

AKUTNÍ EXACERBACE INTERSTICIÁLNÍCH PLICNÍCH PROCESŮ

[KAP. 6.8] [Sekce intenzivní pneumologie ČPFS](#)

- Autor: prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.

6.8 AKUTNÍ EXACERBACE INTERSTICIÁLNÍCH PLICNÍCH PROCESŮ

Martina Vašáková

ÚVOD

- Intersticiální plicní procesy (IPP) představují různorodou skupinu onemocnění, ve většině případů je však společným patogenetickým rysem zánětlivá složka a různá míra fibroprodukce.
- Intersticiální plicní procesy mají vzhledem k charakteru postižení plic (difuzní změny) velmi podobnou klinickou manifestaci a radiologický obraz, podle etiologie se ale značně liší prognózu.
- Základními vyšetřovacími modalitami u IPP jsou kromě klinického vyšetření (s pečlivým odebráním anamnézy expozice antigenům životního prostředí) funkční vyšetření plic, radiologické vyšetření včetně výpočetní tomografie s vysokou rozlišovací schopností (HRCT), bronchoalveolární laváž (BAL) a obvykle i plicní biopsie. Výsledná diagnóza je pak syntézou údajů získaných těmito vyšetřovacími modalitami.

PROGNÓZA

- Prognóza IPP je značně různorodá, nejhorší je u idiopatické plicní fibrózy (IPF), kde je střední přežití pacientů navzdory léčbě 2–3 roky.
- Nejvýznamnějšími představiteli IPP, u nichž hraje dominantní roli rozsáhlá přestavba plicní architektiky a jizvení, jsou idiopatické intersticiální pneumonie (IIP) s hlavní představitelkou idiopatickou plicní fibrózou (IPF), chronická exogenní alergická alveolitida (EAA) a některá plicní postižení u systémových nemocí – fenotyp běžné intersticiální pneumonie (UIP) a nespecifické intersticiální pneumonie (NSIP) u pacientů s revmatoidní artritidou, Sjögrenovým syndromem a systémovou sklerodermií.
- Podle dosavadních poznatků lze usuzovat, že akutní exacerbace (AE) se vyskytuje právě u IPP, které mají sklon k fibrotizaci, u primárně zánětlivých procesů bez fibrózy nebyla doposud AE popsána. Nejčastěji byl popsán fenomén AE u IPF.

KLINICKÝ PRŮBĚH

Klinický průběh fibrotizujících plicních procesů je obvykle charakterizován pozvolnou ireverzibilní progresí fibrotických změn jako důsledku patologického vzorce hojení alveolárních lézí s pozvolným poklesem plicních funkcí, avšak někdy je pozvolný pokles přerušen stavem, kdy dojde k náhlému klinickému zhoršení pacienta s progresí radiologickou a významnou deteriorací funkčních parametrů. Tomuto stavu říkáme akutní exacerbace (AE) IPP. Často je toto zhoršení předzvěstí dalšího infaustního průběhu IPP a pacientovy smrti. Podle literatury AE postihuje 9,6 % pacientů s IPF v průběhu nemoci [1].

DEFINICE AKUTNÍ EXACERBACE

- Akutní exacerbace IPP označuje příhodu v průběhu fibrotizujících IPP, kdy dojde k náhlému klinickému zhoršení se zhoršením dušnosti, nástupem hypoxemie či zhoršením hypoxemie stávající a se zhoršením radiologického nálezu s obrazem mlhovitých opacit nasedajících na fibrotické změny.
- Histopatologickým podkladem AE IPP je obraz difuzního alveolárního poškození (DAD) a organizující (se) pneumonie (OP).

SPOUŠTĚCÍ FAKTORY

- Uvažuje se o několika možných spouštěcích faktorech AE IPP. Jedním z nich je *chirurgická plicní biopsie*. V případě videotorakoskopické plicní biopsie u IPF byla popsána AE IPP u 2 % pacientů (5 z 236) 1–18 dní po biopsii [2].
- Jako možné další vyvolávající faktory AE byly v pracích různých autorů popsány plicní a mimoplicní infekce, plicní embolie, srdeční selhání, bronchogenní karcinom, ischemická choroba srdeční a mozková mrtvice.
- Ojediněle byl popsán výskyt AE IPF jako komplikace léčby etanerceptem a oxaliplatinou.

