

Zámek Štířín, čtvrtek 5. června 2008, 13.00–17.00 hod.

## Pořadatelé:

Pneumologická klinika 1. lékařské fakulty UK, Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou, Česká pneumologická a ftizeologická společnost JEP

## Organizátoři:

MUDr. Václava Bártů, doc. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.

## Program:

### I. blok

Předsedající: Václava Bártů, Vítězslav Kolek

1. **Jak v ČR léčíme pneumonie v ambulanci a v nemocnici?**  
V. Kolek (Klinika plicních nemocí, FN Olomouc) . . . . . 5
2. **Diagnostika a léčba zánětů plic u imunokompromitovaných nemocných**  
J. Skříčková (Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno) . . . . . 7
3. **Tuberkulóza u imunokompromitovaných osob**  
V. Bártů, E. Kopecká (Pneumologická klinika 1. LF UK a FTNsP, Praha) . . . . . 8
4. **Úloha antibiotické plombáže v léčbě hrudního empyému**  
P. Žáčková, M. Vašáková (Pneumologická klinika 1. LF UK a FTNsP, Praha) . . . . . 9
5. **Chirurgická léčba pozdních následků empyémů**  
V. Hytych, P. Horažďovský, A. Vernerová, V. Bártů, M. Vašáková, P. Žáčková  
(Chirurgická klinika 1. LF UK a FTNsP, Pneumologická klinika 1. LF UK a FTNsP, Praha) . . . . . 11

Diskuse  
Přestávka

### II. blok

Předsedající: J. Skříčková, M. Vašáková

6. **Novinky v patogenezi, diagnostice a léčbě idiopatické plicní fibrózy**  
M. Vašáková, J. Anton, M. Šterclová (Pneumologická klinika 1. LF UK a FTNsP, Praha) . . . . . 13
7. **Význam spiroergometrie u pacientů s IIP**  
J. Chlumský, M. Bláhová, J. Anton, J. Pavlíček, M. Vašáková (Pneumologická klinika 1. LF UK a FTNsP, Praha, Radiodiagnostické oddělení, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha) . . . . . 15
8. **Multidisciplinární přístup k diagnostice intersticiálních plicních procesů:  
Histopatologické aspekty**  
R. Matěj, J. Vedralová, V. Dorazilová, F. Koukolík (Oddělení patologie FTNsP, Praha) . . . . . 16
9. **Využití vyšetření prokalcitoninu v pneumologii**  
L. Fila (Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha) . . . . . 19
10. **Neobvyklý průběh zánětlivého plicního onemocnění**  
I. Hricíková, M. Šterclová, M. Vašáková (Pneumologická klinika 1. LF UK a FTNsP, Praha) . . . . . 21

Diskuse

## XIII. setkání pneumologů

Zánětlivá onemocnění plic,  
intersticiální plicní procesy  
Aktuality v diagnostice  
a léčbě

Mimořádná příloha časopisu  
Kazuistiky v alergologii,  
pneumologii a ORL  
Ročník 5, Supplementum 1  
ISSN 1802-0518

GEUM Praha, s.r.o.  
P. O. Box 436  
111 21 Praha 1  
e-mail: geum@geum.org  
www.geum.org



## Vážené kolegyně a vážení kolegové,

srdečně Vás vítáme na stránkách sborníku s abstrakty našeho již tradičního semináře na Štíříně. Zároveň Vám touto cestou děkuji, že jste nám zachovali přízeň a i letos projevíli zájem o naše sdělení nad problematikou aktuálních témat v plicním lékařství.

V minulosti jsme probírali každý rok jiné téma z oblasti plicního lékařství, zaměřovali jsme se na plicní záněty, obstrukční plicní nemoc, intersticiální plicní procesy, tuberkulózu a mykobakteriózy a pleurální komplikace. Letošní seminář je přece jenom tématicky v něčem jiný, nový. Dohodli jsme se totiž po zralé úvaze, že téma již stanovíme fixně i pro následující roky. Naše setkání budou tedy každoročně probíhat nad stejnými tématy, u kterých vždy probereme aktuální problematiku a novinky. Vzhledem k zaměření naší kliniky jsme jako fixní témata zvolili zánětlivá onemocnění plic a intersticiální plicní procesy.

Tento rok jsme pro Vás přichystali celkem deset zajímavých sdělení z oblasti plicních zánětů a postižení plicního intersticia včetně chirurgické problematiky těchto chorob. Věřím, že Vás témata přednášek a jejich obsah zaujmou a že přispějete do diskuse i svými názory.

Doufám, že všichni budeme ze semináře odcházet obohaceni o nové poznatky a společenské zážitky a že se za rok setkáme na dalším semináři na Štíříně.

doc. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.  
primářka Pneumologické kliniky

MUDr. Václava Bártů  
přednostka Pneumologické kliniky

## Jak v ČR léčíme pneumonie v ambulanci a v nemocnici?

Vítězslav Kolek

*Klinika plicních nemocí a TBC, FN Olomouc*

Pneumonie je onemocnění, s nímž se setkávají lékaři prakticky všech oborů, ale především lékaři z praktických ambulancí, pediatři, pneumologové, internisté a lékaři urgentních příjmů. Jinak pneumonie vnímají anesteziologové, chirurgové, neurologové, hematologové, onkologové, kde pneumonie tvoří velké procento z vážných až terminálních komplikací jiných onemocnění. Vysoká závažnost v současné době neklesá a dle údajů WHO jsou pneumonie třetí nejčastější příčinou mortality světové populace. Hospitalizováno bývá 20–30% případů. V ČR by měli být pneumologové aktivní nejen při léčbě pneumonií v terénní praxi, ale i při realizaci nových klinických doporučení, na jejichž vzniku se účastní zpravidla Společnost pneumologie a fteologie spolu se Společností klinické mikrobiologie a Společností praktického lékařství. Tyto konsenzusy se částečně inspiroují zahraničními „clinical guidelines“, ale respektují naše reálné podmínky a historické zkušenosti. Poslední klinické doporučení vzniklo po oponentuře výboru České pneumologické společnosti a je umístěno na stránkách [www.pneumologie.cz](http://www.pneumologie.cz). Neustálá inovace konsenzů má za cíl shromáždit co nejvíce aktuálních dat podložených důkazy a tyto informace zpracovat pro aplikaci v běžné klinické praxi.

V poslední době byly u nás realizovány dvě observační multicentrické studie o diagnostice a léčbě komunitní pneumonie (CAP) a jedna multicentrická studie o použití testu na zjišťování přítomnosti antigenů *Streptococcus pneumoniae* v diagnostice pneumokokových pneumonií. Ve studii ambulanti léčby CAP bylo zařazeno 130 pacientů, při sledování léčby během hospitalizace to bylo 300 pacientů. Výsledky studií hodnotíme srovnáním s podobnými zahraničními výsledky.

V obou epidemiologických studiích byl *S. pneumoniae* nalezen v poměrně malém zastoupení.

U ambulanti nemocných s CAP to bylo v 10,8% případů, u větší studie hospitalizovaných pacientů to bylo pouze v 6,5%. K vysvětlení se tradičně nabízí velká citlivost *S. pneumoniae* k zevním podmínkám a jeho hynutí během transportu. Určitě i tento faktor se uplatňoval ve studiích, kdy sice požadavek na zpracování vzorku do 2 hodin existoval, ale přesto byl zjištěn značný rozdíl mezi mikroskopickým vyšetřením sputa a jeho kultivací. U ambulanti CAP byly zjištěny mikroskopicky grampozitivní koky u 36% nemocných a je velmi pravděpodobné, že v mnoha případech se jednalo o *S. pneumoniae*. Při kultivaci však dominovaly v obou studiích gramnegativní patogeny (*H. influenzae* v 20,8% event. 10,1%). Tento aspekt lze částečně vysvětlit i vlivem komorbidit nemocných, neboť 26% hospitalizovaných nemocných v souboru trpělo chronickou obstrukční plicní nemocí a u ambulanti pacientů to bylo 18% nemocných. Je však nutno i předpokládat, že

podíl pneumokoků na vzniku CAP obecně klesá, jak to ukazuje řada zahraničních prací.

Jistá specifita českých souborů tedy spočívá v tom, že se nezdáří *Streptococcus pneumoniae* prokazovat v očekávaných počtech a že mnohem více než v zahraničí jsou nacházeny gramnegativní patogeny. Dalším specifickým rysem českých studií je vysoká průkaznost atypických patogenů (*Mycoplasma pneumoniae* a *Chlamydia pneumoniae*), pokud jsou prováděny sérologické testy. Pneumonie vyvolané atypickými patogeny byly u ambulanti pacientů vyhodnoceny dle sérologických testů u 46% hospitalizovaných a u 30,8% ambulanti nemocných. Interpretace však není jednoduchá, zvláště při použití ELISA testů, kde je posouzení vzestupu titrů velmi problematické. Na nepřesně známou délku elevace titrů, jejich nespecifická i na další problémy interpretace testů upozorňují zahraniční standardy, které rutinní používání sérologických testů pro klinické účely nedoporučují. Současné studie také ukazují, že více než 10% komunitních pneumonií je podmíněno smíšenou infekcí se současným výskytem více typických i atypických agens.

Rozdíly mezi nálezy patogenů v našich studiích a zřejmě největší evropskou metaanalýzou M. Woodheada ukazuje tabulka. Je však třeba upozornit, že některé ze studií zařazených do této metaanalýzy neměly provedeny testy na atypická agens. V jiných zahraničních pracích, které se sérologickými testy zabývaly, byl nalezen výskyt atypických patogenů ještě vyšší než v našich studiích.

Vyšetřování antigenů v moči je v poslední době více využíváno, což se týká legionelových a pneumokokových pneumonií. Zvláště test Binax Now *Streptococcus pneumoniae* má řadu výhod a je ho možno použít přímo u lůžka nemocných. Je doporučován FDA i novými konsenzusy amerických odborných společností. V české multicentrické studii bylo u 84 pacientů s CAP prokázáno zvýšení průkazu pneumokoka z 6,0% na 16,6% při použití testu Binax NOW *S. pneumoniae*.

Všechny komentované studie ukazují, že diagnostika patogenů způsobujících pneumonie zůstává variabilní a bude záviset na použití konkrétních vyšetřovacích metod.

Léčba je však u CAP zahajována empiricky bez znalostí etiopatogenetického agens, a to u ambulanti nemocných i při hospitalizaci. U ambulanti nemocných byly nejčastěji podávány makrolidy (53,6%), dále pak (amino)peniciliny u 27,4%, cefalosporiny u 9,1%, fluorochinolony u 6,3% a tetracykliny u 2,8% nemocných. I u hospitalizovaných nemocných byly v perorálním podání nejčastěji aplikovány makrolidy (u 48,7%), dále pak (amino)peniciliny u 31,7%, cefalosporiny u 20,3%, fluorochinolony u 22,3% a tetracykliny u 8,2% nemocných. V parenterálním podávání během hospitalizace byly nejčastější (amino)peniciliny u 30%, makrolidy

Tabulka: Rozdíly v průkaznosti agens u komunitních pneumonií mezi evropskou metaanalýzou a prospektivními českými studiemi (v procentech)

patogen	ambulantní léčba		hospitalizace	
	Evropa	ČR	Evropa	ČR
<i>S. pneumoniae</i>	19,3	10,8	25,9	6,5
<i>M. pneumoniae</i>	11,1	10,8	7,5	22,5
<i>C. pneumoniae</i>	8,0	39,2	7,0	43,8
viry	11,7	0,8	0,9	5,1
<i>H. influenzae</i>	3,3	20,8	4,0	10,1
<i>Legionella</i> spp.	1,9	–	4,9	0,3
<i>C. psittaci</i>	1,5	–	1,9	–
<i>C. burnetii</i>	0,9	–	0,8	–
<i>M. catarrhalis</i>	0,5	2,2	2,5	–
G-enterobakterie	0,4	4,7	2,7	13,7
<i>S. aureus</i>	0,2	4,6	1,4	1,3
jiný patogen	1,6	5,3	2,2	1,4
neznámý patogen	49,8	17,6	43,8	21,5

u 13,1 %, fluorochinolony u 11,8 %, cefalosporiny u 11,2 % a aminoglykosidy u 9,5 % nemocných.

Z výsledků studií vyplývá, že u nás preferujeme makrolidová antibiotika pro jejich dobrou toleranci a velmi dobré spektrum účinku u typických i atypických patogenů. Poněkud méně myslíme na poměrně výhodné tetracykliny, které mají v léčbě pneumonií přijatelné spektrum účinku i nízké ekonomické náklady.

## Literatura

Kolek, V. Pneumonie – diagnostika a léčba. Praha: Triton, 2003.

Kolek, V. Standard diagnostiky a léčby komunitní pneumonie dospělých. ([www.pneumologie.cz](http://www.pneumologie.cz); 16. 1. 2007, aktualizace 11. 4. 2007).

Kolek, V., Bartoš, V., Fojtů, H. et al. Studie PAP – Pneumonie v ambulantní péči. *Stud Pneumol Phthiseol* 67, 4: 145–155, 2007.

Kolek, V., Fila, L., Fojtů, H. et al. Pneumonie vyžadující hospitalizaci: výsledky dvouleté multicentrické studie v České republice. *Int Med Prax* 4, 7: 347–352, 2002.

Krčová, M., Fojtů, H., Fila, L., Hrazdírová, A., Hutýrová, B., Kolář, M., Kolek, V. Nová možnost detekce *Streptococcus pneumoniae* u komunitních pneumonií. *Stud Pneumol Phthiseol*, 2008 (v tisku).

Murdoch, D. R., Laing, R. T., Mills, G. D. et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol* 39, 10: 3495–3498, 2001.

Woodhead, M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J Suppl.*, 36: S20–S27, 2002.



Obsahuje také kapitulu  
Funkční vyšetření plic

## Pomocník alergologa a klinického imunologa



- 1 × ročně
- pro lékaře pečující o alergiky, astmatiky a nemocné s ostatními imunopatologickými stavy (bez ohledu na specializaci)
- zdarma na základě jednoduché registrace

Distribuce pouze v ČR!

