hlavnímu autorovi.

Práce je po stránce obsahové a formální posuzována jedním či dvěma recenzenty a podle jejich posudku rozhodne redakční rada o přijetí či odmítnutí textu. O výsledku bude autor vyrozuměn písemně. Podle připomínek recenzentů může být práce vrácena autorům na doplnění, na drobné či větší úpravy či na přepracování. Redakce si vyhrazuje právo provádět drobné stylistické úpravy textu a upravovat pravopis podle progresivní verze (v případě zkrácení rukopisu bude vyžádán autorův souhlas). U přehledných článků, původních prací a krátkých sdělení zašle redakce již vyřazený text autorovi k poslední korektuře. Neodpoví-li autor do stanovené lhůty (obvykle do 7 dnů), bude text považován za schválený.

Z důvodů právní ochrany nelze příspěvky, zejména titulní stranu s prohlášením autorů, zasílat redakci pouze elektronickou poštou ani jinými elektronickými prostředky pro přenos dat. Při jakémkoli právním řízení se lze odvolávat jen na originály na papíru.

Formální náležitosti příspěvků:

Rukopis zasílejte na adresu redakce spolu s CD nebo je možné text zaslat redakci elektronicky. Přílohy (diapozitivy, fotografie, obrázky) stačí poslat v jediném provedení, které musí být reprodukovatelné. Texty je nutné zasílat pouze ve formátu MS Word. Při psaní rukopisu na počítači je třeba psát řádky plynule (tzv. „nekonečný řádek“), tzn. klávesu ENTER stisknout pouze na konci každého odstavce. Rozlišujte znaky I (malé I) a 1 (jedna), O (velké O) a 0 (nula).

Pro míry, váhy a další fyzikální a chemické veličiny je nutné užívat SI normu. Pouze hodnoty pulzové a dechové frekvence, krevního tlaku a teploty je možné uvádět v jednotkách obvyklých v praxi.

Použije-li autor v textu zkratky, musí být příslušné výrazy poprvé použity v plném znění a následovány zkratkou uvedenou v závorce. Obsahuje-li text zkratk více, je alternativní možností připojit seznam použitých zkratk jako zvláštní přílohu.

Rukopis musí mít tyto náležitosti:

1. Vlastní text.
2. Souhrn s názvem práce, 3–6 klíčovými slovy, jména autorů, názvy a adresami pracovišť autorů.
3. Seznam literatury.
4. Dokumentaci (grafy, tabulky, obrázky, schémata) v provedení použitelném pro tisk.
5. Texty k dokumentaci.

Souhrn je v současné době důležitou součástí sdělení, je obvykle jedinou informací o obsahu práce, která se ukládá do elektronických databází. Proto je třeba, aby byl při zachování stručnosti co nejvíce informativní. Originální práce mají být členěny do následujících kapitol:

Úvod – Materiál a metodika – Výsledky – Diskuze – Závěr.

Práci je možno doplnit tabulkami a obrazovou dokumentací ve formě grafů, schémat, vzorců a černobílých obrázků, případně černobílých diapozitivů nebo fotografií. Barevné fotografie budou v časopise uveřejněny v černobílém provedení. Případná publikace barevných obrázků nebo fotografií bude možná jen výjimečně, po individuální domluvě s redakcí.

Přílohy připojte volně na konec rukopisu, každou zvlášť, v pořadí podle odkazů v textu (znovu upozorňujeme: tabulky, schémata a grafy nekládejte do textu!). Všechny přílohy je třeba na zadní straně označit pořadovým číslem, jménem prvního autora a názvem práce (stačí zkráceným).

Titulní strana všech typů příspěvků s výjimkou dopisů redakci obsahuje název práce, jména autorů a jejich imprimatur. Název práce musí být stručný a výstižný, bez použití zkratk. Jména autorů budou uvedena včetně titulů a vědeckých hodností i doplněna názvy jejich pracovišť.

Literatura může být uvedena buď podle pořadí, v němž je poprvé citována v textu, nebo v abecedním pořadí podle jmen prvních autorů. Jednotlivé položky budou očíslovány, odkazy budou v textu vyznačeny pomocí příslušných čísel uvedených v hranatých závorkách.