KLINICKÝ OBRAZ

- Akutní exacerpace IPP se klinicky projevuje zhoršením dušnosti pacienta, které vzniká často z nevysvětlitelných příčin. Dušnost zpravidla progreduje až do klidové, objevuje se cyanóza a někdy příznaky pravostranné kardiální dekompenzace.
- I když infekce, srdeční selhání a embolie mohou být spouštěčem AE, měly by být vyloučeny jako samostatná příčina progresu dušnosti.

DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA

Pro diagnózu AE IPF existuje soubor kritérií, která byla prvně publikována v roce 1993 (tab. 6.25).

Funkční vyšetření

- Dochází zpravidla k velmi výraznému zhoršení ventilačních parametrů, nejdříve a nejvíce bývá zhoršen transferfaktor. Řada pacientů pro špatný stav není ani schopna funkční vyšetření absolvovat.
- Nově se objevuje hypoxemie nebo dochází ke zhoršení stávající hypoxemické respirační insuficience.

Laboratorní nálezy

- Obvykle nejsou přítomny laboratorní známky zánětu, i když v předchorobí může být infekce jako spouštěč přítomna.
- Imunologické vyšetření považujeme za nezbytné, stav imunitního systému nám pomáhá v dalším léčebném postupu. K vyloučení infekcí využíváme dostupných bakteriologických, sérologických a molekulárních metod: standardní vyšetření sputa a bronchoalveolární lavážní tekutiny (BALTe) na běžnou bakteriální flóru, na BK a na mykologii; BALTe na mykologii a PCR na atypické patogeny: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila spp.*, *Aspergillus spp.*, CMV; vyšetření krve na PCR na atypické patogeny a aspergilový antigen, legionelový a pneumokokový antigen v moči, případně hemokultury.
- Musíme si však uvědomit, že většina pacientů při přijetí není schopna pro špatný stav BAL podstoupit.

Zobrazovací metody

- *Zadopřední skiagram hrudníku* prokáže nové stíny charakteru mléčného skla.
- Lepší informace nám dá *HRCT hrudníku*, kde je lépe patrný rozsah denzit mléčného skla superponovaných na původní obraz plicní fibrózy. Méně často se objevují nové okrsky konsolidace.
- Nutné je vyloučit plicní embolizaci jako příčinu zhoršení pacienta, nejlépe také *CT vyšetřením*.
- *Ventilačně-perfuzní plicní scan* pacienti v tomto stavu obvykle nezvládnou podstoupit.

Bronchoalveolární laváž

- V bronchoalveolární lavážní tekutině (BALTe), pokud pacient zvládne BAL, bývá zachyceno zvýšené zastoupení neutrofilů oproti výchozímu stavu, spolu se zvýšeným celkovým počtem buněk v BALTe [1, 2, 3].

Plicní biopsie a nekropsie

- Plicní biopsie, pokud jsou provedeny v tomto stadiu nemoci, prokážou většinou obraz *difuzního alveolárního poškození* (DAD).
- Byl však popsán i obraz *organizující (se) pneumonie* (OP) a *progrese fibroblastických fokusů*.

LÉČBA

- Pro AE IPP neexistuje léčebný postup s prokázanou jednoznačnou účinností.
- Ve většině pramenů zmiňujících léčbu AE IPP jsou doporučovány parenterálně kortikosteroidy v pulzním režimu, někdy spolu s dalšími imunosupresivy a antibiotiky.
- Kromě těchto léčebných postupů byly zkoušeny také metody méně obvyklé, například hemoperfuze polymyxinovou kolonou, po které bylo popsáno zlepšení oxygenace u pacientů s AE u IIP.
- Z alternativních imunosupresiv byl použit cyklosporin A v kombinaci s kortikoidy a experimentálně byly rovněž použity inhibitory neutrofilní elastázy (sivelestat) a lecitinizovaná superoxiddismutáza (tab. 6.26).