## Diagnostika a léčba zánětů plic u imunokompromitovaných nemocných

Jana Skřičková

*Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, LF MU a FN Brno-Bohunice*

V nejšířším slova smyslu se termínem **imunokompromitovaný** myslí jedinec s jakýmkoliv **postižením protiinfekční odolnosti**, ať se jedná o nedostatečnost či poruchu odolnosti vrozené (neboli o postižení nespecifické rezistence), nebo o poruchu odolnosti získané (čili o postižení specifické imunity). Velmi vzácné jsou vrozené imunodeficity. Patří sem defekty T-buněčné imunity, poruchy v sérii buněk B vyznačující se vadnou tvorbou protilátek a vrozené imunodeficity smíšené. U nejtěžších kombinovaných forem umírají postižené děti během několika měsíců po narození na generalizované infekce. **Získané imunodeficity** jsou daleko běžnější. Často se v nich kombinují poruchy specifické imunity s poruchami nespecifické rezistence. Nejčastější příčinou získaného imunodeficitu je jiné onemocnění nebo léčebný zákrok.

**Pneumonie u imunokompromitovaných nemocných** se vyznačují odlišným mikrobiálním spektrem. U této skupiny nemocných se vedle běžných patogenů uplatňují i **oportunní mikroorganismy**. Jako oportunní je označován mikroorganismus, který u jedince bez poruchy imunity obvykle onemocnění nevyvolává, ale u nemocných s poruchou imunity nebo s oslabenou imunitou může být příčinou rozsáhlého infekčního postižení, které velmi často ohrožuje život nemocného. Pneumonie jsou nejčastějším projevem oportunní infekce. **V prvním měsíci po cytotoxické chemoterapii nebo po transplantacích** se setkáváme s pneumoniemi způsobenými **běžnými bakteriemi a kandidami**. Dříve převládaly gramnegativní střevní bakterie (escherichie, enterobaktery, pseudomonády), v posledních letech nabývají na významu grampozitivní mikroby (stafylokoky, a to spíše koaguláza-negativní), enterokoky a kvasinky. Během prvního měsíce se může dostavit i zánět plic způsobený reaktivovaným virem herpes simplex. **Od druhého do šestého měsíce** po transplantacích se objevují plicní infekce vyvolané typickými **intracelulárními patogeny**. Na prvním místě je to **cytomegalovirus** (CMV). Dalším agens, jež v tomto období postihuje plíce, je **Pneumocystis jiroveci** (dříve *Pneumocystis carinii*). Problémem začínají být plicní infekce vyvolané plísněmi z rodu **Aspergillus** (např. *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* aj.), jejichž spory se vyskytují ve vzduchu zejména tam, kde se přestavuje a bourá. Dalším častým původcem plicních potransplantačních lézí jsou **nokardie**, nejčastěji *Nocardia asteroides*. **Kdykoli po transplantacích** mohou vzniknout pneumonie způsobené **legionelami** (nejčastěji *Legionella pneumophila*) a **Cryptococcus neoformans**, kvasinkou vyskytující se v zevním prostředí. Vzácnější jsou pneumonie vyvolané *Listeria monocytogenes*, **viry** varicelly-zosteru a snad i EB-virem. Popsány byly dále pneumonie vyvolané adenoviry, virem chřipky a RS-virem. **Zygomycetické** pneumonie (vyvolané příslušníky rodů *Rhizopus*, *Mucor* a *Absidia*) jsou časté u **diabetiků**. Plicní mykózy způsobe-

né *Histoplasma capsulatum* a příbuznými endemickými dimorfními houbami se vyskytují i po šesti měsících od transplantace. Infekce ***Mycobacterium tuberculosis*** v tomto období po transplantaci bývají výsledkem reaktivace latentní infekce. **Infekce u neutropenických nemocných** se vyznačují náhlým začátkem, perakutním průběhem a závažnými následky. Typické klinické projevy zánětu respiračního traktu (kašel, expektorace hnisavého sputa) zde bývají potlačeny. V případě febrilní neutropenie je prakticky bezbranný hostitel ohrožován jednak generalizovanými bakteriálními a mykotickými infekcemi, jednak intersticiálními pneumoniemi. Plicní komplikace u těchto nemocných vyvolávají v prvních dnech asi dvakrát častěji **grampozitivní koky než gramnegativní bakterie**. Později podíl grampozitivních koků klesá a vzrůstá podíl **mykotických mikroorganismů**. Po alogenní transplantaci krvetvorných buněk je ale nejčastějším typem pneumonie intersticiální zánět plic vyvolaný **cytomegalovirem** (CMV).

V době, kdy nebyla k dispozici účinná retrovirová léčba, byly mnohem častěji než nyní plíce **osob nakažených HIV** postiženy oportunními infekcemi. I v současnosti má až 70 % infikovaných HIV v anamnéze alespoň jednu epizodu respirační infekce. U některých nemocných je to právě pneumonie, která upozorní na to, že nemocný má toto onemocnění. Typické pro nemocné ve stádiu rozvinutého AIDS jsou dva stavy vyznačující se postižením plic: **pneumocystóza a mykobakteriόza**. Infekce *Pneumocystis jiroveci* představuje v současné době díky možnosti účinné chemoprophylaxe jen asi čtvrtinu všech případů respiračních infekcí. U 50 % pacientů s pokročilým AIDS a počtem CD<sup>4+</sup> T-buněk pod 100/mikrol se rozvíjí infekce vyvolaná komplexem *Mycobacterium avium*–*Mycobacterium intracellulare*. Rovněž pneumonie vyvolané **běžnými bakteriemi** jsou u jedinců ve stádiu rozvinutého AIDS časté. S jejich častým výskytem se setkáváme u HIV-infikovaných intravenózních narkomanů. **Plicní tuberkulóza** u osob HIV-pozitivních může probíhat atypicky, zejména v pozdních stádiích jsou častá postižení dalších orgánů. K dalším původcům plicních zánětů u AIDS patří především CMV, virus herpes simplex, *Candida albicans* a *Cryptococcus neoformans*, *Nocardia asteroides*, *Aspergillus fumigatus* a jiná, i méně obvyklá agens (např. *Rhodococcus equi* aj.).

**Diagnostika pneumonií u imunokompromitovaných nemocných** se opírá o anamnézu, fyzikální vyšetření, vyšetření zobrazovacími metodami a o vyšetření biologických materiálů z nichž za pro vyšetření nevhodnější je považováno vyšetření bronchoalveolární tekutiny získané bronchoalveolární laváží. Spektrum vyšetření a metody vyšetření biologických materiálů se v posledních letech intenzivně rozvíjejí a jsou využívány i metody molekulárně genetické, které jsou extrémně citlivé a jejichž výsledek musíme

interpretovat se znalostí všech okolností, které odběr materiálu provázely.

**Léčba houbových pneumonií spočívá v podávání antimykotik**, která jsou rozdělena podle léčebného dosahu na lokální a systémová a podle struktury na polyenová antibiotika a azolové deriváty. **Amfotericin B** je polyenové antimykotikum s nejširším spektrem účinku. Je lékem volby aspergilózy a mukormykózy, kryptokokózy i těžkých kandidóz. Jednoznačnou indikací je podání amfotericinu B u prokázané aspergilové infekce. Dále je podání amfotericinu B indikováno při podezření na plísňové postižení plic. **5-fluorocystein, 5-FC, flucytosin** je systémové antimykotikum s úzkým spektrem účinku (kandidy). Mezi azolová antimykotika patří starší imidazolové deriváty (mikonazol, ketokonazol) a **nové triazoly** (flukonazol, itrakonazol a skupina **zcela nových triazolů** – vorikonazol, ravukonazol, prosakonazol. Z nově zaváděných antimykotik je nejvíce zkušeností s **caspofunginem**.

**V léčbě pneumonie vyvolané zvláštním druhem houby *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) je stále na prvním místě ko-trimoxazol** (kombinace trimetoprimu se sulfametoxazolem v poměru 1:5). Léčebná dávka je 15–20 mg/kg/den trimetoprimu a 75–100 mg/kg/den sulfametoxazolu. Dalším preparátem v léčbě pneumocystové infekce je pentamidin. Použit lze také dapson, zpravidla se používá v kombinaci s trimetoprimem. Dalšími léky, které mohou být použity jsou autovaquon a kombinace klindamycinu a primaquinu. Účinný je také caspofungin a při intoleranci ko-trimoxazolu lze použít i trimetrexat.

**V léčbě virových zánětů plic u imunokompromitovaných nemocných užíváme virostatika** (acyklovir, valacyklovir, pencyklovir,

gancyklovir, cidovir valgacyklovir). Největším terapeutickým problémem je **terapie rozvinutých a pokročilých cytomegalovirových infekcí**. V případě výskytu **toxoplazmové pneumonie** je u imunokompromitovaných indikován pyrimetamin, spiramycin a sulfadiazin nebo vzájemné kombinace těchto léků.

**V případě febrilní neutropenie u nemocného s nízkým rizikem** je doporučován potencionovaný aminopenicilin v kombinaci s gentamicinem nebo ciprofloxacín. **V případě febrilní neutropenie u nemocného s vysokým rizikem** je doporučován cefalosporin 4. generace, cefoperazon/sulbaktam nebo piperacilin/tazobaktam (případně karbapenem) s amikacinem (event. aztreonamem).

**Léčba tuberkulózy i mykobakterií** se u imunokompromitovaných nemocných řídí prakticky stejnými zásadami jako u nemocných bez imunodeficitu.

Abychom zabránili vzniku pneumonie musíme u imunokompromitovaných nemocných velmi pečlivě dodržovat zásady **prevence a profylaxe** jejich vzniku.

## Literatura

Hughes, W. T., Armstrong, D., Bodey, G. P. et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 34, 6: 730–751, 2002.

Ráčil, Z., Kocmanová, I., Weinbergerová, B. et al. Léčba invazivních mykotických infekcí u onkologických nemocných. *Farmakoterapie* 4, 2: 199–211, 2008.

Skříčková, J. Plicní infekce *Pneumocystis carinii* u HIV negativních nemocných. Praha: Galén, 2000.

Snopková, S., Chalupa, P. Postižení plic u infekce HIV/AIDS (139–162). In: Ševčík, J., Skříčková, V. Šrámek et al. Záněty plic v intenzivní medicíně. Praha: Galén, 2004.

# Tuberkulóza u imunokompromitovaných osob

Václava Bártů, Emília Kopecká

*Pneumologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha*

V posledních letech stoupá počet pacientů léčených dlouhodobou imunosupresivní terapií. Obdobně se zvyšuje i procento nemocných podstupujících transplantaci orgánů. S imunokompromitovanými pacienty se setkáváme v každodenní klinické praxi. Jejich defekt imunity se projevuje zvýšenou náchylností k infekcím. Častější sekundární imunodeficiencie získaná během života zahrnuje poruchy výživy, užívání léků s imunosupresivními nebo cytostatickými účinky, záření, metabolické choroby, nádorová onemocnění, chronické virové infekce. Podle postižené složky imunitního systému lze imunodeficiencie rozdělit na poruchy imunity protilátkové, buněčné, poruchy fagocytózy, komplementu a kombinované defekty. Po transplantaci orgánu jsou nejčastější infekce v prvním půl roce. Pacienti užívají doživotně imunosupresivní léčbu. Při této chro-

nické terapii mají převážně buněčný imunodeficit a jsou náchylní jak na infekce vyvolané běžnými patogeny, tak na oportunní mikroorganismy. Pro ně jsou typické infekce způsobené herpetickými viry, pneumocystou, mykobakteriemi, plísněmi. Porucha buněčné imunity se projevuje i poruchou protilátkové imunity a náchylností k infekcím opouzdřenými mikroorganismy.

Infekce dýchacího ústrojí patří mezi nejčastější a nejzávažnější onemocnění, případně komplikace jejich základní choroby. Nejčastěji k těmto infekcím dochází po transplantaci plic. Z bakteriální flóry dominují nozokomiální gram negativní bakterie a *Staphylococcus aureus*. Z plísňových infekcí se nejčastěji vyskytuje *Aspergillus*, který tvoří 2–10% těchto infekcí. U transplantovaných pacientů je nezbytné zdůraznit správné diagnostické kroky, neopomenout

časté a někdy i závažné lékové interakce s imunosupresivní terapií, která může vést až k rejekci orgánu a nepodcenit optimální délku léčby.

Základní principy léčby TB jsou u transplantovaných pacientů shodné jako u ostatních nemocných. Rozdíl je pouze v délce léčby, kdy někteří autoři doporučují ponechat AT léčbu po dobu 12 měsíců. Důvodem prodloužené terapie je snížení mortality. Nejproblematictější momentem v této specifické AT léčbě je aplikace rifampicinu (RFM). Ten je nejsilnějším induktorem mikrosomálních jaterních enzymů. Urychluje biotransformaci antiepileptik, perorálních antidiabetik, antikoagulancií, digitalisu, kontraktiv, kortikosteroidů, imunosupresiv. Právě zvýšený metabolismus posledních dvou zmíněných skupin léků s následným poklesem jejich účinných hladin může vyvolat rejekci orgánu. Po transplantaci ledvin byla tato situace popsána až v 27 % případů. Dále při léčbě obsahující v kombinaci RFM a zároveň je podáván cyclosporin je nutné jeho dávku navýšit 3–5krát. Proto při léčbě RFM je nezbytné velmi pečlivě monitorovat hladinu imunosupresiv, případně i hladinu AT. Pokud se nepodaří zajistit účinná hladina, je možné v kombinaci léčbě TB vyřadit RMP. AT režim bez RFM je ale nutné podávat dlouhodobě – až 18 měsíců.

Autoři předkládají sdělení vlastní zkušenosti o souboru 15 imunokompromitovaných pacientů, kteří byli zároveň léčeni pro TB dýchacího ústrojí bakteriologicky ověřenou. U dvou pacientů byla potvrzena multirezistentní forma TB. Jedná se o heterogenní skupinu nemocných, kteří byli po transplantaci (3 osoby), HIV pozitivní (4 osoby) či z jiných příčin imunosuprimováni (onemocnění pojivového ústrojí, hematologické onemocnění). U pacientů byly přítomny necharakteristické příznaky onemocnění, které se, kromě skupiny HIV pozitivních, přičítaly jejich základnímu one-

mocnění. Až jejich dlouhodobé setrvání a neustupující rentgenový nálezh při antibiotické léčbě vyvolaly podezření na specifickou etiologii choroby. Nepřímé diagnostické testy TB (tuberkulínový kožní test, QuantiFERON-TB Gold test) byly jak pozitivní, tak i negativní bez ohledu na rozsah onemocnění a bakteriologický nálezh. I když tito pacienti jsou zvýšeně náchylní k herpetickým či mykotickým infekcím, v našem souboru jsme toto neshledaly. U imunosuprimovaných pacientů po transplantaci bylo nutné pravidelně sledovat hladiny cyclosporinu nebo tacrolimu a zvyšovat jejich dávky při současné terapii a interakci s RMP. V jednom případě musel být RMP nahrazen v pokračovací fázi léčby etambutolem. Ostatní průběh onemocnění se zásadně nelišil od imunokompetentních nemocných a AT léčba probíhala dle obvyklých pravidel. U všech nemocných se docílila bakteriologická konverze sputa a všichni jsou nyní opakovaně mikroskopicky a kultivačně negativní, i když u několika dosud probíhá terapie.