Formální úprava seznamu literatury se řídí normou obvyklou v kvalitních odborných časopisech.

Obecně se uvádějí příjmení a zkratky jmen prvních čtyř autorů; je-li autorů pět a více, uvádí se jen první tři a zkratka „et al.“. Užívá se plné formy citací: příjmení a zkratky křestních jmen autorů, plný název citované práce, event. podnázev práce v jazyce originálu, název časopisu uznávanou zkratkou, popř. v plném znění, ročník, rok vydání, číslo svazku a stránkový rozsah. Inicialy prvních jmen autorů a zkratky názvu časopisu se píšou bez teček, za znaky oddělovacími rok vydání, ročník a stránky se píše čárka, středník a dělá mezera.

Příklady:

1. Gelb AF, Zamel N. Lung recoil and density dependence of maximum expiratory flow in emphysema. *Bull Eur Physiopathol respir* 1981; 17: 793–798.
2. Hyatt RE, Mead J, Rodarte JR, Wilson TA. Changes in lung mechanics. Flow-volume relationships. In: Macklem PT, Permutt S, Eds. *The lung in transition between health and disease*. New York, Dekker, 1979; pp 73–112.

Redakce přijímá texty podle následujících kategorií:

- **Původní sdělení** (Original articles): Obvykle jde o výsledky retrospektivních či prospektivních klinických studií nebo studií laboratorních. Patří sem i metodické práce. Při hodnocení těchto textů klade redakce důraz na vhodnost použitých metod, srozumitelnost interpretace získaných výsledků (včetně statistického zpracování) a srozumitelnost. Počet tabulek, grafů a schémat musí být přiměřený rozsahu a významu sdělení (obvykle nepřestoupí deset). Rozsah: 7–10 stran, maximálně 20 literárních citací.
- **Přehledné články** (Reviews): Podávají souborný výklad určité problematiky. Při hodnocení se posuzuje zejména vyváženost a srozumitelnost textu, objektivita a aktuálnost zpracování. Optimální počet citací je 25–35, minimálně třetina by měla pocházet z doby posledních 5 let. Maximálně 15 stran textu.
- **Krátká sdělení** (Short communications): Jsou to zprávy z praxe, klinické i laboratorní. Může se jednat o kazuistické sdělení, informace o zajímavých pozorováních nebo i anotace výzkumných úkolů. Sdělení tohoto typu mají omezený rozsah (do 6 stran normovaného textu včetně souhrnu a literatury) a procházejí jen omezenou recenzí.
- **Dopisy redakci** (Letters to the editor): Znamenají polemiku na stránkách časopisu. Obvykle se jedná o reakce na dříve otištěné články, podle okolností se k nim připojuje odpověď autora původního sdělení nebo komentář redakce.
- **Zprávy** (Reports): U recenzí knih a společenských zpráv předpokládáme délku 1 normostrany. Zprávy ze sjezdů a konferencí se svým charakterem a redakčním zpracováním podobají krátkým sdělením. Žádáme uceleně prezentované informace, zabývající se pokud možno jednou problematikou. Výchozími akcemi mohou být monotematicky zaměřené sjezdy, ale i zajímavá sympozia nebo workshopy.

Etické aspekty:

Sdělení (psaný text, tabulky ani obrazová část) nesmí porušit anonymitu pacienta. Neuvádějte proto v textu jména ani inicialy nemocných, nemocniční a protokolová čísla apod. Pokud se jedná o výsledky klinické studie, je nutno redakci zaslat ještě čestné prohlášení, že studie proběhla podle zásad správné klinické praxe; toto prohlášení musí být opatřeno datem a podpisem hlavního autora. Analogické čestné prohlášení je třeba připojit i v případě pokusů na zvířatech. Text rukopisu nesmí obsahovat skrytou reklamu.

Příspěvky zasílejte na adresu:

Redakce časopisu
Studia Pneumologica et Phthoiseologica
TRIOS, s. r. o.
Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563