Praktická doporučení pro diagnózu a léčbu

- Pro diagnózu často postačí *klinický obraz spolu s radiologickým (HRCT) nálezem*, nutné je vyloučit embolizaci a levostranné srdeční selhání jako příčinu dušnosti (vyvolavatelem AE však mohou tato stavy být); bronchoskopie pacient často v tomto stavu není schopen, ale pokud schopen je (při průtoku kyslíku 5 l/min dosahuje hodnot O₂ saturace 85 %), tak BAL provedeme vždy.
- Vyloučíme *laboratorními prostředky* infekční příčinu zhoršení. Nutné je vyšetření *humorální a buněčné imunity*, často bývá změněna již předchozí léčbou. Pacienta monitorujeme na JIP, podáváme kyslík, nejlépe maskou.
- Pokud je nutná podpora ventilace, jednoznačně upřednostňujeme neinvazivní ventilaci, invazivní ventilace je pravděpodobně negativním prognostickým faktorem pro přežití a měla by být poskytnuta pouze pacientům, u kterých předpokládáme transplantaci plic přímo z ventilátoru, v praxi to znamená, že by pacient měl být již zařazen na čekací listinu transplantace plic.
- Z léků podáváme kortikoidy parenterálně v pulzech 1 g methylprednisolonu denně po dobu 3 dnů, pak 1 mg/kg Solu-Medrolu denně. Podáváme *chemoterapeutika či antibiotika* k pokrytí možné oportunní infekce, při prokázané infekci podáváme cíleně terapeuticky antibiotika, antivirotika, případně antimykotika.
- Z *antibiotik při podezření na infekci* či těžce imunokompromitovaný terén pacienta lze doporučit cefalosporiny III. generace, chinolony (pokrytí legionel, mykoplasmat a chlamydií), TMP/SMX k prevenci pneumocysty a antimykotika – preventivně itrakonazol. Vhodné je řídit se při indikaci antimikrobiální léčby *hodnotou CD4⁺ T lymfocytů*; pokud jejich absolutní počet klesne pod 200 buněk/μl, je nutné vykryt preventivně pneumocystovou a mykotickou infekci vždy.
- Při poklesu hodnot IgG pod 6 g/l substituujeme IVIG v dávce 0,2–0,5 g/kg hmotnosti pacienta, opakujeme podle potřeby, aby se hodnota IgG udržela nad touto hranicí.
- Nejvhodnějším řešením pro pacienta by byla samozřejmě urgentní transplantace, o tom lze ale uvažovat pouze u těch, kteří již byli vyšetřeni a zařazení na čekací listinu. I tak je však šance těchto pacientů na včasné nalezení vhodného dárce malá.

PREVENCE

Prevenčí je pouze časná indikace transplantace plic u fibrotizujících IPP, zvláště u IPF. Jistý stupeň ochrany proti AE pravděpodobně poskytují léky s antioxidačním účinkem – N-acetylcystein v dávce 1800 mg denně.

PROGNÓZA

- V podstatě všechny citované práce se shodují na vysoké mortalitě AE IPP. Infaustní prognózu mají vesměs všichni pacienti, kteří podstoupili invazivní UPV.
- Z hlediska histopatologického obrazu pacienti, kteří měli histologický obraz OP, měli podstatně lepší prognózu, naopak všichni, kdo měli histopatologický obraz DAD, zemřeli.
- Také záleží na stupni plicní fibrózy před AE – čím rozsáhlejší je, tím horší je pak prognóza pacienta.

LITERATURA

1. Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of series. Eur Respir J. 2003;22(5):821–6.
2. Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. Chest. 1993;103(6):1808–12.
3. Kim DS, Park JH, Park BK et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. Eur Respir J. 2006; 27(1):143–50.
4. Vašáková M. Intersticiální plicní procesy. Praha: Maxdorf; 2011.
5. Vašáková M a kol. Moderní farmakoterapie v pneumologii. Praha: Maxdorf; 2013, p. 236–43.

TABULKY

■ Tabulka 6.25 Klinická kritéria pro AE IPF [2]

- Zhoršení dušnosti a kašle v posledním měsíci
- Nové opacity mléčného skla nebo konsolidace v radiologickém obraze
- Rychlý rozvoj respiračního selhání
- Neprokázaná infekce, plicní embolie, městnavé srdeční selhání, pneumotorax a jiné chorobné stavy, které by samy o sobě mohly být podkladem zhoršení

■ Tabulka 6.26 Léčebné postupy u AE IPP

Lék	Doporučení
Kortikoidy – pulzní terapie nebo navýšit stávající dávku kortikoidů	+/-
Antibiotika léčebně nebo jako prevence infekce při závažné imunosupresi	+
Antivirotika, při prokázané virové infekci – PCR krve a BALte CMV	+
Antimykotika jako prevence při závažné imunosupresi či při suspektní, případně prokázané mykotické infekci	+
Cyklofosfamid v pulzech	–
Jiná imunosupresiva – cyklosporin A	–
Inhibitory neutrofilní elastázy – sivelestat	–
Antioxidační léky – superoxiddismutáza, acetylcystein	+/-
Antikoagulační léčba, dokud není vyloučena embolizace, pak prevence TEN	+
Podpora ventilace neinvazivní	+
Podpora ventilace invazivní	Pouze pro kandidáty transplantace plic
Hemoperfuze	–