Sdělení si klade za cíl upozornit na zvýšené riziko TB onemocnění u pacientů chronicky imunosuprimovaných. Při AT terapii je nutné monitorovat a upravit dávky imunosupresiv tak, aby byla zachována jejich účinná hladina a nehrozilo riziko rejekce orgánu u transplantovaných pacientů.

## Literatura

American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 642–654, 2003.

Bartůňková, J. Antibiotická a imunomodulační léčba akutních respiračních infekcí u imunodeficitních pacientů. *Medicína pro promoci* 5, 5: 57–62, 2004.

Maartens, G., Wilkinson, R. J. Tuberculosis. *Lancet* 370, 9604: 2030–2043, 2007.

Torres, A., Santiago, E., Mandell, L., Woodhead, M. *Respiratory infections*. Hodder Arnold, 2006. (p. 739–749)

## Úloha antibiotické plombáže v léčbě hrudního empyému

Pavla Žáčková, Martina Vašáková

*Pneumologická klinika 1. LF UK, Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou, Praha*

Hrudní empyém je pouze jedním z celé řady onemocnění respiračního traktu. I v dnešní době se však jedná o onemocnění závažné, které může nemocného bezprostředně ohrozit na životě. Jedná se o zánětlivé onemocnění pleury spojené s tvorbou purulentního sekretu s výraznou tendencí k opouzdření a organizaci. Onemocnění může být komplikováno vnitřní – bronchopleurální, nebo – méně často – zevní, pleurokutánní píštělí.

K postižení pleurální dutiny dochází především přímým přestupem infekce z okolí, nejčastěji při zánětu přilehlé plíce, provalením subpleurálně lokalizovaného plicního abscesu do pleurálního prostoru, kdy vzniká hrudní empyém s bronchopleurální píštělí, nebo

přestupem infektu ze zánětem postižených bronchiektazií. Méně často vídáme hrudní empyém jako komplikaci při infektech v ORL oblasti, při zánětu mediastina nebo subfrenického a parakolického prostoru. Možný je přímý průnik infekce do pleurální dutiny při penetrujících poraněních hrudníku a také iatrogeně v souvislosti s hrudní punkcí, drenáží nebo operačním výkonem. Hematogenní cestou prostřednictvím septických embolů dochází k infekci pleurální dutiny u nemocných v septickém stavu. Zdrojem zde může být prakticky jakékoli zánětlivé ložisko v organismu. Vzhledem ke zvyšujícímu se počtu imunokompromitovaných nemocných – pacientů léčených chemoterapií pro nádorové onemocnění, pacientů

se systémovými onemocněními a po transplantacích na imunosupresivní léčbě – se v posledních letech s takto vzniklým zánětem pleurální dutiny setkáváme častěji.

Hrudní empyém může být první klinickou manifestací plicního i mimoplicního nádorového onemocnění. Často také komplikuje resekční plicní výkony. Velmi závažnou komplikací je rozvoj postpneumonektomického hrudního empyému. Vzniká přibližně u 4–10 % nemocných po pneumonektomii a v 80 % bývá spojen s bronchopleurální píštělí, která je podmíněna dehiscencí pahýlu bronchu. A právě pro přítomnost bronchopleurální píštěle je jen velmi obtížně kurabilní.

Terapeutické postupy lze rozdělit na konzervativní a chirurgické. Konzervativní metody zahrnují léčbu antibiotiky, evakuační hrudní punkce, laváže empyémové dutiny a intrapleurální aplikaci fibrinolytik. Chirurgické postupy zahrnují hrudní drenáž a celou řadu operačních výkonů: dekortikaci a pleurektomii případně doplněnou o resekční plicní výkon a torakosotomii a torakoplastiku, které mohou být indikovány u některých pacientů v chronické fázi onemocnění. Volba terapeutického postupu závisí především na stádiu onemocnění, na klinickém stavu nemocného a na přidružených komorbiditách. Za základ terapie je v současné době považována hrudní drenáž, která je indikována již ve 2. stádiu onemocnění, kdy výpotek ještě nemá makroskopicky purulentní charakter a která dle našich zkušeností významně urychluje léčbu onemocnění a umožňuje kompletní rezoluci výpotku, což má příznivý efekt na výsledné ventilační parametry. Absolutní indikací hrudní drenáže je 3. fáze onemocnění, kdy má výpotek již makroskopicky purulentní charakter.

Na našem pracovišti klademe důraz především na časnou, cílenou, event. v případě multilokulárního empyému vícečetnou hrudní drenáž, pravidelné laváže empyémové dutiny, intrapleurální aplikaci fibrinolytik (zpravidla opakovanou) a v nemalé míře také na řádnou a systematickou péči o hrudní drenáž a na edukaci a rehabilitaci nemocného.

Podkladem neúspěchu uvedené léčby může být perzistující bronchopleurální píštěl, destruovaná plicní tkáň, nevyléčený zdroj infekce v plicním parenchymu, rychle se rozvíjející fibrokortex a masivní pachypleura znemožňující rozvinutí plíce. V těchto případech je na místě operační řešení. U některých nemocných je však operační řešení pro přidružená onemocnění kontraindikováno. Komplexní terapie sice u nemocných vede k detoxikaci, ke zlepšení klinického stavu i laboratorních a ventilačních para-

metrů a radiologického nálezu, nicméně většinou perzistuje volný prostor, někdy i drobná bronchopleurální píštěl a výpotek se trvale, byť i v menší míře doplňuje.

Tyto reziduální často opouzdřené prostory jsme se rozhodli řešit na základě převzatých zkušeností z literatury metodou antibiotické plombáže, kterou na naší klinice používáme od roku 2002. Antibiotickou plombáž užívatel na závěr léčby, kdy je empyémová dutina již „vyčištěna“ po předchozí aplikaci fibrinolytik, nemocný je již detoxikován, s normálními nebo nízkými zánětlivými parametry, ale pro perzistující volný prostor nebo přetrvávající odpady drénem nelze hrudní drén extrahovat.

Po laváži empyémové dutiny zavedeným hrudním drénem instilujeme do pleurální dutiny antibiotický roztok v takovém objemu fyziologického roztoku, aby dutina byla roztokem zcela vyplněna. Následně je provedena exdrenáž a sutura poddrenážního kanálu. Volba podaných antibiotik závisí na předchozích výsledcích mikrobiologického vyšetření, v případě negativního nálezu volíme kombinaci antibiotik s pokrytím co nejširšího bakteriálního spektra.

Ročně je na našem oddělení pro zánětlivé pleurální komplikace různé etiologie hospitalizováno a léčeno průměrně 100 pacientů. Z toho u 70 nemocných se jedná o hrudní empyém III. stadia, u 1/3 nemocných je přítomna bronchopleurální nebo pleuropulmonální píštěl. Z těchto nemocných je naprostá většina vyléčena uvedenou komplexní terapií, průměrně pouze 3 nemocní jsou ročně indikováni k operačnímu řešení (dekortikace, pleurektomie, resekční plicní výkon). Dalších přibližně 5–7 nemocných ročně by bylo indikováno k operačnímu řešení, které však pro komorbidity nejsou schopni podstoupit. Tyto nemocné s úspěchem ošetřujeme antibiotickou plombáží. Nemocné po dimisi sledujeme pravidelně v Ambulanci pleurálních komplikací naší kliniky. Z celkového počtu takto ošetřených pacientů (39) jsme recidivu onemocnění zaznamenali pouze jedenkrát.

Antibiotická plombáž perzistující reziduální empyémové dutiny se jeví jako vhodná metoda umožňující sanaci chronického hrudního empyému u nemocných, kteří v důsledku komorbidit nejsou schopni podstoupit operační řešení.

## Literatura

Charagoolo, F., Trachiotis, G., Wolfe, A. et al. Pleural space irrigation and modified clagett procedure for the treatment of early postpneumectomy empyema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116, 6: 943–948, 1998.



**POMOCNÍK** alergologa a klinického imunologa  
[http://www.geum.org/pa\\_zakli.htm](http://www.geum.org/pa_zakli.htm)



## Chirurgická léčba pozdních následků hrudního empyému

Vladislav Hytych<sup>1</sup>, Pavel Horažďovský<sup>1</sup>, Alice Vernerová<sup>1</sup>, Václava Bártů<sup>2</sup>, Martina Vašáková<sup>2</sup>, Pavla Žáčková<sup>2</sup>, Zdeněk Konopa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chirurgická klinika 1. LF UK a FTNsP, Praha; <sup>2</sup>Pneumologická klinika 1. LF UK a FTNsP, Praha

### Úvod

Hrudní empyém definujeme jako nahromadění hnisu v pleurální dutině. Je charakterizovaný přítomností zánětlivého exsudátu a buněk v pleurální dutině. Nejčastěji vzniká z nekomplikovaného pleurálního výpotku, který progreduje a má výraznou tendenci k tvorbě sept (Hoyos et Sundaresan 2002; IPEG 2002; Michelson 2004). Onemocnění může být komplikováno bronchopleurální nebo vzácněji pleurokutánní píštělí (Raveenthiran 2005).

### Historie

První popis poranění hrudníku a jeho léčbu nacházíme v Homérově Illiadě. Již Hippokrates používal při léčbě empyému hrudníku otevřenou drenáž (Hoyos et Sundaresan 2002; IPEG 2002; Khan et al. 2004). Francouzský lékař Guy de Chauliac ve 14. století navrhl metodu vkládání tamponů do otevřených ran hrudníku. Hrudní drenáž se sběrnou lahví zavedl Büllau.

### Etiologie

Hrudní empyém není primárním onemocněním, ale vždy následkem jiného onemocnění orgánů dutiny hrudní či nejbližšího okolí. Mezi primární chorobné procesy patří zejména (Banga et al. 2004; Hoyos et Sundaresan 2002; IPEG 2002; Michelson 2004; Raveenthiran 2005):

- **Zánětlivé onemocnění plicé** – pneumonie, bronchiektázie, plicní absces, infikovaná plicní cista, pneumonitida za uzavěrem bronchu cizím tělesem nebo nádorem.
- **Infekce hrudníku, krku a břicha** – zánětlivé onemocnění mediastina a krku, ruptura jícnu, plicní tuberkulóza (Banga et al. 2004; Raveenthiran 2005), infekce hrudní stěny, páteře nebo mediastinálních uzlin, subfrenické a parakolické abscesy či jiná zánětlivá onemocnění dutiny břišní.
- **Poranění hrudníku** – otevřená i zavřená poranění stěny hrudní, plic a velkých dýchacích cest.
- **Iatrogenní empyém** – po hrudních punkcích, drenážích pleurální dutiny a zejména po nitrohrudních operacích.
- **Postpneumonektomický empyém** – vzniká ve 2–13 % bezprostředně po pneumonektomii, v 50 % případů je spojena s rozpadem sutury bronchu a vznikem bronchopleurální píštěle.
- **Bronchopleurální a parenchymová píštěl** – příčinou je nekro-

tizující infekce, ruptura subpleurální buly, poranění či dehiscence sutury bronchu apod. (Hoyos et Sundaresan 2002; Michelson 2004; Raveenthiran 2005).

### Klasifikace

The American Thoracic Society (1962) dělí pleurální zánětlivé exsudáty do tří stadií (Hoyos et Sundaresan 2002; IPEG 2002; Michelson 2004; Raveenthiran 2005).

- **Exsudativní fáze** – vzniká jako reakce na pneumonii.
- **Fibrinopurulentní fáze** – je charakterizovaná průnikem bakterií do pleurální tekutiny, vzestupem leukocytů a LDH a poklesem pH.
- **Chronický empyém** – tvorba pachypleury, která omezuje správné rozvíjení plicního parenchymu.

### Patofyziologie

V exsudativní fázi se zvyšuje permeabilita mesoteliálního povrchu pleury, která umožní průnik krevních bílkovin do pleurální dutiny s následným přesunem tekutiny. Exsudát v I. stádiu je bohatý na bílkoviny, chudý na neutrofilů, má vyšší pH a obsah glukózy, neobsahuje bakterie (Hoyos et Sundaresan 2002; IPEG 2002; Michelson 2004; Raveenthiran 2005).

Ve stádiu fibrinopurulentním dochází k přesunu neutrofilů a ostatních buněk zánětu do pleurální dutiny, objevují se bakterie, leukocyty, bílkoviny a zánětlivý mediátor v pleurální dutině. Není-li provedena drenáž, není možné ani při adekvátní antibiotické léčbě potlačit infekční proces (Hoyos et Sundaresan 2002; IPEG 2002; Michelson 2004; Raveenthiran 2005).

V dalším vývoji se ukládá fibrin na vnitřní ploše pleury a vytváří septa, která na jedné straně brání rozšíření infekce do celé pleurální dutiny, na druhé straně znemožňují léčbu jednoduchou hrudní drenáží (Grewal et al. 1999; Hoyos et Sundaresan 2002; IPEG 2002; Michelson 2004).

Při nedostatečné nebo nesprávné léčbě se rozvíjí chronický empyém (Hoyos et Sundaresan 2002; Michelson 2004; Suzuki et al. 2001).

Postupující fibrotizace vytváří na povrchu postižené plicé rigidní membránu, která brání pohybu a rozvíjení plicé. Vzniká dutina, ve které se udržuje infekce, a jejíž ošetření vyžaduje dekortikaci (Hoyos et Sundaresan 2002; IPEG 2002; Michelson 2004; Raveenthiran 2005; Ris et Kruger 2006).

## Mikrobiologie

Před érou antibiotik byly nejčastějším kultivačním nálezem *Streptococcus pneumoniae* a hemolytické streptokoky (Chen et al. 2000; Banga et al. 2004; Grewal et al. 1999; Hoyos et Sundaresan 2002; IPEG 2002; Michelson 2004).

V dnešní době jsou z pleurálních výpotků izolovány smíšené kultury anaerobních a aerobních bakterií. Mikrobiologický průkaz vyvolávajícího agens se pohybuje v rozmezí 35–60 %.

*Mycobacterium tuberculosis* bylo nejčastější příčinou hrudního empyému do 60. let minulého století v Evropě a USA. V současné době zůstává tuberkulózní empyém problémem v Asii a Africe (Banga et al. 2004; Hoyos et Sundaresan 2002; Raveenthiran 2005).

## Klinický obraz

V popředí je pleurální bolest, nejčastěji lokalizovaná pod lopatkou, tlak na hrudi, febrilie, tachykardie, tachypnoe, dušnost a produktivní kašel. Průběh může být dramatický s obrazem sepse až septického šoku. Dominují dechové obtíže, oběhová nestabilita a příznaky sepse. Pacienti se potí, jsou schvácení a zaujímají polohu na boku na postižené straně. Subakutní průběh je spojený s úbytkem hmotnosti, anemizací a chronickým produktivním kašlem (Grewal et al. 1999; Hoyos et Sundaresan 2002; IPEG 2002; Michelson 2004; Raveenthiran 2005).

## Diagnostika

- **Fyzikální vyšetření** – zkrácený poklep, oslabené dýchání, oslabený fremitus pectoralis a bronchofonie (Hoyos et Sundaresan 2002; Michelson 2004).
- **Přehledný snímek plic** – zastření zevního kostofrenického úhlu až celého hemitoraxu (Grewal et al. 1999; Hoyos et Sundaresan 2002; IPEG 2002; Michelson 2004; Raveenthiran 2005).
- **Bočný snímek plic** – je naprosto nezbytný (Grewal et al. 1999; Hoyos et Sundaresan 2002; IPEG 2002; Michelson 2004; Raveenthiran 2005).
- **Výpočetní tomografie (CT) hrudníku a mediastina** – indikujeme vždy s vyšetřením přilehlé části krku a dutiny břišní (Grewal et al. 1999; Hoyos et Sundaresan 2002; IPEG 2002; Michelson 2004; Raveenthiran 2005).
- **Sonografie** – umožňuje určit místo punkce a drenáže hrudní, vyšetřujeme standardně dutinu břišní (Grewal et al. 1999; Hoyos et Sundaresan 2002; IPEG 2002; Michelson 2004).
- **Bronchoskopie** – vyšetření bronchiálního stromu k odhalení cizího tělesa, tumoru a bronchopleurální píštěle (Hoyos et Sundaresan 2002; IPEG 2002; Michelson 2004).
- **Pleurální punkce** – provádíme vždy v místním znecitlivění při horním okraji žebra. Pleurální punktát vyšetřujeme bio-

chemicky, cytologicky, mikrobiologicky, vyšetření MTD provádíme standardně (Chen et al. 2000; Banga et al. 2004; Grewal et al. 1999; Hoyos et Sundaresan 2002; IPEG 2002; Michelson 2004; Raveenthiran 2005).

## Léčba

Léčba empyému závisí na příčině vzniku, stádiu onemocnění a celkovém stavu nemocného. Zásadní pro další vývoj má včasné a cílené celkové podání antibiotik a popřípadě antituberkulotik (Chen et al. 2000; Banga et al. 2004; Grewal et al. 1999; Hoyos et Sundaresan 2002; IPEG 2002; Khan et al. 2004; Michelson 2004; Raveenthiran 2005). V terapii empyému je nezastupitelná chirurgická léčba k evakuaci hnisavého výpotku:

1. **Punkce pleurální dutiny** – místo torakocentézy určujeme pomocí RTG, sonografie, CT vyšetření. Tekutinu odebíráme na biochemické, cytologické a mikrobiologické vyšetření (Chen et al. 2000; Banga et al. 2004; Grewal et al. 1999; Hoyos et Sundaresan 2002; IPEG 2002; Khan et al. 2004; Michelson 2004; Raveenthiran 2005). Pouze v počátcích onemocnění je možno provést kurativní punkci (Hoyos et Sundaresan 2002).
2. **Drenáž pleurální dutiny** – je nejčastější a základní výkon u empyému. Nejprve provedeme hrudní punkci a potom zavádíme silný drén 28 – 32Ch, aby odvedl i hustý hnis. Drén napojujeme pod vodní hladinu [Büllau 1878] (Chen et al. 2000; Banga et al. 2004; Grewal et al. 1999; Hoyos et Sundaresan 2002; IPEG 2002; Khan et al. 2004; Michelson 2004; Raveenthiran 2005; Ris et Kruger 2006; Suzuki et al. 2001).
3. **Drenáž s resekcí žebra** – v celkové anestezii resekujeme asi 5 cm úsek žebra a prstem se snažíme septa rozrušit [Osler 1901]. Zavádíme silný hrudní drén (Michelson 2004).
4. **Débridement** – po zavedení hrudního drénu vyplachujeme pleurální dutinu antiseptikem, naředíme hnis a snažíme se o debacilizaci pleurální dutiny (Michelson 2004).
5. **Fibrinolýza** – drénem aplikujeme streptokinázu, urokinázu [Tillet, Sherry 1949]. Rušíme fibrinová septa, naředíme hnis, který potom odstraňujeme výplachy (Banga et al. 2004; Grewal et al. 1999; Hoyos et Sundaresan 2002; Raveenthiran 2005).
6. **Pleurostomie** – otevřená drenáž dutiny. Resekueme jedno nebo dvě žebra na spodině empyémové dutiny a otvorem ve stěně hrudní vkládáme do dutiny roušky a longety nasáklé antiseptiky [Guy de Chauliac 14. stol., Eloesser 1935] (Hoyos et Sundaresan 2002; Michelson 2004).
7. **Dekortikace a pleurektomie** – odstraňujeme empyémovou membránu separací od povrchu plic a společně s parietální pleurou od fascia endothoracica (Ris et Kruger 2006).
8. **Empyéektomie** – u malých zbytkových empyémových vaků je možno se pokusit o odstranění ložiska in toto.
9. **Torakoplastika** – po subperiostální resekcii žeber propadává stě-

# KAZUISTIKY V ALERGOLOGII, PNEUMOLOGII A ORL

na hrudní, zmenšuje se objem hrudníku a dochází k obliteraci empyémové dutiny [Cérenvillem 1886] (Khan et al. 2004).

## Závěr

Hrudní empyém je závažné onemocnění, které vyžaduje neodkladný aktivní přístup jak v diagnostice tak v terapii. Cílené podání vysokých dávek antibiotik a aktivní chirurgický výkon je nezbytný.

Pozdní stádia a následky hrudního empyému vyžadují provedení dekortikace a pleurektomie častěji cestou torakotomie než VATS. Jako poslední možnost chirurgické léčby připadá stále v úvahu torakoplastika.

Ve sdělení autoři uvádějí příklady operační techniky a taktiky provedení dekortikace a pleurektomie.

## Literatura

Banga, A., Khilnani, G. C., Sharma, S. K. et al. A study of empyema thoracis and role of intrapleural streptokinase in its management. *BMC Infect Dis* 29, 4: 19, 2004.

Grewal, H., Jackson, R. J., Wagner, C. W., Smith, S. D. Early video-assisted thoracic surgery in the management of empyema. *Pediatrics* 103, 5: e63, 1999.

Hoyos, A., Sundaresan, S. Thoracic empyema. *Surg Clin North Am* 82, 3: 643–671, 2002.

Chen, K., Hsueh, P. R., Liaw, Y. S. et al. A 10-year experience with bacteriology of acute thoracic empyema: emphasis on *Klebsiella pneumoniae* in patients with diabetes mellitus. *Chest* 117, 6: 1685–1689, 2000.

IPEG Guidelines Committee: Guidelines for Surgical Treatment of Empyema and Related Pleural Diseases. Los Angeles: IPEG Executive Committee, 2002. ([www.ipeg.org](http://www.ipeg.org)) (IPEG 2002)

Khan, M. Z., Javaid, A., Shah, M. K. Pleural biopsy in empyema thoracis patients: Is it a useful diagnosis tool? *Journal of Postgraduate Medical Institute (Peshawar)* 18, 2: 210–213, 2004.

Michelson, P. H. Empyema. *eMedicine.com*, 2004. ([www.emedicine.com](http://www.emedicine.com))

Raveenthiran, V. Empyema thoracis: Controversies and technical hits. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons* 10, 3: 191–194, 2005.

Ris, H. B., Kruger, T. Video-assisted thoracoscopic surgery and open decortication for pleural empyema. *Multimedia Manual of Cardiothoracic Surgery (MMCTS)* 273, 2006.

Suzuki, T., Kitami, A., Suzuki, S. Video-assisted thoracoscopic sterilization for exacerbation of chronic empyema thoracis. *Chest* 119, 1: 277–280, 2001.

# Novinky v patogenezi, diagnostice a léčbě idiopatické plicní fibrózy

Martina Vašáková, Jan Anton, Martina Šterclová

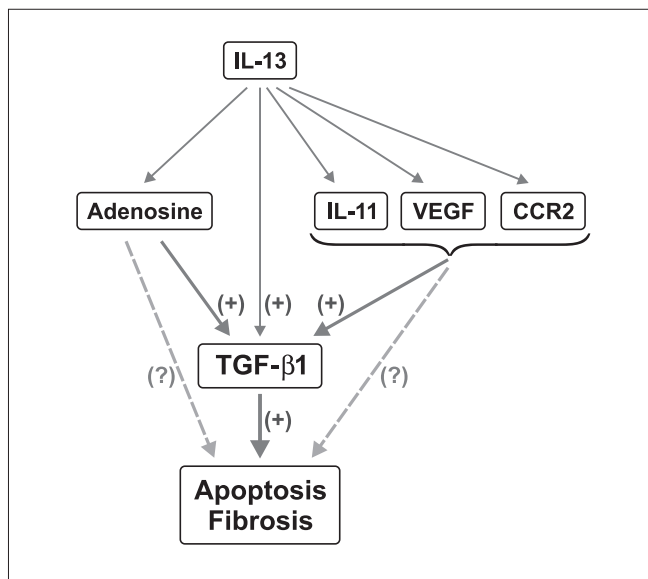
*Pneumologická klinika 1. LF UK a FTNsP, Praha*

Idiopatická plicní fibróza (IPF, histologicky odpovídá obvyklému typu – UIP) patří do širší skupiny idiopatických intersticiálních pneumonií (IIP), kterých je sedm a liší se kromě histologického, také radiologickým obrazem a hlavně prognózou (viz tabulka). IPF je prognosticky nejzávažnější skupinou IIP.

V etiopatogenezi IPF se velmi pravděpodobně uplatňuje vystupňovaná apoptóza epiteliálních buněk způsobená nejasnou exogenní nebo endogenní noxou, naopak fibroblasty jsou u IPF k apoptóze rezistentní a dochází tak k nekontrolovatelné fibroprodukcí a postupné devastaci funkční plicní tkáně. V celém procesu hraje velmi pravděpodobně roli nerovnováha spektra cytokinů, s převahou cytokinů  $T_H2$  typu a TGF-beta (viz obrázek).

Stran radiologického obrazu IPF, zobrazení vysoce rozlišující výpočetní tomografií (HRCT) má 90% specifitu a 79% sensitivitu (Raghu 1999). Typické pro IPF je subpleurální postižení s maximem bazálně, jemné retikulace až honey-combing, nejsou přítomny noduly, peribronchiální postižení ani rozsáhlá mediastinální adenopatie, není převaha opacit mléčného skla (GGO). Pro účel porovnávání stupně postižení plic v HRCT obraze v čase u jednoho pacienta a mezi pacienty navzájem byla zavedena kvantifikace po-

Obr.: Působení mediátorů apoptózy a fibrogenese u IPF



Obrázek z archivu autorů

stížení pomocí tzv. skórovacích systémů. HRCT intersticiální a alveolární skóre popisuje rozsah intersticiálních (fibrózních) a alveolárních (GGO) změn v definovaných HRCT řezech v procentech postižené tkáně.

Co se týče bronchoalveolární laváže (BAL), u IPF jsou v tekutině získané BAL (BALTe) zvýšené polymorfonukleáry a eozinofily, což svědčí pro fibrotizující proces. Vyšší příměs lymfocytů značí lepší prognózu a může také zpochybnit diagnózu IPF ve prospěch benignějších forem IIP (NSIP, chronická EAA). BALTe z různých laloků se může lišit, proto je dnes doporučeno provádět BAL z té oblasti plic, kde jsou změny maximální.

Problematika histologické podpory diagnózy IPF je stále aktuální. Někteří autoři soudí, že stačí transbronchiální biopsií neprokázat jinou diagnózu, pokud jsou jinak typické známky IPF dle HRCT, klinického obrazu a BAL. V poslední době ale je spíše propagována idea histologické podpory diagnózy a syntéza obrazu klinického, radiologického a histopatologického ke stanovení diagnózy IIP s co největší věrností.

Před chirurgickou plicní biopsií je třeba ale bedlivě zvážit klinický stav nemocného ( $DL_{CO} < 50\%$  – mortalita biopsie 11 %) a jeho věk. Biopsii není vhodné provádět v situaci tzv. akutní exacerbace (AE) IPF, kdy je spojena až s 30% mortalitou (mimo AE IPF 3% mortalita). Histopatologicky je IPF charakterizována denzní fibrózou s obrazem tzv. honey-combing a fibroblastickými fokusy, jejichž četnost souvisí s prognózou onemocnění.

Nově uznanou podjednotkou IPF je IPF s emfyzémem (CPFE syndrom). Postižení se rekrutují z kuřáků a bývalých kuřáků. Onemocnění je charakterizováno klinicky kromě progredující dušnosti i kašlem s expektorací, v objektivním nálezu se můžeme setkat s paličkovitými prsty a s poslechovým nálezem krepitu, který však bývá spojen i s pískoty. Po funkční stránce bývá FVC a poměr  $FEV_1/FVC$  obvykle v normě, TLC kolem 80 % NH, a bývá snížena difúzní kapacita ( $K_{CO} < 46\%$ ).

V HRCT obraze dominuje centrilobulární a paraseptální emfyzém s bulami a fibróza s obrazem honey-combing a bronchiektaziemi, můžeme se setkat i s GGO. Histologický obraz odpovídá kombinaci emfyzému a obvyklé intersticiální pneumonitidy (UIP). Plicní hypertenze je špatným prognostickým faktorem. Celkově je střední doba přežití pacientů s CPFE delší (6,1 roku) než s izolovanou formou IPF (2,5–3 roky). Patogeneticky zřejmě hraje roli patologicky

vystupňovaná produkce cytokinů  $T_H1$  i  $T_H2$  spektra vyvolaná IL-18 (transgenní myši zvýšeně produkující IL-18 mají zvýšenou produkci IFN-gamma, IL-5 a IL-13 a klinicky fenotyp CPFE).

Třicet procent pacientů s IPF má v průběhu onemocnění AE, kdy patogeneticky dochází k akutním zánětlivým změnám v lépe prokrvených, tj. původně méně postižených partiích plic, které se podílely větší měrou na ventilaci než fibrotické úseky. Tím klinicky dochází k výrazné progresi dušnosti a progredující hypoxémii s obrazem nových GGO na HRCT. AE je častější u neléčených pacientů v placebo ramenech studie s IFN-gamma a N-acetylcysteinem (NAC) a postihuje hlavně pacienty s pokročilou IPF. Dobrým markerem AE je KL-6/MUC 1, který je produkován alveolárním epitelem (váže sialyl Lewis a SP-D), hladiny tohoto markeru v průběhu IPF kolísají, lze se proto domnívat, že onemocnění prochází četnými subklinickými AE.

Pro léčbu IPF je posledním platným doporučením konsenzus ATS/ERS z roku 2000, který doporučuje kombinaci kortikoidů a imunosupresiv, azathioprinu nebo cyklofosfamidu. Metaanalýza dostupných studií zabývajících se léčbou IPF (Cochrane 1966–2003) však neprokázala profit z doposud používaných léčebných modalit. Zpočátku slibná studie s IFN-gamma, který vykazoval pozitivní efekt na délku přežití, v dalším průběhu zklamala, další analýzy prokazují pouze zlepšení FVC v léčené skupině, bez efektu na přežití, neměl by se proto paušálně léčebně užívat. Dosavadní studie s bosentanem ukazují, že profit má pouze ta podskupina pacientů, která podstoupila plicní biopsii a která má na HRCT menší rozsah voštiny.

Jediná léčba, která je toho času doporučována a dle dosavadních studií snižuje pokles plicních funkcí, je kombinace NAC v denní dávce 1 800 mg s prednisonem 0,5 mg/kg/den a azathioprinem 2,5 mg/kg/den.

Do roku 2000 doposud nejsou důkazy o účinné léčbě IPF, od roku 2000 probíhají průkazné studie (bosentan, IFN-gamma, rapamycin, signální cesty, biofarmaka). V léčbě AE IPF jsou doporučena antibiotika, pokud před zhoršením předcházela infekce, dále pak i. v. methylprednisolon v pulsu (1 000 mg) a SMX/TMP jako prevence sekundární infekce. Zkoušen je sivelestat (Elaspol), inhibitor neutrofilní elastázy, původně indikován na akutní plicní poranění (ALI) spojené se systémovou zánětlivou odpovědí organismu (SIRS), dále pak adsorpce aktivovaných leukocytů hemoperfúzí kolonou s Polymyxinem B, lecitinizovaná SOD, která neutralizuje volné  $O_2$  radikály a inhalace  $H_2$  jako antioxidantu proti OH- skupinám.

Prognosticky snížení FVC o více než 10 % za 6 měsíců předpovídá mortalitu u pacientů s IPF; znamená třikrát větší riziko úmrtí.

## Tabulka: Dělení IIP dle histologického obrazu

(Do roku 2000 nejsou důkazy o účinné léčbě IPF, od roku 2000 probíhají průkazné studie; t.č. studie s bosentanem, IFN-gamma, rapamycinem, signální cesty, biofarmaka)

Dělení idiopatických intersticiálních pneumonií
Usual interstitial pneumonia (UIP)
Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)
Organising pneumonia (OP)*
Diffuse alveolar damage (DAD)
Desquamative interstitial pneumonia (DIP)**
Respiratory bronchiolitis (RB)
Lymphocytic interstitial pneumonia (LIP)

## Literatura

- Cottin, V., Nunes, H., Brillet, P. Y. et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 26, 4: 586–593, 2005.
- Flaherty, K. R., King, T. E., Raghu, G. et al. Idiopathic interstitial pneumonia. What is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 170, 8: 904–910, 2004.
- King jr., T. E. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 172, 3: 268–279, 2005.
- Leslie, K. O. Historical perspective. A pathologic approach to the classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 128, 5, Suppl.1: S513–S519, 2005.
- Raghu, G., Margeto, Y. N., Lockhart, D. et al. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. *Chest* 116, 5: 1168–1174, 1999.

## Význam spiroergometrie u pacientů s IIP

Jan Chlumský, Markéta Bláhová, Jan Anton, Jan Pavlíček,  
Martina Vašáková

*Pneumologická klinika, 1. LF UK a Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha  
Radiodiagnostické oddělení, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha*

Většina pacientů s IPF vykazuje charakteristické patofyziologické abnormality, které vycházejí ze snížené plicní poddajnosti a posunu statické křivky závislosti transpulmonálního tlaku na objemu plic doprava a dolů (obrázek č. 1). Následkem toho jsou typicky sníženy statické plicní objemy a kapacity. Vitální kapacita (VC) bývá redukována větší měrou, než celková plicní kapacita (TLC) a funkční reziduální kapacita (FRC).

Transferfaktor ( $TL_{CO}$ ) bývá u těchto nemocných snížen více, než plicní objem, na kterém je měřen.  $TL_{CO}$  bývá nižší u pacientů s IPF ve srovnání s těmi, kteří mají jiná intersticiální plicní onemocnění navzdory podobným plicním objemům, na kterých je měřen.

Pacienti s IPF vykazují charakteristické poruchy oxygenace krve, zejména pokles parciálního tlaku v arteriální krvi ( $PaO_2$ ) a zvýšení alveolo-arteriálního gradientu pro kyslík ( $P(A-a)O_2$ ). Abnormality výměny plynů jsou charakteristicky výraznější (nebo se objevují) při tělesné zátěži. Podobně jako v případě transferfaktoru je nejvýraznější zvýšení  $P(A-a)O_2$  u pacientů s IPF ve srovnání s jinými intersticiálními plicními procesy. Navíc vzestup gradientu  $P(A-a)O_2$  je předurčen hodnotou  $TL_{CO}$ .

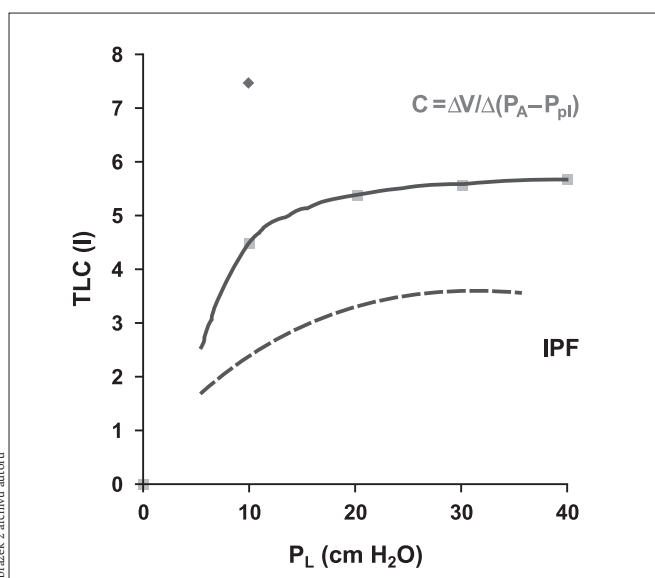
Spiroergometrie prokazuje, kromě výše zmínovaných abnormalit výměny plynů, ventilační limitaci s patrným vzestupem minutové

ventilace ( $V_E$ ) převážně na úkor dechové frekvence (obrázek č. 2), snížení vrcholové spotřeby kyslíku ( $peakVO_2$ ) a sklonu k nárůstu spotřeby kyslíku ( $slope VO_2$ ) odpovídající poruše cirkulace v malém oběhu, a mnohé další abnormality.

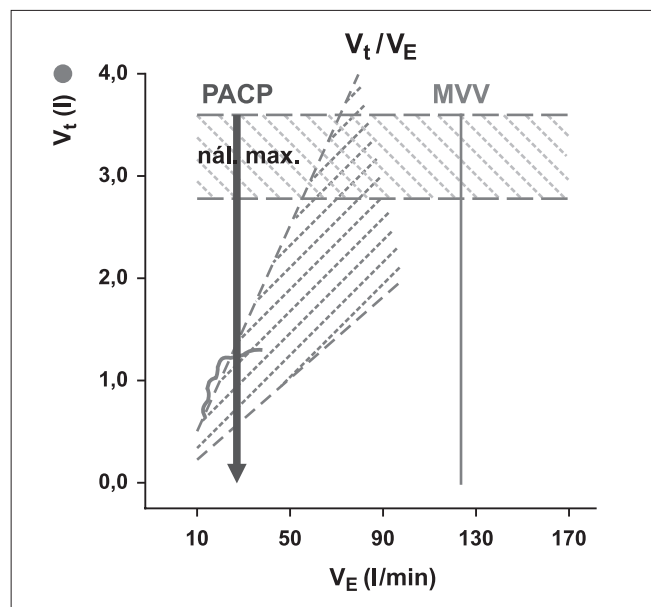
V našem pilotním souboru jsme se pokusili hodnotit vztah fyziologických parametrů měřených v průběhu spiroergometrie s klidovými hodnotami plicních funkcí a typem a stupněm postižení plicního parenchymu při HRCT vyšetření plic. Rovněž jsme se snažili najít souvislost těchto parametrů s prognózou onemocnění. Soubor tvořilo 20 pacientů s různými formami morfologicky verifikovaných IIP (4 pacienti: IPF, 12 pacientů: NSIP, 4 pacienti: chronická exogenní alergická alveolitida) s různou tíží funkčního postižení. Dvanáct pacientů v průběhu sledování zemřelo nebo bylo indikováno k zařazení na čekací listinu k transplantaci plic.

Při hodnocení rozdílů mezi zemřelými pacienty a těmi, kteří doposud přežívají, byly shledány pouze 2 parametry, kterými se pacienti při vstupním vyšetření lišili: intersticiální (HRCT) skóre ( $p=0,0047$ ) a hodnota  $pO_2$  na vrcholu fyzické zátěže ( $p=0,0093$ ). Mezi ostatní parametry, jejichž prognostická diskriminace se blížila statické významnosti, byly  $TL_{CO}$  a  $p(A-a)O_2$  na vrcholu zátěže.

Obr. č. 1: Schematické znázornění statických křivek závislosti tlaku a objemu u zdravého jedince (plná čára) a pacienta s IPF (přerušovaná čára)



Obr. č. 2: Nedostatečný vzestup dechového objemu ( $V_t$ ) v průběhu spiroergometrie u pacienta s IPF



Tabulka: Základní údaje o pacientech

	průměr	SD
počet pacientů	20	
pohlaví (m/ž)	13/7	
věk (roky)	56,8	13,5
IVC (% normy)	72,1	22,4
TLC (% normy)	71,3	16,2
TL <sub>CO</sub> (% normy)	49,2	18,0

Vyjádření vrcholové zátěže ve watttech nebo spotřebě kyslíku (vztaženo k normě) nevykazovalo žádný smysluplný vztah s výjimkou závislosti těchto parametrů mezi sebou. TL<sub>CO</sub> (% normy) vykazoval významnou souvislost s hodnotami oxygenace (pO<sub>2</sub> i p(A-a)O<sub>2</sub>) v klidu i na vrcholu zátěže. Intersticiální (HRCT) skóre vykazovalo vztah k poruše oxygenace na vrcholu zátěže, kdežto alveolární skóre k poruše oxygenace v klidu.

Předběžné výsledky naší studie ukázaly na možnost poměrně úzké souvislosti typu a míry postižení plicního parenchymu s funkčními parametry hodnotícími limitaci přestupu kyslíku přes alveolokapilární membránu, přičemž radiologické i funkční hodnocení zřejmě má podobnou předpovědní hodnotu pro tyto pacienty.

## Multidisciplinární přístup k diagnostice intersticiálních plicních procesů: Histopatologické aspekty

Radoslav Matěj, Jana Vedralová, Věra Dorazilová, František Koukolík

*Oddělení patologie a molekulární medicíny, Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou, Praha*

Difuzní onemocnění plicního parenchymu (DPLD) zahrnují více než 200 různých syndromů s postižením prostoru mezi bazální membránou epitelové výstelky alveolů a endoteliemi cév. Ty lze dle současných poznatků rozdělit do čtyř základních skupin. První skupinu tvoří DPLD se známou etiologií (např. asociované se systémovým onemocněním pojiva, polékové, asociované s expozicí látek z okolního prostředí atd.). Do druhé skupiny patří granulomatózní procesy (např. sarkoidóza) a třetí skupina je reprezentována neobvyklými DPLD s dobře definovaným klinicko-patologickým korelátem (např. lymfangioleiomyomatóza, plicní histiocytóza z Langerhansových buněk, eosinofilní pneumonie či nádorové postižení). Idiopatické intersticiální pneumonie (IIP) představující čtvrtou skupinu jsou velmi heterogenní sestavou difuzních onemocnění plicního parenchymu neznámé etiologie, které jsou charakterizovány proměnným zastoupením zánětlivých změn a fibrotizace v histopatologickém obraze.

Nomenklaturní chaos v dělení IPP daný vývojem různých klasifikačních schémat již od prvního rozdělení Liebowem v roce 1969 se pokusila zmírnit mezinárodní konsenzuální konference American Thoracic Society (ATS) a European Respiratory Society (ERS), jejíž výsledky byly publikovány v roce 2002. Zásadním doporučením při diferenciaci diagnostické rozvaze je multidisciplinární přístup. Diagnostika se má opírat o výsledky klinického vyšetření, imunologic-

ko a biochemických laboratorních parametrů, radiologické vyšetření (zejména výpočetní tomografie s vysokým rozlišením – HRCT) a histopatologický nálezný v plicní tkáni. Na základě tohoto konsenzu je v současné době rozeznáváno sedm základních entit spadajících mezi IIP (viz tabulka č. 1). Další zásadní tezí tohoto mezinárodního panelu je, že stanovení správné diagnózy IIP je dynamický proces, během kterého se může zařazení jednotlivých entit měnit v závislosti na nových poznacích, vývoji obrazu onemocnění a klinických symptomů nemocného. V současné době může být stanovena diagnóza IIP s vysokou pravděpodobností i bez provedení chirurgické plicní biopsie při splnění velkých a malých kritérií, ve kterých je obsaženo histopatologické vyšetření transbronchiální biopsie. I přes snahu maximálně konzervativního a neinvazivního přístupu k pacientům postiženým IIP stále zůstává histopatologické vyšetření chirurgické plicní biopsie „zlatým standardem“ diferenciaci diagnostického postupu.

Úlohou morfologického vyšetření je objektivně zhodnotit změny v odebrané tkáni, která je získána buď metodou šetrné avšak jen málo reprezentativní transbronchiální biopsie a/nebo cestou chirurgické plicní biopsie. Transbronchiální biopsii lze užít zejména k vyloučení možných příčin DPLD z prvních tří skupin dělení (zejména nádorových či granulomatózních změn). Diagnostickou výtěžnost této metodiky při rozlišování IIP značně omezuje roz-

sah odebrané tkáně a nemožnost posouzení periferněji uložených úseků plicního parenchymu (viz tabulka č. 2). Provedení a následné histopatologické vyhodnocení chirurgické plicní biopsie je zásadní v případech odlišení obvyklé intersticiální pneumonie (UIP) a různých forem nespecifické intersticiální pneumonie (NSIP) vzhledem k prognóze a jen omezeným možnostem léčby UIP. Určující histopatologické znaky jsou shrnuty v tabulce č. 3. Avšak i v případě, že je provedena chirurgická plicní biopsie, nemusí být stanovení diagnózy správné. Možností radiologicko-patologického rozporu je několik a všechny musí být při cílení a odběru vzorků cestou chirurgické plicní biopsie minimalizovány s ohledem na prognózu pacientů. Vzhledem k možnému prolínání obrazů různých jednotek IIP je třeba cílit odběr vzorku na oblasti s jednoznačným postižením na HRCT. Vzorků je zapotřebí též odebírat větší počet z různých laloků, protože histopatologicky odlišitelné změny ve smyslu zejména UIP a NSIP se mohou vyskytovat proměnně, různě intenzivně a mohou se vzájemně kombinovat dokonce i s obrazem ostatních typů IIP. Radiologicko-histopatologické korelace IIP jsou trvale předmětem studií s více než kontroverzními výsledky. I zkušení patologové často diagnostikují stejné pozorování odlišně. V retrospektivních analýzách i při hodnocení experty v plicní histopatologii byla nalezena významná míra diagnostické neshody zejména v určení NSIP, která v Nicholsonově práci dosáhla až

Tab. č. 1: Histologické a klinické členění IIP dle ATS/ERS (upraveno dle ATS/ERS 2002)

histopatologický obraz	klinicko-radiologicko-patologická diagnóza
UIP	IPF (idiopatická plicní fibróza) CFA (kryptogenní fibrotizující alveolitida)
NSIP – forma fibrotická – forma celulární	NSIP (provizorní diagnóza)
OP (organizující se pneumonie)	COP (kryptogenní OP)
DAD (difusní alveolární destrukce)	AIP (akutní intersticiální pneumonie)
RB (respirační bronchiolitis)	RB-ILD (RB-intersticiální plicní nemoc)
DIP (deskvamativní intersticiální pneumonie)	DIP
LIP (lymfocytární intersticiální pneumonie)	LIP

Tab. č. 2: Pravděpodobnost stanovení diagnózy DLDP (upraveno dle Leslie 2005)

jednotka	transbronchiální biopsie	chirurgická plicní biopsie
granulomatózní onemocnění	často	často
maligní nádory/šíření v lymfaticích	často	často
DAD (různé povahy)	často	často
některé infekce	často	často
alveolární lipoproteinóza	často	často
eosinofilní pneumonie	často	často
vaskulitidy	někdy	často
plicní amyloidóza	někdy	často
plicní histiocytóza z Langerhansových buněk	někdy	často
plicní lymfangioleiomyomatóza	někdy	často
RB/RBILD/DIP	prakticky nikdy	často
UIP/NSIP/COP/LIP	prakticky nikdy	často
onemocnění malých dýchacích cest	prakticky nikdy	často
plicní hypertenze	prakticky nikdy	často

## KAZUISTIKY V ALERGOLOGII, PNEUMOLOGII A ORL

Tab. č. 3: Základní histopatologické znaky UIP a NSIP (upraveno dle Corrin 2006)

UIP	buněčná NSIP	fibrotická NSIP
<b>Hlavní znaky</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>– ložiskové („patchy“) postižení parenchymu</li> <li>– subpleurální/paraseptální predominance postižení</li> <li>– fibróza vede k poruše architektury plicního parenchymu</li> <li>– obraz tzv. voštinové plíce</li> <li>– fibroblastická ložiska přiléhají k oblastem vyvinuté fibrotizace</li> <li>– mírná chronická zánětlivá lymfoplasmocelulární celulizace</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– difusní postižení parenchymu</li> <li>– mírná chronická zánětlivá lymfoplasmocelulární celulizace</li> <li>– relativní zachování architektury plicního parenchymu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– difusní postižení parenchymu</li> <li>– mírná chronická zánětlivá lymfoplasmocelulární celulizace</li> <li>– mírná porucha architektury plicního parenchymu</li> <li>– kolísavý stupeň intersticiální fibrotizace</li> <li>– fibroblastická ložiska přiléhající k oblastem vyvinuté fibrotizace chybí nebo jsou jednotlivé</li> </ul>
<b>Vedlejší (sekundární) znaky</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>– akumulace alveolárních makrofágů</li> <li>– folikulární hyperplázie</li> <li>– zbytnění hladké svaloviny</li> <li>– endarteritis</li> <li>– akumulace neutrofilních granulocytů v alveolech</li> <li>– bronchiolární, kostní, tuková či squamocelulární metaplázie</li> <li>– mírná pleuritida a fibrotizace pleury</li> <li>– cholesterolové hlatě</li> <li>– subpleurální bubliny („blebs“)</li> <li>– místy výrazná akumulace eosinofilních granulocytů</li> <li>– fokální akumulace fibrinu v alveolech</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– jen mírná akumulace alveolárních makrofágů</li> <li>– folikulární hyperplázie</li> <li>– obraz OP</li> <li>– peribronchiální fibrotizace</li> <li>– mírná chronická pleuritida</li> <li>– hyperplázie pneumocytů II. typu</li> <li>– fokální akumulace fibrinu v alveolech</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– akumulace alveolárních makrofágů</li> <li>– folikulární hyperplázie</li> <li>– obraz OP</li> <li>– zbytnění hladké svaloviny (mírnější než u UIP)</li> <li>– endarteritis</li> <li>– bronchiolární, kostní, tuková či squamocelulární metaplázie (mírnější než u UIP)</li> <li>– mírná pleuritida a fibrotizace pleury</li> <li>– hyperplázie pneumocytů II. typu</li> <li>– fokální akumulace fibrinu v alveolech</li> </ul>
<b>Negativní znaky</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>– nepřítomnost anorganických prachů (azbestóza)</li> <li>– nepřítomnost granulomů</li> <li>– nepřítomnost Langerhansových buněk</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– densní fibrotizace</li> <li>– nepřítomnost eosinofilů</li> <li>– nepřítomnost anorganických prachů (azbestóza)</li> <li>– nepřítomnost granulomů</li> <li>– nepřítomnost mikroorganismů (virové inkluse)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– nepřítomnost anorganických prachů (azbestóza)</li> <li>– nepřítomnost voštin</li> <li>– nepřítomnost granulomů</li> <li>– nepřítomnost Langerhansových buněk</li> <li>– nepřítomnost eosinofilů</li> <li>– nepřítomnost mikroorganismů (virové inkluse)</li> </ul>

50 % a to i v odlišení NSIP a UIP. Je tedy zřejmé, že pouze důsledné a opakované multidisciplinární týmové hodnocení případů IIP může vést ke stanovení správné diagnózy a tím k optimalizaci možné terapie a určení prognózy pacienta.

## Literatura

American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 165, 2: 277–304, 2002.

Corrin, B., Nicholson, A. G. Diffuse parenchymal disease of the lung. In: *Pathology of the Lungs*. Churchill Livingstone Elsevier, 2006.

du Bois, R., King jr, T. E. Challenges in pulmonary fibrosis 5: The NSIP/UIP debate. *Thorax* 62, 11: 1008–1012, 2007.

Kim, D. S., Collard, H. R., King Jr., T. E. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 3, 4: 285–292, 2006.

Leslie, K. O. Historical perspective: a pathologic approach to the classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 128, 5, Supl1: S513–S519, 2005.

Martinez, F. J. Idiopathic interstitial pneumonias. Usual interstitial pneumonia versus nonspecific interstitial pneumonia. *Proc Am Thorac Soc* 3, 1: 81–95, 2006.

Nicholson, A. G., Addis, B. J., Bharucha, H. et al. Inter-observer variation between pathologists in diffuse parenchymal lung disease. *Thorax* 59, 6: 500–505, 2004.

Visscher, D. W., Myers, J. L. Histologic spectrum of idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 3, 4: 322–329, 2006.

Wittram, C., Mark, E. J., McLoud, T. C. CT-Histologic correlation of the ATS/ERS 2002 classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics* 23, 5: 1057–1071, 2003.



## Využití vyšetření prokalcitoninu v pneumologii

Libor Fila

*Pneumologická klinika UK 2. LF a FN Motol*

Prokalcitonin (PCT) je specifickým ukazatelem systémové bakteriální infekce. U zdravých osob jsou průměrné koncentrace PCT v séru velice nízké ( $0,03 \pm 0,02$  ng/ml). Lokalizované bakteriální infekce (např. opouzdřený absces), stejně jako virové, mykotické či autoimunitní záněty a nebo operační trauma PCT výrazněji nezvyšují, narozdíl od dnes běžně používaného C-reaktivního proteinu (CRP) (Maruna 2004; Müller 2004).

U akutních bakteriálních infekcí odpovídá zvýšení PCT tíži celkové zánětlivé odezvy, u nemocných v sepsi, těžké sepsi či septickém šoku může být zvýšení sto- i tisícinásobné a při sledování dynamiky má i prognostický význam. Během sepse dochází k vzestupu hladin PCT již za 3 hodiny. Plazmatický poločas PCT je 55 hodin, tedy delší než např. u CRP. Kromě akutních bakteriálních infekcí zjišťujeme zvýšené hladiny PCT u urémie, jako paraneoplastický příznak (medulární karcinom štítné žlázy, malobuněčný bronchogenní karcinom, karcinoid) a přechodně u těžkých traumat (Christ-Crain et Müller 2005). Při posuzování přítomnosti bakteriální infekce u nemocných na urgentním příjmu není PCT lepším markerem než CRP, ale lépe hodnotí závažnost této infekce (Chan et al. 2004). Např. ve studii Gaïniho (Gaïni et al. 2007) měly mediány (IQR) koncentrací PCT tyto hodnoty: u zdravých kontrol 0,05 (0,04–0,06), u infekce bez sepse 0,15 (0,07–0,5), u sepse 0,4 (0,13–1,3), u těžké sepse 4,4 (1,3–22,2) a u septického šoku 46,1 (5,9–127,5) ng/ml. Koncentrace CRP se zde takto výrazně nelišily: u infekce bez sepse 71 (28,5–199,5), u sepse 181 (120–255), u těžké sepse 205 (126–306) a u septického šoku 197 (146–270) mg/l.

Ve studiích zabývajících se **infekcemi dolních cest dýchacích** byly hodnoty PCT signifikantně vyšší než u kontrol (0,11 ng/ml), a to u nozokomiálních pneumonií (0,46 ng/ml), u komunitních pneumonií (0,22 ng/ml) i u akutní exacerbace chronické bronchitidy (0,19 ng/ml) (Polzin et al. 2003). Ve studii Christ-Crainové (**ProRESP studie**) (Christ-Crain et al. 2004) byla ve skupině nemocných s vyšetřením PCT antibiotická (ATB) léčba doporučena u hodnot  $\geq 0,5$  ng/ml a spíše doporučena u hodnot  $\geq 0,25$  ng/ml (nedoporučena nebo spíše nedoporučena byla u hodnot  $< 0,1$  ng/ml, resp.  $< 0,25$  ng/ml), ve druhé skupině byla ATB zahajována podle klinického vyšetření. PCT vedená léčba umožnila redukcí podání ATB na 49 %, především ve skupinách akutní bronchitidy a akutní exacerbace CHOPN. Výsledky léčby v této studii byly srovnatelné v obou skupinách nemocných. Takto dosažená redukce preskripce ATB má potenciál snížit bakteriální rezistenci na ATB, náklady na léčbu i výskyt nežádoucích účinků léčby (Ball et al. 2002). Řada těchto nemocných skutečně ATB nevyžaduje, neboť infekce dolních cest dýchacích jsou i u dospělých běžně způsobeny virem (63 %), především rinoviry (33 %) a influenza virem (24 %). Baktérie jsou nacházeny méně často (26 %), a to především

pneumokok (19 % případů). Atypické patogeny jsou identifikovány vzácně, klinický obraz je u virových i bakteriálních infekcí obdobný (Creer et al. 2006). Srovnání PCT a CRP nabízí studie Stolze (Stolz et al. 2006), kde v souboru 243 osob s infekcemi dolních cest dýchacích byla bakteriální etiologie prokázána pouze ve 32 případech. Pro potřebu léčby ATB svědčil nález infiltrátů na skiagramu hrudníku, hladiny CRP  $> 50$  mg/l a PCT  $> 0,1$  ng/ml. Cut-off 50 mg/l u CRP a 0,1 ng/ml u PCT měly obdobnou senzitivitu (94 %) i specificitu (72 %). Pro cut-off 100 mg/l u CRP a 0,25 ng/ml u PCT byla senzitivita obdobná (84 %), ale PCT mělo vyšší specificitu (98 vs. 92 %). V současné době probíhá ve Švýcarsku další studie týkající se vedení ATB léčby infekcí dolních cest dýchacích pomocí PCT, a to u pacientů s nutností hospitalizace (**ProHOSP studie**) (Schuetz et al. 2007) s cílem zhodnotit vliv opakovaného měření PCT na délku podávání ATB a dobu hospitalizace.

Hospitalizovaní nemocní s **akutní exacerbací CHOPN (Pro-COLD studie)** (Stolz et al. 2006) měli při vedení ATB léčby pomocí PCT méně časté použití ATB (40 % vs. 72 %) oproti pacientům s nasazením ATB dle klinických příznaků, přitom klinický stav nemocných se v obou skupinách následujících 6 měsíců nelišil (hodnocena byla doba do další exacerbace a výskyt exacerbací a rehospitalizací), jako cut-off byla zvolena hladina PCT 0,1 ng/ml.

Vedení léčby **komunitní pneumonie (ProCAP studie)** (Christ-Crain et Müller 2005) pomocí hladin PCT (cut-off 0,25 ng/ml) ve srovnání s přístupem podle klinických příznaků vedlo redukcí používání ATB (85 vs. 99 % případů) včetně doby jejich podávání (5 vs. 12 dnů), opět byly výsledky léčby obdobné v obou skupinách pacientů. PCT zde mělo rovněž význam pro diferencially diagnostické posouzení nových infiltrátů na RTG hrudníku, u PCT  $< 0,1$  ng/ml bylo nutno zvažovat jinou etiologii než bakteriální pneumonie (virové infekce, kryptogenní organizující se pneumonie, malignity, plicní embolie, srdeční selhání). Podílem virové etiologie u komunitních pneumonií se zabývala např. studie, kterou provedl Angeles Marcos (Angeles Marcos et al. 2006). Dospělí nemocní zde měli etiologii stanovenou v 57 % případů, virová etiologie byla prokázána ve 40 % diagnostikovaných případů (mezi nimi 14 % influenza A, 7 % adenoviry a 7 % rinoviry). Srovnáním hladin PCT u pneumonií vyvolaných typickými a atypickými patogeny se zabýval Jereb (Jereb et Kotar 2006). V době přijetí k hospitalizaci měli nemocní s pneumonií vyvolanou atypickými patogeny oproti typickým patogenům srovnatelné hodnoty leukocytů ( $11,3$  vs.  $9,0 \times 10^9/l$ ) a koncentrace CRP (206 vs. 165 mg/l), ale signifikantně nižší koncentrace PCT (0,80 vs. 7,64 ng/ml). Tíži a mortalitu nemocných s komunitní pneumonií predikovala hodnota PCT při přijetí k hospitalizaci obdobně jako CRB-65 skóre (Krüger et al. 2008). ROC pro PCT byla 0,80 a pro CRB-65 0,79. Šlo o lepší predikci než

v případě CRP (ROC 0,62) a počtu leukocytů (ROC 0,61). Navíc PCT identifikovalo osoby s nízkým rizikem úmrtí ve všech třídách CRB-65 skóre. V této studii byl medián (IQR) PCT přeživších 0,13 (0,08–0,38) ng/ml, kdežto u zemřelých 0,88 (0,32–3,38) ng/ml. PCT byl rovněž významným prediktorem prognózy u nemocných s **ventilátorovou pneumonií** (Luyt et al. 2005). Špatnou prognózu signalizovaly hladiny PCT >1 ng/ml v prvním dnu se senzitivitou 83% a specificitou 64% a PCT >0,5 ng/ml v sedmém dnu se senzitivitou 90% a specificitou 88%.

Dat o hladinách PCT u nemocných s **plicní tuberkulózou** (TBC) není mnoho. Polzin nezjistil signifikantní rozdíl hodnot PCT u TBC (0,14 ng/ml) ve srovnání s kontrolami (0,11 ng/ml) (Polzin et al. 2003). Baylan zachytil u 57,8% případů plicní TBC hodnoty PCT <0,5 ng/ml (Baylan et al. 2006). Jako vysvětlení se nabízí role interferonu  $\gamma$  v obraně proti TBC, neboť tento cytokin inhibuje produkci PCT podobně, jako je tomu u virových infekcí (Raja 2004).

Vyšetření PCT u pacientů s **febrilní neutropenií** prokázalo v případě přítomnosti sepse vyšší medián hodnot PCT (2,30 vs. 0,49 ng/ml) ve srovnání s CRP (101,5 vs. 87,8 mg/l) (Massaro et al. 2007).

Nemocní se **systémovými autoimunitními chorobami a imunosupresí** měli v případě exacerbace základního onemocnění medián PCT 0,10 ng/ml, kdežto při bakteriální infekci se sepsí 0,53 ng/ml. Diagnostická přesnost PCT pro bakteriální infekci byla 0,797 (senzitivita 53,3% a specificita 97,1%) a odds ratio koncentrace PCT  $\geq 0,5$  ng/ml pro sepsi bylo 59,1 (Tamaki et al. 2008).

Koncentrace PCT při **hrudních operacích** byla obdobná v případě torakotomie i VATS, maximum hodnot bylo zjišťováno za 6–24 hodin po výkonu. Klínovitá resekce a lobektomie přitom byly z hlediska odezvy PCT na trauma více zatěžující než pneumonektomie (Franke et al. 2008).

Vcelku lze říci, že vyšetření PCT u infekcí dolních cest dýchacích umožňuje bezpečně snížit spotřebu ATB a že má oproti vyšetření CRP tyto výhody: při bakteriální infekci stoupá dříve a má lepší negativní prediktivní hodnotu, jeho zvýšení není ovlivněno užíváním imunosupresiv a koreluje s výskytem a prognózou sepse (Christ-Crain et Müller 2007).

Nicméně, v současnosti jsou studovány a hodnoceny další nádejně biomarkery bakteriálních infekcí a tíže sepse, jako je interleukin 6 (IL-6), lipopolysaccharide-binding protein (LBP), high-mobility group-box 1 protein (HMBG1), calcitonin gene-related protein I a II (CGRP), adrenomedulin (ADM), mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MR-proANP), copeptin neboli carboxy-terminal pro-vasopressin (CT-proAVP) a soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM-1) (Gaïni et al. 2007; Christ-Crain et Müller 2007).

## Literatura

- Angeles Marcos, M., Camps, M., Pumarola, T. et al. The role of viruses in the aetiology of community-acquired pneumonia in adults. *Antivir Ther* 11, 3: 351–359, 2006.
- Ball, P., Baquero, F., Cars, O. et al. Consensus Group on Resistance and Prescribing in Respiratory Tract Infection. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J Antimicrob Chemother* 49, 1: 31–40, 2002.
- Baylan, O., Balkan, A., Inal, A. et al. The predictive value of serum procalcitonin levels in adult patients with active pulmonary tuberculosis. *Jpn J Infect Dis* 59, 3: 164–167, 2006.

Creer, D. D., Dilworth, J. P., Gillespie, S. H. et al. Aetiological role of viral and bacterial infections in acute adult lower respiratory tract infection (LRTI) in primary care. *Thorax* 61, 1: 75–79, 2006.

Franke, A., Lante, W., Kupser, S. et al. Procalcitonin levels after different types of conventional thoracic surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 56, 1: 46–50, 2008.

Gaïni, S., Koldkjaer, O. G., Møller, H. J. et al. A comparison of high-mobility group-box 1 protein, lipopolysaccharide-binding protein and procalcitonin in severe community-acquired infections and bacteraemia: a prospective study. *Crit Care* 11, 4: R76, 2007.

Chan, Y. L., Tseng, C. P., Tsay, P. K. et al. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care* 8, 1: R12–20, 2004.

Christ-Crain, M., Jaccard-Stolz, D., Bingisser, R. et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 363, 9409: 600–607, 2004.

Christ-Crain, M., Müller, B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 30, 3: 556–573, 2007.

Christ-Crain, M., Müller, B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly* 135, 31–32: 451–460, 2005.

Christ-Crain, M., Stolz, D., Bingisser, R. et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 174, 1: 84–93, 2006.

Jereb, M., Kotar, T. Usefulness of procalcitonin to differentiate typical from atypical community-acquired pneumonia. *Wien Klin Wochenschr* 118, 5–6: 170–174, 2006.

Krüger, S., Ewig, S., Marre, R. et al. CAPNETZ Study Group. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J* 31, 2: 349–355, 2008.

Luyt, C. E., Guerin, V., Combes, A. et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171, 1: 48–53, 2005.

Maruna, P. Procalcitonin (PCT). In: Maruna, P. *Proteiny akutní fáze: fyziologie, diagnostika, klinika*. Praha: Maxdorf, 2004; 241–244.

Massaro, K. S., Costa, S. F., Leone, C. et al. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infect Dis* 22, 7: 137, 2007.

Müller, B., Christ-Crain, M., Nylen, E. S. et al. Limits to the use of the procalcitonin level as a diagnostic marker. *Clin Infect Dis* 39, 12: 1867–1868, 2004.

Polzin, A., Pletz, M., Erbes, R. et al. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur Respir J* 21, 6: 939–943, 2003.

Raja, A. Immunology of tuberculosis. *Indian J Med Res* 120, 4: 213–232, 2004.

Schuetz, P., Christ-Crain, M., Wolbers, M. et al. ProHOSP study group. Procalcitonin guided antibiotic therapy and hospitalization in patients with lower respiratory tract infections: a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res* 7: 102, 2007.

Stolz, D., Christ-Crain, M., Bingisser, R. et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 131, 1: 9–19, 2007.

Stolz, D., Christ-Crain, M., Gencay, M. M. et al. Diagnostic value of signs, symptoms and laboratory values in lower respiratory tract infection. *Swiss Med Wkly* 136, 27–28: 434–440, 2006.

Tamaki, K., Kogata, Y., Sugiyama, D. et al. Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol* 35, 1: 114–119, 2008.



## Neobvyklý průběh zánětlivého plicního onemocnění

Ivana Hricíková, Martina Šterclová, Martina Vašáková

*Pneumologická klinika, 1. LF UK a Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou, Praha*

### Úvod

Exogenní alergická alveolitida (EAA) patří do skupiny intersticiálních plicních nemocí. Rozvíjí se po opakované inhalační expozici některým antigenům. Onemocnění se vykytuje v různých klinických formách a může vést k nevratnému poškození plicního parenchymu. Prevalence choroby není známá. Byla popsána řada antigenů, jejichž inhalace může u vnímavých jedinců vést k rozvoji EAA. Mezi nejlépe popsané a neznámější patří farmářská plíce a holubářská plíce. Nepochybně nejčastěji popisovanými antigeny jsou bakterie a houby, se kterými se setkáváme ve svém okolí prakticky na každém kroku.

Patogeneze EAA není ještě do detailů známa. Na poškození plic se podílí jak humorální, tak buněčná imunita. V časných fázích onemocnění převažuje poškození imunokomplexy a látkami uvolněnými z aktivovaných neutrofilů, u subakutní a chronické EAA opožděný typ přecitlivělosti zprostředkovaný T lymfocyty. Zatím není známo, proč u některých exponovaných jedinců dojde k rozvoji onemocnění a u jiných ne. Dále je otázná, proč po přerušení expozice dojde u některých jedinců k úzdavě a u jiných plicní poškození dále progreduje. Je přijímána hypotéza, že k rozvoji EAA nestačí „jen“ přítomnost inhalačního antigenu, ale nezbytné jsou i další faktory (promotory). Jistě se uplatňuje i geneticky podmíněná predispozice a dalším faktorem usnadňujícím rozvoj EAA je zřejmě porucha funkce regulačních T lymfocytů. Za promotory jsou považovány infekční agens, inhalace chemikálií a poporodní období. Po počátečné fázi alveolitidy může dojít k různým situacím: a) vymizení alveolitidy, regeneraci plicního parenchymu a úzdavě, b) část lézí mizí, část zůstává – k částečné úzdavě, c) pomalé progresi a k plicní fibróze, d) k rychlému rozvoji plicní fibrózy.

Existují modifikující faktory, které ovlivňují průběh onemocnění. Faktory vedoucí k regresi onemocnění zahrnují zřejmě T lymfocyty zprostředkovanou desenzitizaci a produkci protizánětlivých působků včetně antiproteáz a antioxidačních látek. Naopak u nemocných s chronickou formou EAA byla prokázána vyšší produkce kolagenu plicními fibroblasty, snížená kolagenolytická aktivita a excesivní produkce inhibitorů kolagenáz v plicích.

Klinické příznaky nezávisí obvykle na typu inhalovaného antigenu. Obtíže se mohou objevit i měsíce a roky po expozici. Onemocnění může probíhat akutně, subakutně a chronicky.

**Akutní EAA:** symptomy se objevují 4–8 hodin po intenzivní expozici antigenu. Nemocní udávají teploty, třesavky, slabost, častá je i bolest hlavy, artralgie a myalgie. Z plicních příznaků dominuje významná dušnost, tlak na hrudi a suchý kašel. Příznaky vymizí za 24–48 hodin a znovu se mohou objevit při další expozici antigenu.

**Subakutní a chronická EAA:** onemocnění se rozvíjí spíše při dlouhodobé expozici antigenu o nízké koncentraci, obvykle v do-

mácím prostředí. Typickým příkladem je holubářská plíce. Choroba se rozvíjí plíživě, pomalu progreduje námahová dušnost, slabost, nechutenství, hubnutí. Nerozpoznaná a neléčená subakutní EAA může progredovat do chronické formy onemocnění. U takto postižených pacientů vznikají ireverzibilní plicní změny na podkladě plicní fibrózy, které svými důsledky postupně vedou k pravostrannému srdečnímu selhání.

U všech forem onemocnění můžeme fyzikálně zachytit bilaterální krepitus při plicních bazích a tachypnoi. Paličkovité prsty mívají nemocní s chronickou EAA.

Stanovit diagnózu EAA nemusí být vůbec jednoduché. Nejsou stanoveny celosvětově platná kritéria usnadňující stanovení diagnózy. Zásadní je na onemocnění v diferenciální diagnostice myslet. Důležitou roli jistě hraje podrobná pracovní, sociální anamnéza, koničky pacienta. Pátrat po možném zdroji vyvolávajícího antigenu je nebytné, protože eliminace zdroje sama o sobě může vést k významnému zmírnění obtíží nemocného a úzdavě. Radiologický obraz se mění podle formy onemocnění. Více než třetina nemocných s akutní formou EAA může mít normální nálezy na zadopředním skiagramu hrudníku. V pozdějších stádiích onemocnění se na skiagramu hrudníku setkáváme se zastřením charakteru mléčného skla (ground glass) a s retikulonodulacemi v různém poměru. Pro chronickou EAA je typický nálezy voštiny. U akutně probíhající EAA bývá výraznější radiologický nálezy ve středních plicních polích, u chronických forem spíše v horních plicních polích. Nálezy hilové či mediastinální lymfadenopatie, stejně jako poškození pleury je u EAA neobvyklé.

Senzitivita CT s vysokou rozlišovací schopností (HRCT) je vyšší než senzitivita prostých skiagramů hrudníku. U akutní EAA bývá popisováno zastřením charakteru mléčného skla, u subakutní EAA spíše okrouhlé opacity, pro chronickou EAA jsou typické retikulonodulace až voština. Často bývá popisován obraz intersticiálního plicního poškození na inspiračních scanech, tzv. air-trapping na expiračních HRCT scanech. Okrsky charakteru mléčného skla na HRCT korelují s histopatologickým obrazem alveolitidy a reverzibilních změn. Obraz voštinové plíce naopak představuje chronické progresivní onemocnění, jehož prognóza je nedobrá. Ve funkčním vyšetření obecně nacházíme restriktivní ventilační poruchu, již v časných stádiích zaznamenáme pokles difúzní plicní kapacity pro oxid uhelnatý. Stupeň ventilační poruchy nekoreluje s prognózou EAA. Porucha výměny plynů se projeví hypoxémií, která se stupňuje při námaze. V séru pacientů s EAA, a to i asymptomatických, vystavených expozici inhalačnímu antigenu můžeme detekovat specifické protilátky ve třídě IgG proti tomuto antigenu. Důležité místo v diagnostice má bronchoalveolární laváž (BAL). V lavážní tekutině (BALT) převažují lymfocyty, za diagnostické kritérium je považováno více než 30 % lymfocytů v BALT. Ukazuje se, že toto platí jen pro akutní

a subakutní formu onemocnění, při chronické EAA počet lymfocytů v BALT klesá. Obvykle dominují CB8+T lymfocyty. Bylo prokázáno, že poměr CD4/CD8 T lymfocytů se v BALT mění podle formy onemocnění. V BALT také zpravidla nacházíme zvýšené procento neutrofilů a žírných buněk.

Jestliže výše uvedená vyšetření nevedou ke stanovení diagnózy, je namísto provedení plicní biopsie. Histopatologické změny v plicní tkáni závisí na stádiu onemocnění. V obraze akutní EAA je popisován intersticiální zánět s depozity imunoglobulinu a komplementu. Pro subakutní a chronickou EAA je typický nálezu alveolity, intralveolárních exsudátů, granulomů bez nekroz, bronchiolity a v pokročilých stádiích intersticiální fibrózy a ztlustění alveolárních sept. V diferenciální diagnóze u akutních forem EAA, hlavně dle klinických symptomů, je třeba vyloučit pneumonie způsobené infekčním agens (viry, mykoplazmata, mykobakterie, houby) a obtíže způsobené toxickým působením organických prachů (organic dust toxic syndrome, ODTS). U subakutní a chronické EAA vždy musíme vyloučit infekční příčinu plicní granulomatózy (mykobakteriální infekce, TBC, NTM). Z neinfekčních granulomatózních procesů nutno vyloučit Wegenerovu granulomatózu, sarkoidózu, lymfocytární intersticiální pneumonii, lymfomy a lymfomatoidní granulomatózu, polékové poškození plic (methotrexát, prokarbazin, azbest), svízelné je zejména odlišení od ostatních intersticiálních plicních chorob a to zejména od idiopatické plicní fibrózy (IPF).

V terapii je na prvním místě nezbytné zamezit expozici danému inhalačnímu antigenu, pokud se nám jej podařilo identifikovat. Odhalení antigenu, pokud se jedná o antigen z domácího prostředí, může být velmi obtížné. Pokračující expozice inhalačnímu antigenu podmiňuje špatnou prognózu nemoci. V akutní fázi onemocnění, při těžkém průběhu a v případě progredující EAA je na místě terapie kortikosteroidy. Podáváme v těchto případech střední a vyšší dávky kortikosteroidů, řídíme se přitom klinickým stavem, radiologickým obrazem a funkčním vyšetřením plic. Dávku kortikosteroidů při ústupu klinických obtíží snižujeme. Při pokračujícím zhoršování plicních funkcí léčbu kortikosteroidy nepřerušujeme, i když není známo, ovlivní-li dlouhodobé podávání steroidů pozitivně průběh chronické EAA.

## Kazuistika

V prosinci 2007 byla na doporučení TRN ambulance v Praze 4 přijata 63letá nemocná s oboustranným rozsáhlým rentgenovým nálezem. Asi měsíc před přijetím na naši kliniku byla vyšetřena pro febrilie až 40 st. Celsia, námahovou dušnost a kašel se skromnou expektorací bělavých hlenů praktickým lékařem. Vzhledem ke klinickému stavu byla zahájena terapie antibiotiky (Klacid). Při kontrole u praktického lékaře přetrvávala vysoká sedimentace i námahová dušnost a kašel, proto byla odeslána k vyšetření ambulantním pneumologem. Na provedeném skiagramu hrudníku byl popsán oboustranný rozsáhlý infiltrativní proces, doporučena hospitalizace.

Při přijetí pacientka hypotenzní (TK 100/60 mmHg), námahově dušná, saturovala 92 %, poslechově dýchání sklípkové, bez vedlejších fenoménů, ostatní nálezu fyziologický. Není dispenzarizovaná pro žádné onemocnění. Žije v rodině, je důchodkyně, dříve pracovala jako účetní. Bez zátěže v rodinné anamnéze. Kuřačka 25 cigaret denně asi 45 let, měsíc exkuřačka. Po acylpyrinu udávala exantém, bez chronické medikace. Subjektivně udávala námahovou dušnost, suchý kašel, občas subfebrilie, únavu, myalgie a artralgie, pocení, bez hubnutí.

Laboratorně elevace zánětlivých parametrů (CRP 60,9 mg/l, Leuko  $10,5 \times 10^9/l$ , FW 50/86).

Na zadopředním skiagramu hrudníku (obrázek č. 1) v horním a částečně i středním plicním poli nehomogenní infiltrativní klínovitý stín, kulovitý nehomogenní infiltrát ve středním poli vpravo s centrálním projasněním, drobný infiltrát vpravo parakardiálně. Vlevo nehomogenní neostře ohraničené zastření středního plicního pole, kulovitý stín poměrně homogenní v dolním a středním poli laterálně, nad bránicí nehomogenní infiltrát oválného tvaru. V boční projekci perihilózní prstenčité stíny. Dále byla zjištěna lehká hypoxémie bez hyperkapnie při odběru krevních plynů z periferie ( $pO_2$  8,41, sat  $O_2$  92%,  $pCO_2$  4,01, pH 7,420). Ventilace fyziologické hodnoty ventilace, mírná obstrukce na periférii dýchacích cest (FVC 2,64 l/100 % n.h.,  $FEV_1$  2,01 l/90 % n.h.,  $FEV_1/IVC$  76 %,  $MEF_{25-75}$  1,57 l/56 % n.h.), středně těžká porucha difúzní kapacity plic ( $TL_{CO}$  65 % n.h.).

Vzhledem k rentgenovému nálezů a klinickému stavu, byla zahájena antibiotická terapie empiricky (Augmentin). Po antibiotické terapii došlo k poklesu zánětlivých parametrů (CRP 14,7 mg/l, leuko  $8,4 \times 10^9/l$ ), zlepšení subjektivních obtíží, ale jen částečné regrese rentgenového nálezů. V diferenciální diagnóze mimo atypickou pneumonii a infekci mykobakteriemi pomýšleno i na Wegenerovu granulomatózu. Později, kdy došlo k další regresi RTG nálezů (obrázek č. 2) ve smyslu regrese infiltrativních změn a přetrvával obraz oboustranných prstenčitých stínů v centru s projasněním, zvažována možnost plicních abscesů, cystického poškození plic event. bronchogenního karcinomu (dlouholetá kuřačka).

Odebrané tumorózní markery negativní, ANCA negativní, atypické patogeny vyšetřované z aspirátu při BRSK PCR negativní. Při bronchoskopii bronchy oboustranně až do periferie volné, sliznice atrofická, snadno při dotyku krvácí, s hojnou hlenovitou sekrecí. Cytologie ve smyslu záchytu atypických buněk negativní, nalezeny shluky neutrofilů a makrofágů na hemoragickém pozadí. Aspirát kulturačně negativní, BK mikroskopicky i MTD negativní. Klinický stav nemocné postupně zlepšen, ta prakticky bez obtíží, vymizel kašel i námahová dušnost. Při CT hrudníku (4 mm řezy) nativním i postkontrastním, popsány infiltráty v obou plicních křídlech, prakticky ve všech lalocích, které vytvářejí kruhovitě formace se zachovalým plicním parenchymem centrálně, velikosti od 2,5 do 8,5 cm. Rozpadové dutiny neprokázány. Naznačené opacity mléčného skla, v oblasti pravého plicního hilu zvětšená uzlina 15 mm příčně. Jako vedlejší nálezu popsána vícečetná cystoidní ložiska v zachycené části jater. Ještě doplněno ultrasonografické vyšetření epigastria, které popisuje drobné cysty v levé jaterním laloku.

Na kontrolním skiagramu hrudníku patrná částečná regrese nálezů oboustranně, klinicky nemocná již prakticky bez obtíží, přetrvávala pouze dušnost při větší námaze. V této fázi se nabízelo stav uzavřít jako pomalu regredující bilaterální atypickou bronchopneumonií.

Cíleně byly doplněny anamnestické údaje, kdy pacientka udala, že doma chová dva papoušky. Následně ještě doplněna bronchoskopie s bronchoalveolární laváží a transbronchiální biopsií. V BALT 40 % lymfocytů, index CD4+/CD8+ 1,4, TBB nebyla přínosná ke stanovení klinické diagnózy. Byly provedeny specifické IgG (papoušek, andulka), které vyšly pozitivně.

Dle klinického a rentgenového obrazu se z největší pravděpodobnosti tedy jedná o exogenní alergickou alveolitu, superinfekci v úvodu onemocnění nelze vyloučit. Vzhledem k tomu, že spontán-

ně, resp. při přerušení expozice inhalačnímu antigenu, došlo jak k radiologické regresi tak i zlepšení klinického stavu nemocné, nebylo nutné zahájit léčbu kortikosteroidy. Doporučeno odstranit expozici inhalačního antigenu. Pacientka nadále v ambulantním sledování naší kliniky, papoušky z bytu odstranila, klinické příznaky vymizely, na skiagramu hrudníku t. č. „jen“ pruhovité stíny jako rezidua původních infiltrátů, přetrvává postižení difuzní kapacity plic ( $TL_{CO}$  61 % n. h.), upravila se hypoxémie ( $pO_2$  9,02 kPa).

## Diskuse

Jak již bylo zmíněno v úvodu, stanovit diagnózu EAA nemusí být jednoduché. Důležité je na toto onemocnění v diferenciální diagnostice myslet. Nepodceňovat pracovní a sociální anamnézu (dům, péřové polštáře, vířivky, klimatizace), koníčky nemocného.

I když v našem případě nebyl anamnestický údaj o chovu papoušků známý hned od začátku hospitalizace, bizarní radiologický nález a nedostatečná odpověď na antibiotika nás vedly k úvaze o onemocnění plic z přecitlivělosti. Po retrospektivním zhodnocení průběhu příznaků lze soudit, že onemocnění probíhalo pod obrazem subakutní exogenní alergické alveolity – febrilie, dušnost, únava, maximum RTG nálezu ve středních polích, postižení difuzní kapacity plic, hypoxémie a zlepšení klinických příznaků i RTG nálezu nastalo po odstranění expozice inhalačních antigenů (pobyť v nemocnici). Diagnózu podpořilo CT vyšetření hrudníku, vyšetření BALT a pozitivita specifických IgG. Vzhledem ke klinickému průběhu terapie kortikosteroidy nebyla nutná. Podle klinického a RTG obrazu má nemocná v tomto případě velmi dobrou prognózu. Pacientka po poučení odstranila papoušky za svého domácího prostředí.

## Literatura

- Arshad, M., Braun, S. R., Sunderrajan, E. V. Severe hypoxemia in farmer's lung disease with normal findings on chest roentgenogram. *Chest* 91, 2: 274–275, 1987.
- Baughman, R. P., Drent, M. Role of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 22, 2: 331–341, 2001.
- Bourke, S. J., Dalphin, J. C., Boyd, G. et al. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J Suppl*, 32: S81–S92, 2001.
- Camarena, A., Juárez, A., Mejia, M. et al. Major histocompatibility complex and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in pigeon breeder's disease. *Am J Respir Crit Care Med* 163, 7: 1528–1533, 2001.
- Cormier, Y., Laviolette, M., Cantin, A. et al. Fibrogenic activities in bronchoalveolar lavage fluid of farmer's lung. *Chest* 104, 4: 1038–1042, 1993.
- Farebrother, M. J., Kelson, M. C., Heller, R. F. Death certification of farmer's lung and chronic airway diseases in different countries of the EEC. *Br J Dis Chest* 79, 4: 352–360, 1985.
- Green, B. J., Tovey, E. R., Sercombe, J. K. et al. Airborne fungal fragments and allergenicity. *Med Mycol* 44, Suppl 1: S245–S255, 2006.
- Grubek-Jaworska, H., Hoser, G., Droszcz, P., Chazan, R. CD4/CD8 lymphocytes in BALF during the efferent phase of lung delayed-type hypersensitivity reaction induced by single antigen inhalation. *Med Sci Monit* 7, 5: 878–883, 2001.
- Chen, C., Kleinau, I., Niggemann, B. et al. Treatment of allergic alveolitis with methylprednisolone pulse therapy. *Pediatr Allergy Immunol* 14, 1: 66–70, 2003.
- Churg, A., Muller, N. L., Flint, J., Wright, J. L. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol* 30, 2: 201–208, 2006.
- Inase, N., Sakashita, H., Ohtani, Y. et al. Chronic bird fancier's lung presenting with acute exacerbation due to use of a feather duvet. *Intern Med* 43, 9: 835–837, 2004.
- Küpel, E., Karnak, D., Kayacan, O., Beder, S. Clues for the differential diagnosis of hypersensitivity pneumonitis as an expectant variant of diffuse parenchymal lung disease. *Postgrad Med J* 80, 944: 339–345, 2004.
- Kurup, V. P., Zacharisen, M. C., Fink, J. N. Hypersensitivity pneumonitis. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 48, 2: 115–128, 2006.
- Lacasse, Y., Cormier, Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Orphanet J Rare Dis* 1: 25, 2006.

Lacasse, Y., Selman, M., Costabel, U. et al.; HP Study Group. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 168, 8: 952–958, 2003.

Lynch, D. A., Rose, C. S., Way, D., King jr., T. E. Hypersensitivity pneumonitis: sensitivity of high-resolution CT in a population-based study. *AJR Am J Roentgenol* 159, 3: 469–472, 1992.

Obr. č. 1: Zadopřední skiagram hrudníku při přijetí pacientky do nemocnice



Foto z archivu autorů

Obr. č. 2: Pravý boční skiagram hrudníku při přijetí do nemocnice



Foto z archivu autorů

Obr. č. 3: Zadopřední skiagram hrudníku s nálezem pozvolné regrese nálezu při vyloučení expozice organickému prachu



Foto z archivu autorů